

Jan Tatoń, Małgorzata Bernas

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

Zespół metaboliczny – kontrowersje wokół akademickiej debaty i realiów praktyki klinicznej

Metabolic syndrome – controversies between academic debate and real world medical practice

STRESZCZENIE

Pojęcie zespołu metabolicznego odnosi się do zjawiska współwystępowania charakterystycznych, głównie metabolicznych, czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Dotychczas nadal trwają dyskusje dotyczące kolejnych modyfikacji definicji tego zespołu. Łączą się one z wieloskładnikowym charakterem czynników etiologicznych i patogenetycznych.

Nie można podać definicji zespołu metabolicznego opartej na znajomości etiologii. Stąd wynikają utrudnienia zarówno diagnostyczne, jak i w formułowaniu planów prewencji i leczenia. Obserwacje kliniczne wskazują, że liczba czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań z reguły jest większa niż ujmują to proponowane definicje; są one dodatkowo ilościowo zmienne. Można sądzić, że ich określenie za pomocą pojęcia „ryzyka angiometabolicznego” oraz zwiększenie dążności do indywidualizacji klinicznego postępowania może być bardziej przydatne w praktyce niż akademickie dyskusje dotyczące z reguły zbyt uproszczonych kryteriów. Z tego względu praktycznie istotne jest sprecyzowanie bardziej indywidualnych zasad postępowania diagnostycznego, prewencyjnego i leczniczego w formie algorytmu decyzji klinicznych. W opracowaniu przedstawiono odpowiednie propozycje. Wydaje się, że obecnie w każdym przypadku zespołu metabolicznego koniecz-

na jest ocena insulinooporności. Do pierwotnych działań prewencyjnych i leczniczych należy zmniejszenie insulinooporności — także na drodze farmakologicznej.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, ryzyko angiometaboliczne, kliniczne aspekty

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 13–26

ABSTRACT

The expression „metabolic syndrome” points to the coexistence of selected, mainly metabolic factors, forming the increased global risk of atherosclerosis and of its complications. However the delineation of such cluster of metabolic, atherogenic risk continue to be under discussion resulting in many not always well evidenced definitions. They are related to selected on different levels of evidence criteria, which are not equivalent. Primary etiological mechanisms of the metabolic syndrome are not known. This fact impairs all actual definition. It is also the cause at many diagnostic, preventive and therapeutic difficulties in clinical practice. The number of the risk factors of atherosclerosis and of its complications is almost always greater than the frames of definitions; the risk factors are also quantitatively different. Therefore their delineation with the more dynamic concept emphasises of “angiometabolic” risk could be more practical. It the need for individualization, which could be more useful than the academic discussion about the definitions.

It follows that such approach should be based on more individual diagnostic plans. The proposal of such plan is presented.

Key words: metabolic syndrome, angiometabolic risk, clinical aspects

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 13–26

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jan Tatoń
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa
tel.: (022) 326 58 17
e-mail: klindiab@amwaw.edu.pl
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 22.02.2007 Przyjęto do druku: 17.12.2007

Spór o definicję zespołu metabolicznego

Około 50 lat temu Jakub Węgiętko w Warszawie wprowadził pojęcie cukrzycy skojarzonej z innymi zaburzeniami: otyłością, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca. Odpowiadało ono w dużym stopniu obecnej definicji zespołu metabolicznego [1, 2]. Wyodrębnienie zespołu metabolicznego w sposób bardziej szczegółowy zaproponował w 1988 roku Reaven, wskazując, że składa się on z występujących jednocześnie czterech czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: otyłości brzusznej, hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii w postaci hipertriglicydemii oraz obniżenia cholesterolu frakcji HDL i podwyższenia cholesterolu „nie-HDL” [3]. W późniejszym okresie do zespołu dodawano w sposób dość arbitralny wiele innych zaburzeń i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, na przykład mikroalbuminurię, zwiększenie tendencji prozakrzepowych, zmniejszenie aktywności fibrynolitycznej, nasilenie mechanizmów oksydacyjnych w komórkach i krwi oraz zwiększenie aktywności cząsteczek i markerów zapalnych [4–7].

Nowych spostrzeżeń w tym zakresie pojawia się bardzo wiele. Wpływają one na zmiany poglądów, definicji i klinicznych rekomendacji [8–11]. Wciąż trwają dyskusje dotyczące kolejnych modyfikacji definicji zespołu metabolicznego. Powoduje je wieloskładnikowy i zmienny charakter czynników etiologicznych i patogenetycznych tego zespołu. Niepokój interpretacyjny utrudnia działania praktyczne.

Czy możliwe jest jednolite ujęcie etiologii zespołu metabolicznego?

Badania, które mają na celu wyjaśnienie zarówno przyczyn powstawania zespołu, jak i epidemicznego występowania jego wielobjawowych form, z jednej strony opierają się na analizach genetycznych i genotypowych, a z drugiej strony na obserwacjach wpływów środowiska zewnętrznego.

Mechanizmy patogenetyczne zespołu metabolicznego działają już w okresie życia płodowego, a także w okresie rozwoju psychofizycznego młodzieży i później, w wieku dojrzałym.

Zmienność genetyczna. Wykryto wiele zaburzeń genetycznych kształtujących predyspozycję do powstawania zaburzeń ujawnianych przez wpływy środowiskowe. Zespół metaboliczny jest uwarunkowany wielogenowo (tab. 1).

Nieswoistość środowiskowa. Do wpływów środowiskowych zalicza się niedożywienie płodu w okresie życia płodowego i zaburzenia w organogenezie, zwłaszcza tkanki tłuszczowej, układu wyspowego trzustki, serca i układu naczyniowego.

Później wpływy środowiskowe, które ujawniają kliniczne zaburzenia zespołu metabolicznego, wiążą się przede wszystkim ze stylem życia, a szczególnie z nadmierną podażą wysoko energetycznych i wysoko przetworzonych produktów żywnościowych oraz bezczynności mięśniowej połączonej ze zmniejszeniem siły mięśni i wydolności fizycznej (ryc. 1, 2, tab. 2, 3).

Z powyższych danych wynika, że ustalenie definicji zespołu metabolicznego opartej na czynnikach etiologicznych obecnie nie jest możliwe. Z tego powodu należy się odnieść do patogenezy.

Nadrzędne patogenetyczne znaczenie insulinooporności

„Wspólnym mianownikiem” patogenetycznym działania różnych wpływów genetycznych i środowiskowych najczęściej jest zmniejszenie wrażliwości tkanek i komórek na insulinę przez powstawanie insulinooporności poreceptorowej. Indukuje ona wiele dalszych zaburzeń stanowiących podstawę objawów klinicznych, które obserwuje zarówno pacjent, jak i lekarz (tab. 2, 3).

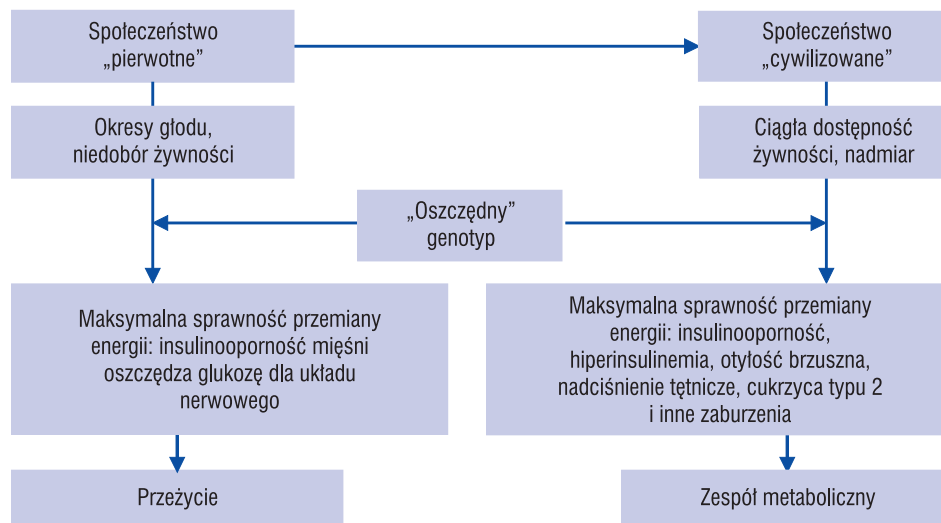
Objawy zespołu metabolicznego powstają więc wskutek interakcji nieprawidłowości genetycznych, zaburzeń rozwoju osobniczego w okresie płodu i wczesnego dzieciństwa oraz wpływów cywilizacyjnych sprzyjających otyłości brzusznej, insulinooporności, cukrzycy typu 2, dyslipidemii i nadciśnieniu tętniczemu. Patogenetycznym wspólnym podłożem tych zaburzeń jest insulinooporność. Wiadomo jednak, że charakter tego zaburzenia jest bardzo różnorodny [2–4, 12–15].

Udowodniono jednak, że normalizacja masy tłuszczowej ciała, połączona z normoglikemią i zmniejszeniem insulinooporności tkanek u osób z zespołem metabolicznym, bardzo istotnie redukuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Powstają w ten sposób wskazania do leczenia za pomocą monitorowanych, prozdrowotnych zmian stylu życia, metforminy, akarbozy, tiazolidinedionów, analogów GLP-1, inhibitorów DPP-4 (sitagliptin) lub do leczenia skojarzonego tymi lekami i insuliną w celu uzyskania stężenia HbA_{1c} poniżej 6,1% [7, 12, 16–18].

Ze względu na kliniczne i epidemiologiczne obserwacje podejmuje się wiele badań molekularnych, patofizjologicznych i terapeutycznych dotyczących szczegółowego charakteru zależności między epidemią otyłości, cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego i powikłań kardiologicznych. Wskazuje się w tym zakresie na różne postacie i stopnie nasilenia zaburzeń reaktywności narządów i tkanek, w tym także serca i naczyń na insulinę, czyli na insulinooporność. W wyniku takich badań przedstawiono hipotezę wspólnej przyczyny cukrzycy typu 2 oraz miażdżycy i jej powikłań, którą jest prawdopodobnie insulinooporność powstająca już w okresie rozwoju

Tabela 1. Geny i sekwencje DNA wpływające na powstawanie zespołu metabolicznego

Gen	Warianty genetyczne	Lokalizacja
ACRP30	T94G	Region kodujący
ACRP30	Arg112Cys	Region kodujący
ACRP30	Ile164Thr	Region kodujący
ACRP30	Arg221Ser	Region kodujący
ACRP30	His241Pro	Region kodujący
ACRP30	-11 391/-11 377	5'ekson niekodujący
Leptyna	A19G	5'ekson niekodujący
Leptyna	25(CAA/CAG)	Region kodujący
Leptyna	-2548G→A	5'UTR
Leptyna	Tetra-nt repeat	5'UTR
Leptyna	ΔG133	Region kodujący
Rezystyna	-394C→G	5'UTR
Rezystyna	IVS2 + 181G→A	Intron
Rezystyna	-537A→C	5'UTR
Rezystyna	-420C→G	5'UTR
Rezystyna	ATG-triplet repeat	3'UTR
PC-1	Lys121Gln	Region kodujący
PC-1	G2897A, G2906C, C2948T	3'UTR haplotyp
PPAR _γ	Pro12A1a	Region kodujący
receptor β ₃ -adrenoergiczny	Trp64Arg	Region kodujący
11β-HSD-2	CA-repeat	1 st intron
11β-HSD-2	A1a328Val	Region kodujący
11β-HSD-2	Pro227Leu	Region kodujący
11β-HSD-2	Arg213Cys	Region kodujący
11β-HSD-2	Kys179Arg	Region kodujący
11β-HSD-2	Arg208His	Region kodujący
TNF-α	-308G→A	Promoter
TNF-α	Skojarzenie	6p21.3 locus
TNF-α	-857C→T	Promoter
GR	Bcl I RFLP	4.5/2.3 kb RFLP
GR	Tth 111I RFLP	3.8/3.4 kb RFLP
GR	Va1571A1a	Region kodujący
GR	Asn363Ser	Region kodujący
GR	Arg477His	Region kodujący
GR	Gly679Ser	Region kodujący
GR	Glu22Arg/Glu23Lys	Region kodujący
MC4R	De1211*	Region kodujący
MC4R	Ins732*	Region kodujący
AgRP	-38C→T	Promoter
AgRP	A1a67Thr	Region kodujący
NPY	Leu7Pro	Region kodujący
CART	-156A→G	5'UTR
CART	-929G→C	5'UTR
CART	A1475G	3'UTR
POMC	Arg236Gly	Region kodujący



Rycina 1. W warunkach ciągłej dostępności żywności lub jej nadmiaru „oszczędny” (insulinooporny) genotyp powoduje hiperinsulinemię, otyłość brzuszną i inne składniki zespołu metabolicznego, a w późniejszej fazie uszkodzenie komórek β trzustki, cukrzycę typu 2

OUN

zmiany w sekrecji hormonów podwzgórzowych
 aktywacja osi HP
 niedobór hGH
 wzmożenie napięcia układu nerwowego sympatycznego

Nadnercza

↓ DHEA

Steroidy płciowe:

testosteron u M
 testosteron u K
 androgenizacja
 policystyczne jajniki

Tkanka tłuszczowa, szczególnie brzuszna

↑ PAI-1, IL-8, TNF- α
 ↑ resystyna, leptyna
 ↓ adyponektyna
 ↑ lokalna aktywacja kortyzolu przez β -HSD
 ↓ PPAR γ

Trzustka

↑ wydzielanie insuliny

Jelito

zmiany w sekrecji hormonów jelitowych
 grelina, GLP-1, PYY
 inne

Funkcje śródkomórkowe

aktywacja szlaków asymilacji energii:
 – ↑ długołańcuchowe CoA
 – ↑ glukozamina

Zaburzenia metaboliczne

Hiperglikemia
 Hiperlipidemia:
 ↑ triglicerydy
 ↓ cholesterol frakcji HDL
 ↑ cholesterol frakcji LDL
 hiperurikemia
 hiperhomocysteinemia

Wątroba

stłuszczenie
 ↑ wytwarzania i sekrecji VLDL

Śródbłonek

nadmiar czynników wzrostu śródbłonka,
 inne zaburzenia szlaku NF κ B

Mięśnie

insulinooporność
 zwiększenie tłuszczu wewnątrzkomórkowego
 ↓ oksydacji tłuszczu

Układ RAS

aktywacja

Stres oksydacyjny

aktywacja wytwarzania wolnych rodników

Markery zapalne

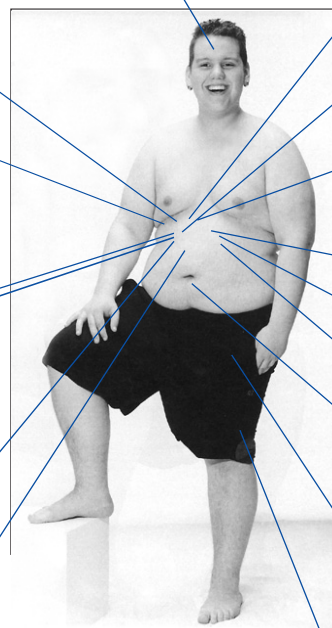
↑ wytwarzanie, aktywacja

Naczynia

odczyn zapalny o małym nasileniu
 proliferacja mięśni gładkich
 upośledzenie syntezy NO
 nadciśnienie tętnicze

Układ krzepnięcia i fibrylizy

↑ PAI-1
 wytwarzanie: śródbłonek, wątroba, tkanka tłuszczowa
 ↓ t-PA
 ↑ fibrynogen
 ↑ ATIII, białko C, S, trombomodulina α_2 antyplazmina
 – inhibitory koagulacji



Rycina 2. Otyłość brzuszna, insulinooporność generuje wiele czynników ryzyka miażdżycy: zespół metaboliczny lub ryzyko angiometaboliczne

Tabela 2. Czynniki powodujące powstanie insulinooporności oraz możliwości ich ograniczania

Czynnik	Możliwość interwencji
Otyłość brzuszna	Redukcja masy ciała
Bezczynność mięśniowa	Aktywność fizyczna — 30-minutowy wysiłek aerobowy 3 razy w tygodniu
Leczenie tiazydami, steroidami, progesteronem	Modyfikacja terapii
Odwodnienie (niezależnie od przyczyny)	Wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych
Podeszły wiek	—
Ciąża	—

Tabela 3. Częstość występowania insulinooporności (%) w zależności od liczby zaburzeń metabolicznych u jednej osoby (Bonora i wsp. Diabetes 1998; 4: 1643–1649)

Grupy i liczby badanych		Liczba zaburzeń metabolicznych				
		0	1	2	3	4
Łącznie	888	27%	43%	59%	80%	95%
Mężczyźni	450	25%	39%	48%	77%	84%
Kobiety	438	29%	48%	73%	83%	100%
Wiek ≥ 60	486	30%	47%	70%	83%	100%
Wiek < 60	402	19%	39%	52%	79%	95%
BMI > 25	414	43%	54%	71%	91%	100%

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

płodu. Powoduje ona później, w interakcji z wpływami środowiskowymi, powstanie otyłości brzusznej i jej powikłań. Określono ją mianem hipotezy „wspólnej gleby”, czyli insulinooporności, na podłożu której powstają jednocześnie zaburzenia metaboliczne i kardiologiczne — zależne od miażdżycy. Odnosi się ona przede wszystkim do zaburzeń angiotoksycznych, powodujących insulinooporność [5–7]. Nie uwzględnia jednak wielu innych możliwych okoliczności patogenetycznych. Niektóre spośród nich przedstawiono poniżej.

Szczególny charakter niektórych składników zespołu metabolicznego

Cukrzyca typu 2 jako nadrzędny czy podrzędny składnik zespołu metabolicznego?

Podwyższenie glikemii na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy, czyli „stan przedcukrzycowy” lub cukrzyca typu 2, występują w definicjach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *International Diabetes Federation* (IDF). Zaburzenia te są skojarzone z otyłością brzuszną i innymi składnikami zespołu określonymi w tych definicjach; mają charakter postępujący. Ich początkowe objawy wiążą się przede wszystkim z insulinoopornością, a końcowe — z niedoborem insuliny. Powoduje to potrzebę zmian

w leczeniu oraz regulacji dietetycznych i dotyczących treningu fizycznego. Odpowiednią ewolucję przechodzi też farmakoterapia. Podaje się kolejno: a) leki zwiększające wrażliwość na insulinę (metforminę, akarbozę, a także orlistat i rimonabant), b) powyższe leki w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, c) leczenie skojarzone za pomocą leków zwiększających wrażliwość na insulinę oraz insuliny lub jej analogów. Ze względu na insulinooporność często konieczne jest podanie insuliny w znacznej dawce, na przykład 0,7–1,3 j.m./kg masy ciała nałóżnej, w algorytmie czterech wstrzyknięć. Ten rodzaj insulinoterapii można stosować tylko przy wprowadzeniu przez osoby leczone odpowiednich zmian w sposobie odżywiania i aktywności fizycznej oraz przy farmakologicznym zmniejszaniu insulinooporności. Cukrzyca typu 2, skojarzona z zespołem metabolicznym, bardzo wysokim ryzykiem miażdżycy tętnic i jej powikłań, a także z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy występującymi w zespole metabolicznym, z reguły wymaga leczenia wieloczynnikowego — metabolicznego i naczynioprotekcyjnego [12, 19–23]. Jest więc zaburzeniem o bardzo indywidualnym charakterze.

Dyslipidemia jako pierwotny czy wtórny składnik zespołu metabolicznego?

Nadmierne nagromadzenie tłuszczu w obrębie jamy brzusznej, a więc zjawisko cywilizacyjne dotyczące

znacznego odsetka dorosłych osób, generuje lub ujawnia insulinooporność. Pojawiają się wtedy dalsze zaburzenia, takie jak: zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwiększenie stężenia cholesterolu „nie-HDL” (cholesterol całkowity — cholesterol frakcji HDL) powyżej 130 mg/dl, podwyższenie stężenia lipoprotein VLDL, IDL oraz LDL, a także powstawanie jakościowych zmian w strukturze lipoprotein LDL w postaci małych, „gęstych” cząstek zawierających więcej cholesterolu i łatwiej penetrujących do ściany naczyń [12, 24].

Wnikliwe określenie objawów zespołu metabolicznego w tym zakresie umożliwia zastosowanie odpowiedniego leczenia (modyfikacje diety, trening fizyczny, stosowanie statyn i fibratów [12, 21, 22]. Zaburzenia dyslipidemiczne, które występują w zespole metabolicznym, mają jednak bardzo zróżnicowany jakościowo i ilościowo charakter, wskazujący na ich indywidualne odrębności.

Zaburzenia prozakrzepowe i antyfibrynolityczne — ważny czynnik ryzyka miażdżycy nieujmowany w definicjach

Zespół metaboliczny z reguły wywołuje zmiany w stężeniu i aktywności różnych czynników procesów krzepnięcia. Obserwuje się także osłabienie procesów fibrynolitycznych. W praktyce mierzy się je, oznaczając stężenie i aktywność tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*), jego inhibitora (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*) i fibrynogenu [25–27].

Bardzo znaczna częstość występowania tego rodzaju zaburzeń uzasadnia stosowanie w wielu przypadkach zespołu metabolicznego takich leków, jak: kwas acetylosalicylowy, tiklopidyna, klopidogrel. Wiele definicji zespołu metabolicznego nie uwzględnia tych faktów.

Nadciśnienie tętnicze — czy ma ono w zespole metabolicznym odrębny charakter?

U około 25% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można wykryć różnego rodzaju zaburzenia metaboliczne. Są to przypadki nadciśnienia tętniczego „metabolicznego”, które pojawia się u osób:

- chorych na cukrzycę typu 2, rzadziej typu 1, u których nie występuje nefropatia;
- chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 z nefropatią cukrzycową;
- z upośledzeniem tolerancji glukozy;
- z różnymi postaciami dyslipidemii;
- chorych na hiperurikemię (dnę);
- otyłych, zwłaszcza z otyłością typu brzuszno;
- z insulinoopornością i hiperinsulinemią bez cukrzycy lub bez otyłości;

- ze szczawianicą, porfirią, hiperhomocysteinemią i niektórymi innymi, rzadko występującymi chorobami przemiany materii.

Nadciśnienie tętnicze może występować w połączeniu z różnymi konstelacjami wymienionych powyżej zaburzeń metabolicznych [12]; często występuje rodzinnie. Wywiady mogą także wskazywać na rodzinne występowanie tych zaburzeń metabolicznych bez nadciśnienia tętniczego.

W zespole metabolicznym, w którym wiodącym objawem jest tego rodzaju „metaboliczne” nadciśnienie tętnicze, plan diagnostyczny, prewencyjny i terapeutyczny musi być odpowiednio dostosowany do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jest on także wieloskładnikowy, ale różni się od planów stosowanych w innych układach składników zespołu metabolicznego.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób z zespołem metabolicznym korzystne jest stosowanie leków niepowodujących zwiększenia insulinooporności, takich jak: inhibitory ACE i receptor AT_1 , β -adrenolityki, karwedilol, indapamid lub antagoniści wapnia [6, 12, 25]. Obserwacje kliniczne wskazują na znaczne, indywidualne zróżnicowanie nadciśnienia tętniczego, które może zmieniać przebieg zespołu metabolicznego.

Inne nieujęte w definicjach składniki zespołu metabolicznego istotne dla programów prewencji i leczenia

Nadmiar tłuszczu trzewnego i insulinooporność powodują wiele innych zaburzeń, poza powyżej wymienionymi, w tym nasilenie działania aktywatorów zapalnych, takich jak: cytokiny i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), interferon, hiperurykemia, hiperhomocysteinemia, hiperleptynemia, zwiększenie stężenia testosteronu i wirylizacja u kobiet, zmniejszenie stężenia tego hormonu u mężczyzn oraz zwiększenie wydzielania i nasilenie działania kortyzolu, katecholamin i innych hormonów. Tłuszcz trzewny jest głównym miejscem syntezy i wydzielania wielu cząsteczek prozapalnych, takich jak cytokiny — znaczenie polskie (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina 6. „Nieinfekcyjny” proces zapalny jest dodatkowo skorelowany z poziomem insulinooporności oraz ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [5–7, 11]. Powyższe liczne zaburzenia zależą w dużej mierze od specjalnej (dzięki układowi krążenia wrotnego) łączności między tkanką tłuszczową w jamie brzusznej a wątrobą, która stale otrzymuje większe od fizjologicznych ilości wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu (stłuszczenie wątroby) [7].

W podsumowaniu powyżej przedstawionych obserwacji należy stwierdzić, że różne proaterogenne zaburzenia mogą się pojawiać w indywidualnie zmiennym

Tabela 4. Porównanie definicji zespołu metabolicznego opracowanych przez WHO, NCEP ATP III oraz IDF*

Czynnik ryzyka	WHO	NCEP ATP III	IDF
	Cukrzyca (DM)/nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) lub upośledzona tolerancja glukozy (IGT) lub insulinooporność (IR) i co najmniej 2 inne czynniki ryzyka	Co najmniej 3 z poniższych czynników ryzyka	Zwiększony obwód talii (WC) (z uwzględnieniem przynależności etnicznej) i co najmniej 2 inne czynniki ryzyka
Otyłość	Wskaźnik talia–biodra > 0,9 u mężczyzn i > 0,85 u kobiet i/lub BMI > 30 kg/m ²	Obwód talii (WC) ≥ 102 cm (40 cali) u mężczyzn i ≥ 88 cm (35 cali) u kobiet	Przekroczenie wartości progowej obwodu talii (WC) dla danej grupy etnicznej
Stężenie triglicerydów	≥ 50 mg/dl	≥ 50 mg/dl lub farmakoterapia z powodu hipertriglicerydemii	≥ 50 mg/dl lub farmakoterapia z powodu hipertriglicerydemii
Stężenie cholesterolu frakcji HDL	< 35 mg/dl u mężczyzn < 39 mg/dl u kobiet	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet lub farmakoterapia z powodu obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL	< 40 mg/dl u mężczyzn < 50 mg/dl u kobiet lub farmakoterapia z powodu obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL
Ciśnienie tętnicze	≥ 40/90 mm Hg	Skurczowe ≥ 30 mm Hg lub rozkurczowe > 85 mm Hg lub leczenie hipotensyjne	Skurczowe ≥ 30 mm Hg lub rozkurczowe > 85 mm Hg lub leczenie hipotensyjne
Stężenie glukozy na czczo	Upośledzona tolerancja glukozy (IGT), nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) lub cukrzyca typu 2 (2 DM)	≥ 100 mg/dl lub farmakoterapia z powodu cukrzycy	≥ 100 mg/dl lub farmakoterapia z powodu cukrzycy
Mikroalbuminuria	> 30 mg albuminy/g kreatyniny		

*Kryteria rozpoznania cukrzycy (DM, *diabetes mellitus*) (każde wymaga potwierdzenia następnego dnia): objawy cukrzycy i glikemia podczas przygodnego pomiaru ≥ 200 mg/dl lub glikemia na czczo > 125 mg/dl lub glikemia w 120. minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy ≥ 200 mg/dl; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; IDF — *International Diabetes Federation*; IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo (glikemia na czczo 100–125 mg/dl — przy wartości IFG wynoszącej 100 mg zaleca się wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (wg WHO); IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy (glikemia w 120. minucie po obciążeniu 75 g glukozy wynosi 140–199 mg/dl); IR (*insulin resistans*) — insulinooporność; NCEP ATP III — *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; WC (*waist circumference*) — obwód talii; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia [30–32].

zakresie jakościowym i ilościowym oraz w różnym następstwie chronologicznym. Możliwe jest więc powstanie zespołu metabolicznego we wczesnej fazie jego naturalnej historii bez hiperglikemii lub bez nadciśnienia tętniczego, podobnie jak możliwe jest powstanie cukrzycy typu 2 lub „metabolicznego” nadciśnienia tętniczego, albo dyslipidemii bez obecności innych składników zespołu metabolicznego.

W praktyce klinicznej można również zauważyć, że kolejność powstawania różnych ogniw patogenetycznych zespołu metabolicznego jest różna, podobnie jak ich nasilenie i ich powikłania, a także podatność na leczenie.

Spostrzeżenia praktyczne wskazują więc na dużą różnorodność działających przyczyn, co spowoduje w przyszłości prawdopodobnie dodatkowo odrębną klasyfikację różnych kategorii zespołu metabolicznego.

Jaką definicję wybrać?

Zespół metaboliczny został formalnie najwcześniej zdefiniowany przez dwie instytucje — WHO (1998) [15]

oraz później przez *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (2001, USA, NCEP/ATP III USA, 2001) [29] (tab. 4, 5).

W definicji WHO wymienia się zarówno otyłość bez oceny jej typu, jak i otyłość połączoną ze zwiększeniem obwodu talii (trzewną). Definicja WHO zawiera również nieco ostrzejsze kryteria nadciśnienia tętniczego, a także implikuje priorytet leczenia insulinooporności, w tym farmakologicznego, jako przyczyny zespołu metabolicznego, oraz uwzględnienie faktu, że większą rolę odgrywa podłoże genetyczne zespołu niż otyłość.

Wszystkie definicje w różnym stopniu uwzględniają takie zaburzenia, jak: zwiększenie glikemii na czczo, cukrzyca typu 2, hipertriglicydemia i zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL. W definicji WHO, inaczej niż w określeniu NCEP/ATP III, jako konieczne kryterium występują upośledzenie tolerancji glukozy i insulinooporność. W definicji IDF występują najostrzejsze kryteria wielkości obwodu talii. Zróznicowano je odpowiednio dla różnych grup etnicznych (tab. 5).

Jak już wspomniano, zakres definicji zespołu metabolicznego wpływa na badania epidemiologiczne

Tabela 5. Wartości progowe obwodu talii dla różnych grup etnicznych [31, 32]

Grupa etniczna	Obwód talii (cm)
Amerykanie (Stany Zjednoczone)	Mężczyźni \geq 102 Kobiety \geq 88
Europejczycy	Mężczyźni \geq 94 Kobiety \geq 80
Mieszkańcy Azji Południowej	Mężczyźni \geq 90 Kobiety \geq 80
Chińczycy	Mężczyźni \geq 90 Kobiety \geq 80
Japończycy	Mężczyźni \geq 90 Kobiety \geq 80
Rodowici mieszkańcy Ameryki Południowej i Środkowej	Należy stosować wartości progowe dla mieszkańców Azji Południowej do czasu uzyskania bardziej szczegółowych danych
Afrykanie zamieszkujący region subsaharyjski	Należy stosować wartości progowe dla Europejczyków do czasu uzyskania bardziej szczegółowych danych
Mieszkańcy wschodniego wybrzeża Morza Śródziemnego i Środkowego Wschodu (Arabowie)	Należy stosować wartości progowe dla Europejczyków do czasu uzyskania bardziej szczegółowych danych

i postępowanie terapeutyczne. Jeśli w definicji uwzględnia się przede wszystkim insulinooporność, to podejmuje się także farmakologiczne leczenie insulinooporności, a jeśli ujmuje się różne inne zaburzenia, to stosuje się wieloskładnikowe leczenie ukierunkowane na ich normalizację [6, 7, 11, 12].

We własnych badaniach subpopulacji zamieszkałej w dzielnicy Żoliborz w Warszawie ustalono, że liczba patologicznych czynników zespołu jest bardzo znaczna, a chronologia ich powstawania oraz patogenne znaczenie bardzo zmienne [33, 34]. Jest to spostrzeżenie zgodne z opinią przedstawianą przez wielu innych badaczy.

Do składników tych należały:

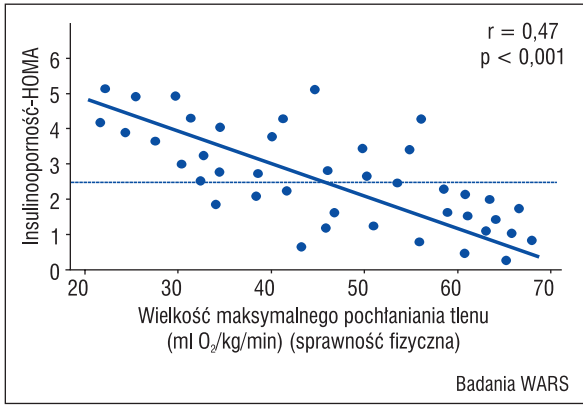
- insulinooporność, hiperinsulinemia, hiperproinsulinemia i hipoinsulinemia (HOMA-R, inne testy) (ryc. 3);
- upośledzenie tolerancji glukozy (OGTT);
- aterogenna dyslipidemia (apo B, małe gęste LDL, triglicerydy, cholesterol frakcji HDL, cholesterol frakcji LDL);
- dysfunkcja śródbłonna (regulatory czynnościowe);
- mikroalbuminuria;
- zwiększenie ilości tłuszczu wewnątrz komórek, w ścianach tętnic i w łożach naczyniowych, w sercu i w wątrobie;
- zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi u mężczyzn;
- zwiększenie wydzielania rezystyny i leptyny;
- hiperhomocysteinemia;
- hiperaktywność układu RAS;
- osteoporoza;

- hiperurykemia;
- depresja;
- stan pozapalny (CRP, TNF- α);
- obecność izoleukin 6 i 18;
- zmniejszenie stężenia adyponektyny w surowicy;
- upośledzenie fibrynolizy (PAI-1);
- nasilenie krzepnięcia (fibrynogen);
- czynniki hormonalne (hGH, kortyzol);
- nasilenie stresu oksydacyjnego;
- nadwrażliwość na katecholaminy;
- nadmierna glikacja białek i płytek krwi;
- zwiększenie stężenia testosteronu we krwi i zespół policystycznych jajników u kobiet;
- zmiany w wydzielaniu hormonów jelitowych (GLP-1, PYY);
- upośledzenie biosyntezy NO;
- oporność tętnic na rozkurczowy wpływ insuliny.

Analizę względnego znaczenia niektórych z tych składników dla rozpoznania zespołu metabolicznego przedstawiają ryciny 4 i 5 [7, 33, 34].

Podsumowując powyższe dane oraz informacje, należy stwierdzić, że:

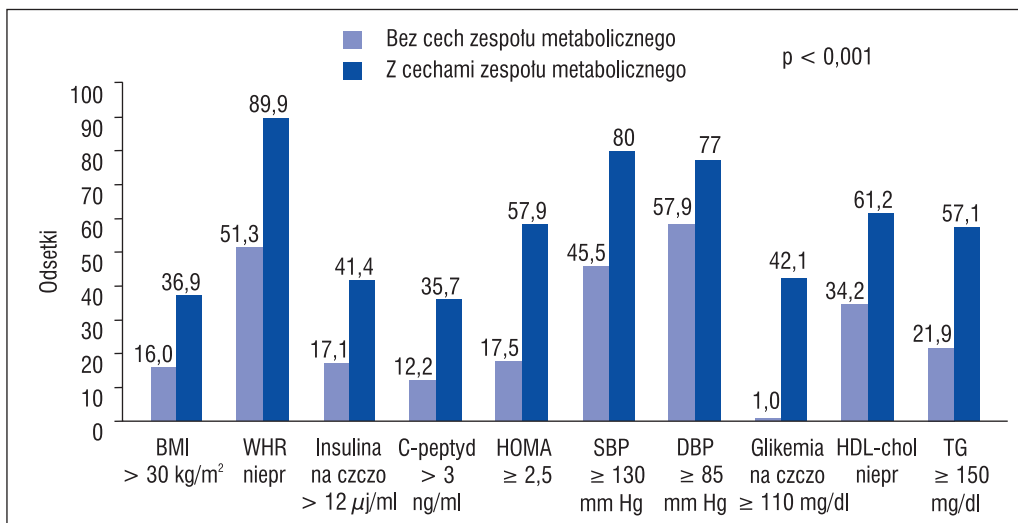
1. Liczba zaburzeń występujących w zespole metabolicznym, rozpoznawanym na podstawie definicji ustalanych przez kolejne grupy ekspertów, znacznie przekracza zakres określony w tych definicjach;
2. W ogólnej populacji stwierdza się występowanie różnych składników zespołu metabolicznego w sposób izolowany lub nieodpowiadający definicji. Są



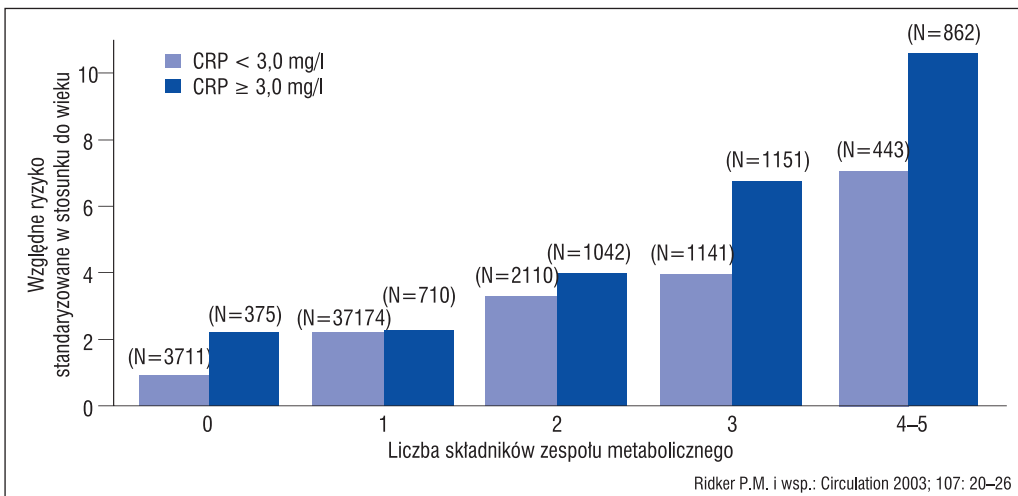
Rycina 3. Insulinooporność wyrażona wskaźnikiem HOMA w zależności od wielkości maksymalnego pochłaniania tlenu ($\text{ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$)

to przypadki częściowego lub „wczesnego” zespołu metabolicznego. Z punktu widzenia praktyki są one równie ważne dla podjęcia działań prewencyjnych jak przypadki spełniające wszystkie kryteria rozpoznania zespołu.

- Definicje zespołu metabolicznego nie odnoszą się do znaczenia ilościowego nasilenia kryteriów diagnostycznych, na przykład do problemu różnic w znaczeniu stanu przedcukrzycowego lub zaawansowanej cukrzycy typu 2 lub stopnia otyłości. To samo odnosi się do innych składników zespołu.
- Interesującym dylematem jest odniesienie się do cukrzycy typu 2 jako kryterium zespołu metabolicznego.



Rycina 4. Analiza dystrybucji poszczególnych składników zespołu metabolicznego w populacji bez cech i z cechami zespołu metabolicznego zdefiniowanego według definicji WHO [33, 34]



Rycina 5. Względne ryzyko sercowo-naczyniowe w zależności od liczby składników zespołu metabolicznego oraz stężenia CRP powyżej lub poniżej 3,0 mg/l [33, 34]

Jeśli bowiem uznaje się cukrzycę typu 2 za stan równoważny z niedokrwienną chorobą serca, to nie można jednocześnie uznawać tej choroby za czynnik ryzyka i składnik definicji zespołu metabolicznego.

6. Kontrowersyjnym problemem jest także ustalenie związków patogenetycznych między składnikami zespołu metabolicznego a nasileniem procesu aterosogenezy. Nie udowodniono, że znaczenie tych składników w podobny sposób jest istotne [9, 10]. Postępy badań sugerują ujęcie tego problemu w sposób wskazujący na zasadnicze znaczenie otyłości brzusznej.

Zapewne dyskusja i doskonalenie definicji zespołu metabolicznego będą szybciej się rozwijać. W obecnym stanie rzeczy konieczne jest jednak indywidualne ujmowanie czynników ryzyka miażdżycy, ponieważ często przekraczają one granice proponowanych definicji.

Zespół metaboliczny lub ryzyko angiometaboliczne

Problematyka mnogich czynników ryzyka miażdżycy jest daleka od wyczerpania. Pojawiła się natomiast krytyka dotychczasowych osiągnięć badawczych i praktycznych wynikających ze stosowania różnych pojęć zespołu metabolicznego; podważa ona nawet zasadność tego pojęcia.

Nowe propozycje i pojęcia

W 2006 roku *American Diabetes Association* oraz *American Heart Association* zajęły wspólne stanowisko dotyczące kontrowersji w definicjach, sugerując stosowanie nowego pojęcia „ryzyka kardiometabolicznego”. Wydaje się, że to pojęcie należy rozszerzać, wprowadzając do praktyki określenie „ryzyka angiometabolicznego” (tab. 5).

Można stwierdzić, że pojęcie zespołu metabolicznego dotychczas było przydatne. Utrzyma się zapewne w praktyce, opierając się na najbardziej uproszczonej w realizacji definicji *International Diabetes Federation*. Postępy badań podstawowych i klinicznych dostarczają jednak coraz więcej wskazówek, że wyróżnienie i stosowanie pojęcia zespołu metabolicznego może mieć znaczenie negatywne, ograniczające zakres metod prewencji niedokrwiennej choroby serca. Lepiej zapewne temu celowi służyłoby określenie „ryzyka angiometabolicznego” jako wspólnego mianownika złożonej patogenetyki miażdżycy. Wskazuje ono lepiej na dynamiczny i ciągle zmieniający się charakter tego procesu (ryc. 6, 7).

Algorytm rozpoznawania zespołu metabolicznego przystosowany do potrzeb praktyki

W rozpoznawaniu zespołu metabolicznego dąży się do identyfikacji oraz ilościowej oceny poszczególnych składników wchodzących w jego skład definicji według WHO, NCEP/ATP III lub IDF. Obecnie nie można całkowicie odrzucić jednej z tych definicji na korzyść innej. Należy przeprowadzić dalsze prospektywne, randomizowane badania epidemiologiczno-kliniczne. Aktualnie można jednak wyrazić opinię, że definicja IDF skuteczniej ukierunkowuje prewencję i leczenie. Dodatkowo w zespole metabolicznym występuje wiele innych objawów i zaburzeń, które dla celów praktycznych należy indywidualnie rozpoznawać, wychodząc poza zakres wyznaczony przez tę definicję [6, 7, 11–13].

Należą do nich szczególnie: zaburzenia prozakrzepowe, endoteliopatia, mikroalbuminuria, stłuszczenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego i nerek, dojrzały wiek oraz występowanie rodzinne [7, 26, 34] (ryc. 8).

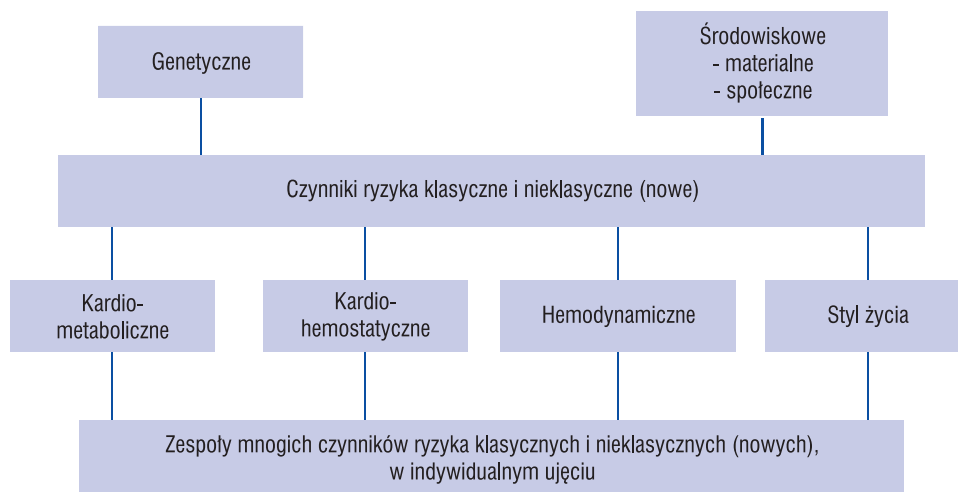
Wzajemne zależności między poszczególnymi składnikami tego zespołu nie są jednakowe. Wskaźnik masy ciała nie koreluje znamienne ze wszystkimi składnikami. Wielkość obwodu talii (otyłość brzuszna) oraz iloraz obwodów talii i bioder jest szczególnie wyraźnie związany ze stężeniem triglicerydów i insuliny w surowicy (insulinoopornością) oraz z ciśnieniem tętniczym.

Taktyka kompleksowej prewencji i leczenia zespołu metabolicznego

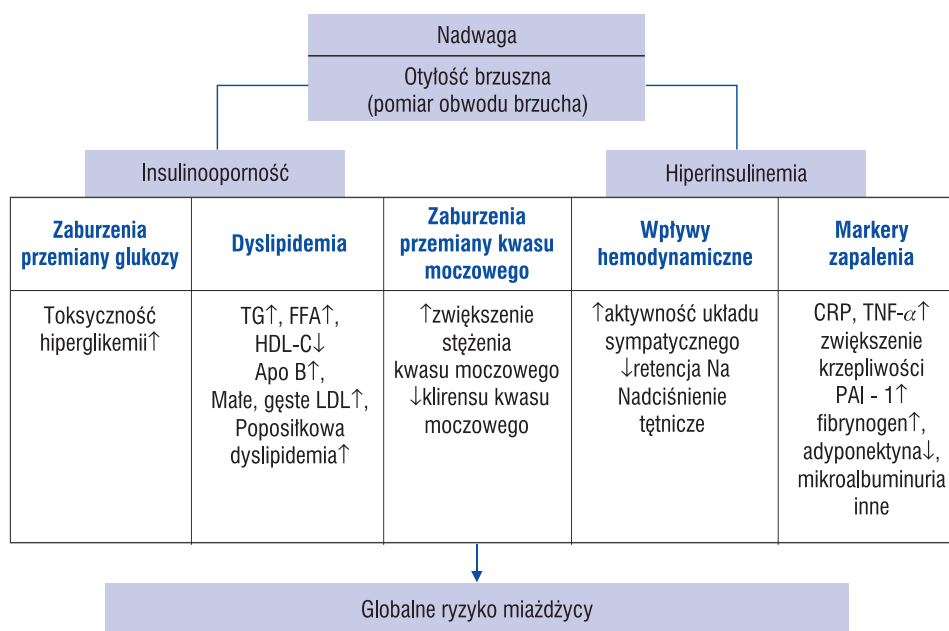
Wykrycie któregokolwiek składnika zespołu metabolicznego jest wskazaniem do wykonania badań diagnostycznych mających na celu rozpoznanie lub wykluczenie wszystkich pozostałych zaburzeń. Sygnałem do przeprowadzenia planowej diagnostyki nie musi być wyłącznie cukrzyca typu 2, ale również otyłość, nadciśnienie tętnicze, hiperurykemia, choroba niedokrwienna serca lub inne mniej typowe lub nie ujęte w definicjach ekspertów składniki. Tego rodzaju postępowanie uzasadnia fakt, że objawy zespołu metabolicznego początkowo nie występują równocześnie, ale raczej po kolei, z różnym nasileniem. Wykrycie jednego zaburzenia może zatem pozwolić na odpowiednio wczesne rozpoznanie innych nieprawidłowości [35, 36].

Prewencja

Niefarmakologiczna prewencja zespołu metabolicznego obejmuje następujące działania, które opierają się na dowodach [6, 7, 11, 17, 18, 26]:



Rycina 6. Ryzyko kardiometaboliczne w chorobie niedokrwiennej serca



Rycina 7. Czynniki ryzyka miażdżycy u osób z otyłością brzuszną i insulinoopornością są z reguły mnogie, współwystępują w zespołach

- wprowadzenie do praktyki opieki zdrowotnej standardowego, przesiewowego testu ryzyka zespołu metabolicznego ze szczególnym uwzględnieniem typowych i nietypowych składników. Test tego rodzaju umożliwia wyodrębnienie podgrup populacyjnych o podwyższonym ryzyku we wszystkich odpowiednich instytucjach opieki zdrowotnej. W stosunku do tego rodzaju osób stosuje się rozszerzoną diagnostykę oraz monitorowane metody prewencyjne;
- wprowadzenie do praktyki dokonywanej przez samych pacjentów samokontroli wskaźnika masy ciała, obwodu brzucha, glikemii i ciśnienia tętniczego na podstawie odpowiedniej edukacji terapeutycznej oraz „Dziennika Samokontroli”;
- stosowanie kontrolowanego sposobu odżywiania zapewnia:
 - **normalizację masy ciała**, to znaczy zapobieganie jej nadmiarowi lub redukcję jej nadmiaru (przynajmniej o 10% w ciągu 1. roku leczenia — stosowanie diety dostarczającej 1500–1700 kcal/24 h;
 - **zmniejszenie udziału tłuszczów** w diecie poniżej 30% energetycznej wartości racji dziennej; przynajmniej 10% z tej ilości należy podawać w formie tłuszczów z jednonienasyconymi

Otyłość brzuszna	Insulinooporność	Dyslipidemia	Ciśnienie tętnicze	Palenie tytoniu	Mikroalbuminuria	Stłuszczenie wątroby	Markery zapalenia	Zaburzenia krzepliwości	Inne czynniki ryzyka
Iloraz W/H K > 0,85; M > 0,90 W: K > 80 cm W: M > 94 cm	Stan przedcukrzycowy OGGT Cukrzyca typu 2 - przyznaje się 2 pkt bez testu, insulinemia na czczo > 12 µj/ml, HOMA > 2,5, niedokrwienność serca (przeżyty zawał serca) = 2 pkt	Hipertriglicydemia: > 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl) Cholesterol frakcji HDL K < 51 mg/dl M < 40 mg/dl Cholesterol frakcji LDL > 100 mg/dl Apo B > 160 mg/dl	> 130/90 mm Hg	+	30–300 mg/24 h	Gamma-glutamylotransferaza > 94 U/l Objawy stłuszczenia w USG	CRP > 3 mg/dl	PAI-1 > 45 ng/ml Fibrynogen > 300 mg/dl	
P U N K T A C J A									
2	2	2	2	3	2	1	1	1	1

Suma punktów

1–6	6–12	12–18
Styl życia: farmakoterapia uproszczona	Styl życia: farmakoterapia wieloskładnikowa	Styl życia: farmakoterapia wieloskładnikowa przygotowanie do interwencji kardiochirurgicznej
ocena co 6 miesięcy ←→ normalizacja czynników ryzyka		

Stan po interwencji kardiochirurgicznej: intensywne leczenie hiperglikemii, zmniejszenie insulinooporności, eliminacja czynników ryzyka miażdżycy, leczenie wieloskładnikowe

W (waist) — talia; H (height) — wzrost; OGGT (oral glucose tolerance test) — doustny test tolerancji glukozy; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) — inhibitor aktywatora plazminogenu 1

Rycina 8. Algorytm rozszerzonej, indywidualnej oceny ryzyka kardiometabolicznego sugerujący wybór postępowania w praktyce opieki podstawowej

- mi kwasami tłuszczowymi, takimi jak: oliwa z oliwek, olej rzepakowy, olej słonecznikowy;
- **unikanie tłuszczów z kwasami tłuszczowymi nasyconymi** („twardych”), w formie „trans” (tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, tłusty nabiał);
- **unikanie spożywania produktów o wskaźniku glikemicznym większym od 70** oraz produktów i napojów z dodatkiem cukru lub alkoholu;
- codzienne spożywanie jarzyn i owoców w ilości dostarczającej co najmniej 30 g błonnika (włókna pokarmowego) dziennie;
- zapewnienie codziennej aktywności fizycznej (np. 1 km spaceru dziennie lub 30–45 min innych wysiłków mięśniowych z przyspieszeniem tętna do 100/min);
- niestosowanie leków powodujących ubocznie proaterogenne zaburzenia metaboliczne.

Wykazano, że u osób z zespołem metabolicznym połączonym ze stanem przedcukrzycowym monitorowana redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, a także farmakoterapia zmniejszająca insulinooporność, na przykład stosowanie metforminy lub akarbozy, są bardzo skuteczne. Wskazują na to wyniki co najmniej czterech długotrwałych prospektywnych badań, a szczególnie *Diabetes Prevention Program* (Stany Zjednoczo-

ne) [17] i badań zespołu Tuomilehto z Finlandii [16]. Redukcja masy ciała o co najmniej 5% oraz zastosowanie umiarkowanej aktywności fizycznej przez co najmniej 150 minut w tygodniu zmniejszyły zapadalność na cukrzycę typu 2 o 58% [24]. Stosowanie metforminy w dawce 0,85 g 2 razy dziennie zmniejszyło zapadalność na cukrzycę typu 2 o 31% — dotyczyło to szczególnie osób z otyłością, w wieku poniżej 60 lat [13, 14, 26, 33, 34].

Modyfikacja stylu życia, a także stosowanie metforminy [17], akarbozy [18] i być może w przyszłości niektórych innych leków, na przykład tiazolidinedionów [23], ograniczają nie tylko insulinooporność i hiperglikemię, ale także zmniejszają nasilenie innych składników zespołu metabolicznego, takich jak dyslipidemia i zaburzenia układu hemostazy, oraz zmniejszają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy typu 2.

Leczenie

Farmakoterapia działająca prewencyjnie lub leczniczo w odniesieniu do objawów zespołu metabolicznego polega na stosowaniu:

- biguanidów (metformina) — zmniejszenie insulinooporności [11, 12];
- tiazolidinedionów — zmniejszenie insulinooporności [20, 23];

Tabela 6. Wpływ metforminy i tiazolidinedionów na poszczególne składniki zespołu metabolicznego [7, 12, 17, 20, 23, 37, 38]

Składnik	Metformina	Tiazolidinediony
Oporność na insulinę	Zmniejsza się na drodze różnych mechanizmów	Zmniejsza się w wyniku stymulacji PPAR-g
Hiperinsulinemia	Obniżenie stężenia insuliny i proinsuliny na czczo	Obniżenie stężenia insuliny i proinsuliny na czczo
Otyłość brzuszna	Redukcja tłuszczu trzewnego i całkowitej masy ciała	Bez zmian w ilości tłuszczu trzewnego, tendencja do zwiększania masy ciała
Hiperglikemia	Zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy	Zwiększenie zależnego od insuliny zużycia glukozy w tkankach obwodowych
Dyslipidemia	Obniżenie stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, małe podwyższenie cholesterolu frakcji HDL	Obniżenie stężenia kwasów tłuszczowych i małych, „gęstych” cząstek LDL, Spadek stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL, niewielki wzrost cholesterolu frakcji HDL
Nadciśnienie tętnicze	Bez wyraźnego wpływu	Niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego
Ryzyko zakrzepowe	Obniżenie stężenia PAI-1, fibrynogenu i agregacji płytek	Obniżenie stężenia PAI-1 i fibrynogenu
Markery zapalenia	Obniżenie stężenia CRP	Obniżenie stężenia CRP, TNF- α i Il-6

PAI-1 (*plasminogen-activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu 1; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; PPAR- γ (*peroxisome proliferator activated receptor γ*) — receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksyosomów; TNF- α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworów α ; Il-6 (*interleukin-6*) — interleukina 6

- akarbozy — hamowanie trawienia skrobi, zmniejszenie poposiłkowej hiperglikemii [18];
- orlistatu — hamowanie trawienia triglicerydów [33],
- rimonabantu — zmniejszenie popędu żywieniowego, zwiększenie wrażliwości na insulinę, redukcja masy ciała, normalizacja lipidów [7];
- statyn [21], tienopirydyny [27];
- kwasu acetylosalicylowego.

Niektóre nowo opracowane leki inkretynomimetyczne, takie jak analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i inhibitory peptydazy dipeptydylowej-4 (gliptyny), mogą także okazać się przydatne w leczeniu insulinooporności.

Stosowanie powyższych metod w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego nie umniejsza konieczności prowadzenia wieloskładnikowej terapii jego poszczególnych składników, także tych, które nie są uwzględniane w obecnie proponowanych definicjach (tab. 6).

W leczeniu tego rodzaju należy często stosować statyny i (lub) fibraty [21, 22], inhibitory ACE i (lub) blokery receptorów AT₁, kwas acetylosalicylowy i (lub) klopidogrel [27]. W razie rozpoznawania innych czynników ryzyka miażdżycy nieobjętych definicją zespołu metabolicznego podaje się inne leki, stosując zasadę leczenia wieloczynnikowego, które w tym przypadku nie jest polipragmazją [12].

Piśmiennictwo

1. Węgiętko J.: Cukrzyca. PZWL, Warszawa 1958.
2. Czyżyk A.: Patofizjologia i klinika cukrzycy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997.
3. Reaven G. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
4. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diab. Metab.* 2002; 28: 365–376.
5. Kumar S., O'Rahilly S. (red.). *Insulin Resistance*. John Wiley and Sons, Chichester 2004.
6. Byrne Ch.P., Wild S.H.: *The Metabolic syndrome*. John Wiley and Sons, Chichester 2005.
7. Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Otyłość, zespół metaboliczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
8. Reaven G.M.: The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin. Chem.* 2005; 51: 930–931.
9. Gale E.A.M.: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679–1683.
10. Mitka M.: Does the metabolic syndrome really exist? *Diabetes and heart disease groups spar over issue*. *J. Am. M. Assoc.* 2005; 294: 2010–2013.
11. Barnett A.H., Kumar S. (red.). *Obesity and Diabetes*. John Wiley and Sons, Chichester 2004.
12. Tatoń J., Czech A.: *Diabetologia t. 1 i 2*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
13. Balkau B., Eschwege E.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1921.
14. Kahn R., Buse J., Ferranini E., Stern M.: The metabolic syndrome; time for a critical appraisal. *Joint statement*

- from the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–1699.
15. Frayn K.N.: Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br. J. Nutr.* 2000; 83 (supl. 1): 571–577.
 16. Lindström J., Louheranta A., Mannelin M. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results of diet and physical activity. *Diab. Care* 2003; 26: 3230–3236.
 17. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. i wsp.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393–403.
 18. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp.: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
 19. Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Intensywne leczenie cukrzycy typu 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
 20. Garber A. i wsp.: Rosiglitazone: effects on the insulin resistance metabolic syndrome. <http://endoip.abstractcentral.com>.
 21. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
 22. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study): randomized, controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
 23. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. i wsp.: The PROactive investigators: Secondary Prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1297–1289.
 24. Taskinen M.R.: Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
 25. De Fronzo R.A., Ferranini E., Keen H., Zimmet P. (red.). *International textbook of diabetes mellitus*. John Wiley and Sons, Chichester 2004.
 26. Kinalska I. (red.). *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności*. Pol. Tow. Kardiologiczne, Białystok 2004.
 27. McGill J.B., Schneider D.J., Arfken C.L., Lucore C.L., Sobel B.E.: Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994; 43: 104–109.
 28. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. WHO, Geneva 1999; 31–33.
 29. Alexander C.M., Landsmann P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M., 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.
 30. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. <http://www.idf.org>, 2005.
 31. Consensus Group: Alberti K.G.M., Zimmet P., Shaw S.M. i wsp.: The IDF Consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, *Medycyna Praktyczna* 2005; 5: 1–6.
 32. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., Shaw J.: The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
 33. Tatoń J., Czech A. (koordynatorzy): *Epidemiologia czynników ryzyka miażdżycy ze szczególnym uwzględnieniem metabolicznego zespołu aterosyngenego w populacji wielkomiejskiej (Dzielnica Żoliborz w Warszawie); opracowanie modelu zapobiegania miażdżycy i cukrzycy dla lecznictwa podstawowego*, Raport dla KBN (4S40402207) (wyd. własne), 1998.
 34. Rubiec A.: *Epidemiologiczno-statystyczna analiza składników zespołu metabolicznego*. Praca doktorska, AM w Warszawie, 2005.
 35. Stern M.P., Williams K., Gonzales-Villapando C., Hunt K.J., Haffner S.M.: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676–2681.
 36. Shen B.J. i wsp.: Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157: 701–711.
 37. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M.: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004; 109: 2818–2825.
 38. Cullerton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Medicine* 1999; 1 (31): 7–13.