

**Marta Kramkowska,
Krystyna Czyżewska**

Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych
Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół metaboliczny — historia, definicje, kontrowersje

Metabolic syndrome — history, definitions, controversies

STRESZCZENIE

Terminologia związana z zespołem metabolicznym (MetS) ma bogatą historię. Pojęcie to odnosi się do wielu zaburzeń o charakterze metabolicznym, takich jak otyłość, upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność i/lub hiperinsulinemia, dyslipidemia czy nadciśnienie tętnicze. Ich współwystępowanie zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. Od dziesięcioleci toczy się dyskusja na temat właściwych definicji oraz kryteriów rozpoznania MetS. Pierwszymi uczonymi, którzy podjęli tematykę zaburzeń metabolicznych, byli Nicolaas Tulp (XVII w.) oraz Joannes Babtysta Morgagni (VXIII w.). Wśród współtwórców terminologii MetS wymienia się również między innymi polskiego lekarza, autora określenia cukrzycy skojarzona — Jakuba Węgierko, niemieckich uczonych Hanefeld i Leonhardta, którzy jako pierwsi wprowadzili termin „zespół metaboliczny” czy Geralda Reavena, wskazującego na istnienie kompleksu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nazywanego „zespołem X”. Na przełomie XX i XXI wieku, w celu ustalenia jednoznacznych wytycznych MetS, kryteria diagnostyczne tego schorzenia podawały różne organizacje. Począwszy od wytycznych WHO z 1998 roku, poprzez zalecenia NCEP-ATP III z 2001 i kolejno 2005 roku, konsensus w tym zakresie wydało IDF w porozumieniu z AHA/NHLBI w 2009 roku. Z drugiej strony, pojawiające się wątpliwości dotyczące między innymi różnorodności definicji, wartości progowych, elementów składowych, jak również samej terapii zespołu metabolicznego, wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

W opracowaniu dokonano przeglądu literatury tematu oraz syntezy danych w zakresie terminologii zespołu metabolicznego, podjęto próbę przedstawienia tej jednostki chorobowej w ujęciu historycznym, jak również wskazano na kontrowersje związane z tym zagadnieniem.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, tom 5, nr 1, 6–15)

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, insulinooporność, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca

ABSTRACT

The concept of the metabolic syndrome (MetS) has a rich history. This term refers to several metabolic disorders, such as obesity, impaired glucose tolerance, insulin resistance and/or hyperinsulinemia, dyslipidemia and hypertension. Their co-occurrence increases the risk of

Adres do korespondencji:
mgr inż. Marta Kramkowska
Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych
Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60–781 Poznań
e-mail: mkramkowska@ump.edu.pl
tel.: 61 854 64 76, faks: 61 854 64 77

cardiovascular diseases and type 2 diabetes. For decades, there has been a debate on the proper definition and diagnostic criteria of this syndrome. First scholars who took up the subject of metabolic disorders were Nicolaas Tulp (17th century) and Joannes Babtysta Morgagni (18th century). Among the authors of assumptions of MetS, there were i.a. Polish doctor, author of the term „diabetes associated with other diseases” — Jakub Węgielko, German scientists Hanefeld and Leonhardt, who introduced term „metabolic syndrome” for the first time and Gerald Reaven, who indicated the existence of risk factors complex of cardiovascular diseases called „syndrome X”. At the turn of the 20th and 21st century, in order to establish clear guidelines of MetS, different organizations gave various diagnostic criteria of this disorder. Starting from the guidance of WHO (World Health Organization) from 1998, through recommendations of the NCEP-ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program — NCEP, Adult Treatment Panel III — ATP III) from 2001 and then 2005, the consensus in this field was issued by IDF (International Diabetes Federation) in agreement with AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) in 2009. On the other hand, there are some concerns, i.a. diversity of definitions, threshold of the values, different components, as well as the treatment of metabolic syndrome, which indicate the need for further research in this area. This paper reviews the literature and synthesis data on the terminology of the metabolic syndrome, it also gives the historical view of this disease, as well as it indicates the controversy related to this issue.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014, vol. 5, no. 1, 6–15)

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, hypertension, diabetes

WSTĘP

Na przestrzeni ostatnich lat, określenie „zespół metaboliczny” (MetS, *metabolic syndrome*) jest jednym z najczęściej stosowanych terminów w dziedzinie nauk medycznych. Pojęcie to, definiowane jest jako wiele wzajemnie powiązanych czynników o charakterze metabolicznym, których współwystępowanie zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2 [1, 2]. Jednostka chorobowa, jaką jest zespół metaboliczny, w swoim znaczeniu obejmuje między innymi otyłość, upośledzoną tolerancję glukozy, insulinooporność i/lub hiperinsulinemię, dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze czy stan prozapalny i prozakrzepowy [3]. Do tej pory nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi w zakresie patogenezy tego zespołu. Uważa się, iż dominującymi przyczynami MetS są przede

wszystkim insulinooporność oraz otyłość wisceralna. Niemniej, wymienia się także wiele innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia zespołu metabolicznego, w tym uwarunkowania genetyczne, tj. polimorfizmy i mutacje genów oraz czynniki środowiskowe, obejmujące między innymi wysokokaloryczną, aterogenną dietę, jak również niską aktywność fizyczną [2, 4]. Brak jednoznaczności dotyczącej etiologii MetS przekłada się na trudności w kryteriach jego rozpoznawania w praktyce klinicznej. Z tego względu, w środowiskach akademickich trwa nieustająca debata dotycząca zespołu metabolicznego, począwszy od ewolucji poglądów w tym zakresie, a skończywszy na próbach wprowadzenia jego jednoznacznej definicji [3, 5, 6].

Celem opracowania jest przegląd literatury tematu oraz synteza danych w zakresie terminologii zespołu metabolicznego,

►► Jednostka chorobowa, jaką jest zespół metaboliczny, w swoim znaczeniu obejmuje między innymi otyłość, upośledzoną tolerancję glukozy, insulinooporność i/lub hiperinsulinemię, dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze czy stan prozapalny i prozakrzepowy ◄◄

▶▶ Początek badań nad składowymi zespołami metabolicznego datuje się na XVII wiek ◀◀

▶▶ Kolejne wzmianki dotyczące badań nad MetS odnajduje się w XVIII wieku ◀◀

przedstawienie tej jednostki chorobowej w ujęciu historycznym, jak również wskazanie na dylematy związane z tym zagadnieniem.

HISTORIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Historia zespołu metabolicznego sięga czasów starożytnych, kiedy to już egipcyscy uczeni poszukiwali związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy nadmiarem spożywanego pokarmu, zwiększoną masą ciała, a nagłym zatrzymaniem akcji serca. Niemniej, początek badań nad składowymi zespołami metabolicznego datuje się na wiek XVII, w którym żył oraz nauczał (1593–1674) wybitny holenderski lekarz i anatom Nicolaas Tulp. Urodził się w Amsterdamie jako Claes Pieter (bądź Nicolaus Petrus), natomiast nazwisko Tulp przyjął w wieku dojrzałym (zanim skończył 38 lat), prawdopodobnie od płaskorzeźby, przedstawiającej kwiat tulipana, umieszczonej na fasadzie jego domu (po holendersku *tulp* oznacza „tulipan”) [7, 8].

Największym dziełem Tulpa, było wydane po raz pierwszy w 1641 roku, a następnie wielokrotnie wznawiane *Observationes medicae*. W swoich *Obserwacjach medycznych* opisał on między innymi bóle głowy, zwane dziś klastrowymi, nowotwór piersi czy zastawkę krętniczokątniczą [9]. W roku 1993, na łamach prestiżowego czasopisma „Lancet”, ukazał się artykuł pt.: *Tulp Syndrome*, w którym grupa holenderskich badaczy udowodniła, że w *Obserwacjach medycznych* został opisany pierwszy przypadek zespołu metabolicznego. Składał się on z hipertriglicydemii (ówcześnie postrzeganej jako tzw. mleczne osocze), spowodowanej według Tulpa otyłością oraz nadmiernym spożyciem mleka, a w konsekwencji prowadzącej do zaburzeń w układzie krzepnięcia i w efekcie nagłej śmierci sercowej [10].

Kolejne wzmianki dotyczące badań nad MetS odnajduje się w XVIII wieku. Są one związane z nazwiskiem wybitnego włoskiego myśliciela — Joannesa Babtysty Morgagniego (1682–1771). Uczony ten zasłynął dzięki publikacji pięciotomowego dzieła pt.: *De sedibus causis morborum per anatomem indagatis (O siedzibie i przyczynach chorób badanych przez anatoma)*, wydanego w roku 1761. Opisywał on w nich między innymi choroby głowy, klatki piersiowej czy brzucha. Przełomem okazała się ostatnia księga Morgagniego, w której w formie listów (adresowanych do przyjaciół oraz uczniów) przedstawił około 700 przypadków chorób, gdzie opisowi klinicznemu towarzyszył obraz zmian anatomicznych stwierdzanych podczas analiz sekcyjnych [11].

Podobnie jak w przypadku Tulpa, również Morgagniemu poświęcono artykuł dokonujący analizy jego osiągnięć. W 2003 roku grupa naukowców z Padwy wskazała, iż w swoim IV liście Morgagni opisał przypadek szlachcica cierpiącego na zespół metaboliczny. Człowieka tego cechował siedzący tryb życia oraz spożywanie obfitych posiłków. Ponadto był on otyły, miał czerwone wypieki na twarzy oraz krótką szyję. Wraz z upływem lat, pacjent uskarżał się na bezsenność, bóle głowy, bóle w prawym podżebrzu, obrzęki stóp, natomiast kilka dni przed śmiercią uczony zaobserwował u chorego afazję wraz z połowicznym porażeniem. W wyniku badania sekcyjnego Morgagni wykazał u zmarłego między innymi obecność kamieni w pęcherzu żółciowym, powiększenie serca i zmiany naczyń krwionośnych, aktualnie określanych jako miażdżycowe. Autorzy tej publikacji podkreślili, że Morgagni już w swojej epoce zaobserwował związek pomiędzy nadmierną masą ciała, nadciśnieniem tętniczym a ich powikłaniami, takimi jak dyslipidemia, dna moczanowa czy obturacyjny bezdech senny (a zatem składowymi MetS), które manifestował opisywany pacjent [12].

Początek XX wieku wiąże się z nazwiskiem niemieckiego lekarza, Ernsta Kretschmera, który określił typ budowy ciała, znany jako pykniczny. Cechował się on otyłością wisceralną, predysponującą do nadciśnienia tętniczego i chorób układu krążenia [13]. Wraz z zakończeniem I wojny światowej, Karl Hitzengerger oraz Martin Richter-Quitter opublikowali artykuł, w którym opisali swoje spostrzeżenia dotyczące współwystępowania nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy u osób cierpiących na zaburzenia o charakterze metabolicznym [14]. W roku 1923, w odpowiedzi na problematykę poruszaną przez Hitzengergera i wsp., w niemieckim czasopiśmie „Zentrablatt für Innere Medizin” ukazała się publikacja autorstwa Eskila Kyлина. W swoich badaniach zaobserwował on, że współistnieniu nadciśnienia tętniczego i hiperглиkemii często towarzyszy podwyższone stężenie kwasu moczowego, natomiast wymienione nieprawidłowości razem tworzą zespół chorobowy [13, 15]. Kolejno w roku 1947, francuski diabetolog Jean Vague postulował, że płeć oddziałuje na stopień i typ otyłości, natomiast w kolejnych latach badań zauważył, że mężczyźni są bardziej predysponowani do wystąpienia miażdżycy, cukrzycy oraz dny moczanowej [8]. Polskim uczonym, podejmującym zagadnienia dysfunkcji metabolicznych, był profesor Jakub Węgięko (1889–1960). W swoim dziele *Cukrzyca. Diabetes mellitus*, wydanym w 1954 roku, jak również w artykule (z 1955 roku) pt.: „Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postacie”, przedstawił oryginalny podział tego schorzenia na cukrzycę pierwotną (odrębnie wieku dziecięcego i dojrzałego) oraz skojarzoną z innymi chorobami [16, 17]. Ta ostatnia, według profesora Węgięko, zazwyczaj występowała z takimi zaburzeniami jak: otyłość, nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, dna moczanowa czy kamica pęcherzyka żółciowego, z zaznaczeniem że wymienione choroby

nie są bezpośrednią przyczyną tego typu cukrzycy [5, 11].

Nieco ponad 10 lat później (w 1966 roku), francuski badacz, Camus, do wyodrębnionych wcześniej nieprawidłowości, tj. cukrzycy i dny moczanowej, dodał hipertriglicydemię, nazywając rozpoznane przez siebie nieprawidłowości trójzespołem metabolicznym (*trisyndrome metabolique*) [14, 18]. Kolejne modyfikacje w tym zakresie wprowadzili włoscy badacze, Piero Avogaro i Gaetano Crepaldi, którzy w 1965 roku na pierwszym zjeździe *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) przedstawili pogląd o współistnieniu otyłości, dyslipidemii i cukrzycy, natomiast dwa lata później opublikowali swoje obserwacje, wprowadzając pojęcie zespołu plurimetabolicznego [19]. W 1968 roku niemieccy lekarze, Mehnert i Kuhlmann, sformułowali pojęcie „zespołu dostatniego życia” (*wohlstandssyndrome*), który miał charakteryzować się stylem życia i sposobem odżywiania właściwym dla populacji zachodnich. Zespół ten, według jego autorów, predysponował do schorzeń natury metabolicznej, tj. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, a w konsekwencji choroby niedokrwiennej serca [14].

Istotne znaczenie w historii MetS mieli badacze z Niemiec, Hanefeld i Leonhardt, który w 1981 roku jako pierwsi posłużyli się terminem „zespół metaboliczny”. W artykule pt.: *Das Metabolische Syndrome* zdefiniowali tę jednostkę chorobową, jej przyczyny i konsekwencje zdrowotne. Zgodnie z obserwacjami uczonych, zespół metaboliczny polegał na współistnieniu otyłości, cukrzycy, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz dny moczanowej. Do wystąpienia MetS, zgodnie z założeniami Hanefeld i Leonhardta, przyczyniały się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe, natomiast sam zespół metaboliczny zwiększał ryzyko rozwoju między innymi choroby niedokrwiennej serca czy

►► Polskim uczonym, podejmującym zagadnienia dysfunkcji metabolicznych, był profesor Jakub Węgięko ◀◀

► Na przełomie
XX i XXI w. opracowano
kilka różnych
definicji zespołu
metabolicznego ◄◄

kamicy żółciowej [8, 15]. W połowie lat 80. XX wieku, Modan i wsp. wskazali na insulinooporność jako główny czynnik patogenetyczny łączący poszczególne zaburzenia wchodzące w skład zespołu metabolicznego (otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz nietolerancję glukozy) [11].

Niezwykle istotna dla historii zespołu metabolicznego okazała się publikacja profesora Geralda Reavena pt.: *Role of insulin resistance in human disease* z 1988 roku [20]. W artykule tym wskazywał na istnienie kompleksu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nazywanych „zespołem X”.

U podłoża tego zespołu mają leżeć insulinooporność i hiperinsulinemia, które z kolei wpływają na rozwój zaburzeń gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz nadciśnienia tętniczego. Należy zaznaczyć, że do schorzeń wchodzących w skład zespołu X, autor nie zaliczył otyłości, ponieważ uważał, że nieprawidłowości te mogą również występować u osób z właściwą masą ciała [11].

W kolejnym roku (1989), amerykański profesor Norman Kaplan wprowadził nową definicję zespołu metabolicznego, nazywając go „śmiertelnym kwartetem” (*deadly quartet*). Zgodnie z tym określeniem, składał się on z czterech zaburzeń, tj.: nadciśnienia tętniczego, hipertriglicydemii, nietolerancji glukozy oraz otyłości trzewnej, powikłanej znaczną ilością tkanki tłuszczowej. Wykluczono natomiast insulinooporność jako czynnik składowy bądź patogenetyczny tego zespołu [21]. W 1991 roku DeFronzo i Ferranini wprowadzili termin „zespół oporności na insulinę”, sugerując istotny związek insulinooporności z wcześniej wymienianymi nieprawidłowościami, natomiast w 1999 roku Campbell uwzględnił miażdżycę i nasiloną trombozę, jako uzupełnienie pojęcia zespołu metabolicznego podanego przez Kaplana. Ciekawą definicję zaproponował Lemieux, nazywając tę jednostkę chorobową mianem hipertriglicydemicznego pasa bądź talii (*hypertri-*

glycemic waist). Zgodnie z wynikami badań uzyskanymi przez Lemieuxa i jego zespół badawczy, obwód talii powyżej 90 cm i stężenie triglicydów we krwi równe lub przekraczające 2 mmol/l, umożliwiły identyfikację mężczyzn narażonych na tak zwaną „aterogenną triadę metaboliczną”, na którą składały się: hiperinsulinemia oraz podwyższone wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL i apolipoproteiny B. Rządziej stosowanymi określeniami MetS były *diabesity* i *chaos syndrome* [11, 18].

EWOLUCJA DEFINICJI ZESPOŁU METABOLICZNEGO A GLOBALNY KONSENSUS

Na przełomie XX i XXI w. opracowano kilka różnych definicji zespołu metabolicznego. W kolejnych latach kryteria diagnostyczne MetS podawały różnorodne organizacje, często z wyszczególnieniem odmiennych jego składowych, czynnika patogenetycznego oraz warunków niezbędnych do rozpoznania tej jednostki chorobowej.

Pierwszą z organizacji, która w 1998 roku przyjęła i upowszechniła termin „zespół metaboliczny” była Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Eksperti WHO jako główne kryterium diagnostyczne MetS uznali zaburzenia gospodarki węglowodanowej, przede wszystkim cechy oporności na insulinę. Dodatkowymi wytycznymi było wystąpienie co najmniej dwóch z czterech wyodrębnionych zaburzeń, tj. otyłości centralnej, dyslipidemii, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego czy mikroalbuminurii (tab. 1) [22]. W tym samym czasie Europejska Grupa Badań Insulinooporności (EGIR, *European Group for the Study of Insulin Resistance*), podała zmodyfikowane kryteria tego zespołu, jednak, tak jak w pierwszym przypadku, przyjęto, że jego zasadniczym czynnikiem patogenetycznym jest insulinooporność. Zgodnie z zaleceniami EGIR, identyfikacja MetS oprócz potwierdzenia oporności na insulinę lub hiperinsulinemii wymaga do-

Tabela 1

Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego wg różnych organizacji

ORGANIZACJE	EGIR (1999 r.)	NCEP-ATP III (2001 r.)	AACE (2003 r.)	IDF (2005 r.)	NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI (2005 r.)
WHO (1998 r.)					
Warunek konieczny do rozpoznania					
IFG: glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl i < 126 mg/dl lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą < 140 mg/dl; IGT: glikemia na czczo < 126 mg/dl lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą ≥ 140 mg/dl; DM2: glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą ≥ 200 mg/dl Insulinooporność	Insulinooporność: stężenie insuliny w osoczu krwi > 75 percentyla	Brak kreski — co oznacza, że brak warunku koniecznego do rozpoznania	IGT lub IFG (ale nie DM2)	Otyłość centralna: obwód talii > 94 cm (M), > 80 cm (K) w populacji europejskiej (wartości obwodów pasa swoiste dla określonych grup etnicznych) lub BMI > 30 kg/m ²	—
Plus co najmniej 2 z poniższych czynników:	Plus co najmniej 2 z poniższych czynników: Otyłość centralna: obwód talii ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl i/lub HDL < 39 mg/dl (M i K)	Rozpoznanie co najmniej 3 z 5 czynników Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K) Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K)	Plus jakikolwiek z poniższych czynników Nadwaga lub otyłość: BMI ≥ 25 kg/m ²	Plus co najmniej 2 z 4 poniższych czynników: Tg ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipertriglicydemii	Rozpoznanie co najmniej 3 z 5 czynników Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K) Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl i/lub HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K) lub wprowadzone leczenie
Otyłość centralna: WHR $> 0,9$ (M), $> 0,85$ (K) i/lub BMI > 30 kg/m ²	Insulinooporność: stężenie insuliny w osoczu krwi > 75 percentyla	Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K)	Nadwaga lub otyłość: BMI ≥ 25 kg/m ²	Tg ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipertriglicydemii	Otyłość centralna: obwód > 102 cm (M), > 88 cm (K)
Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl i/lub HDL < 35 mg/dl (M), < 39 mg/dl (K)	Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl i/lub HDL < 39 mg/dl (M i K)	Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K)	Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl i/lub HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K)	HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K) lub leczenie niskiego stężenia HDL	Dyslipidemia: Tg ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K) lub wprowadzone leczenie
Cięśnienie tętnicze: $\geq 140/90$ mm Hg	Cięśnienie tętnicze: $\geq 140/90$ mm Hg i/lub leczone nadciśnienie tętnicze	Cięśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mm Hg	Cięśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mm Hg	Cięśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mm Hg, rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub wprowadzone leczenie	Cięśnienie tętnicze: $\geq 130/85$ mm Hg lub wprowadzone leczenie
Mikroalbuminuria: ≥ 20 μ g/min lub stosunek stężenia albuminy do kreatyniny ≥ 30 mg/g	Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl, IGF lub IGT, brak cukrzycy	Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl, rozpoznana na cukrzycę	Inne czynniki ryzyka: dodatni wywiad rodzinny w kierunku DM2, PCOS, siedzący tryb życia, podeszły wiek	Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca	Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub stosowanie leków normalizujących stężenie glukozy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: [22–27]. WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) — Europejska Grupa Badań Insulinooporności; NCEP-ATP III (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 — ATP III) — III Raport Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat „Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych”; ACCE (American Association of Clinical Endocrinologist) — Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych; IDF (International Diabetes Federation) — Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna; Zmodyfikowane kryteria NCEP-ATP III wg AHA/NHLBI (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute) — Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Narodowego Instytutu Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii; IFG (impaired fasting glucose) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (impaired glucose tolerance) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; DM2 (diabetes mellitus type 2) — cukrzyca typu 2; WHR (waist to hip ratio) — wskaźnik talia-biodro; Tg — triglicerydemia; HDL (high-density lipoproteins) — lipoproteiny wysokiej gęstości; M — mężczyźni; K — kobiety; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; PCOS (polycystic ovary syndrome) — zespół policystycznych jajników

datkowo obecności co najmniej dwóch nieprawidłowości — otyłości brzusznej, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, zwiększonego stężenia triglicerydów i/lub obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL we krwi bądź hiperglikemii na czczo (tab. 1) [23]. Ze względu na trudności w codziennej praktyce klinicznej, związanej z koniecznością oznaczania wrażliwości tkanek na działanie insuliny, w 2001 roku eksperci Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej opublikowali III Raport na temat „Wykrywania, Oceny i Leczenia Hipercholesterolemii u Osób Dorosłych” (*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 [ATP III]*), w którym zamieszczono alternatywne wytyczne dotyczące diagnostyki MetS. W porównaniu z wcześniejszymi definicjami, kryteria NCEP-ATP III zostały uproszczone i polegały na rozpoznaniu 3 z 5 czynników ryzyka, takich jak otyłość centralna, dyslipidemia (zwiększone stężenie triglicerydów i/lub obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL), podwyższone wartości ciśnienia tętniczego oraz nieprawidłowa glikemia na czczo (tab. 1) [24]. Kolejną próbę opracowania kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego podjęło w 2003 roku Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (*AACE, American Association of Clinical Endocrinologist*). Podobnie jak w definicji podanej przez EGIR, AACE, wskazało na oporność tkanek na działanie insuliny jako nadrzędny warunek rozpoznania MetS. Dodatkowo, eksperci tej organizacji ustalili, że wystąpienie jakiegokolwiek z wyszczególnionych zaburzeń metabolicznych (nadwagi lub otyłości, dyslipidemii, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej) może być podstawą do identyfikacji zespołu metabolicznego, jak również zwrócili uwagę między innymi na wywiad rodzinny i inne

czynniki ryzyka sprzyjające rozwojowi tej jednostki chorobowej (tab. 1) [25].

W 2005 roku Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (*IDF, International Diabetes Federation*) podała nowe kryteria służące identyfikacji zespołu metabolicznego, przy czym były to zmodyfikowane wytyczne ustalone wcześniej przez ekspertów NCEP-ATP III. W tym przypadku warunkiem rozpoznania MetS jest otyłość centralna (mierzona za pomocą wartości obwodu pasa, swoistych dla określonych grup etnicznych), natomiast dodatkowo należy uwzględnić 2 z 4 czynników wyszczególnionych właśnie w definicji NCEP-ATP III (tab. 1) [26]. Równorzędnie z Międzynarodową Federacją Diabetologiczną ukazały się zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*AHA, American Heart Association*) i Narodowego Instytutu Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii (*NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute*), które ponownie spowodowały nieznaczną zmianę kryteriów NCEP-ATP III z 2001 roku. Zmodyfikowane wytyczne NCEP-ATP III według AHA/NHLBI z 2005 roku, podobnie jak to miało miejsce wcześniej nie wskazywały jednego czynnika patogenetycznego zespołu metabolicznego, a do jego diagnostyki należało rozpoznać 3 z 5 zaburzeń metabolicznych (wyodrębnionych w roku 2001), których poszczególne wartości progowe różniły się od pierwotnej wersji tej definicji (tab. 1) [27]. Szczegółową charakterystykę kryteriów zespołu metabolicznego podanych przez omówione organizacje przedstawiono w tabeli 1.

Nie ulega wątpliwości, że rozpoznanie zespołu metabolicznego ma na celu identyfikację osób charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, które należy objąć odpowiednią opieką medyczną. Kryteriów tego zespołu jest dużo, dlatego od lat toczy się dyskusja na temat tego, które z zaproponowanych wytycznych mają najwyższą wartość zarówno prognostyczną, jak i diagnostyczną tej

►► Rozpoznanie zespołu metabolicznego ma na celu identyfikację osób charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych ◀◀

Tabela 2

Konsensus definicji zespołu metabolicznego według *International Diabetes Federation (IDF)* oraz *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)* z 2009 roku

Rozpoznanie co najmniej 3 z wymienionych czynników	
Czynnik	Wartość
Nieprawidłowy obwód talii (zależny od grupy populacyjnej)	Populacje: — kaukaska ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) — amerykańska (USA, Kanada) ≥ 102 cm (M), ≥ 88 cm (K) — bliskiego wschodu oraz basenu morza śródziemnego ≥ 94 cm (M), ≥ 80 cm (K) — azjatycka ≥ 90 cm (M), ≥ 80 cm (K)
Stężenie triglicerydów	≥ 150 mg/dl lub stosowane leczenie hipolipemizujące
Stężenie HDL cholesterolu	< 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K) lub stosowane leczenie
Ciśnienie tętnicze	$\geq 130/85$ lub stosowane leczenie hipotensyjne
Glikemia	≥ 100 mg/dl lub stosowane leczenie hipoglikemizujące

K — kobiety; M — mężczyźni. Źródło: Opracowanie własne na podstawie [28]

jednostki chorobowej. Mając na uwadze te wątpliwości, ujednolicono definicję oraz rekomendacje służące rozpoznaniu MetS. Konsensus w tej kwestii wydało IDF w porozumieniu z AHA/NHLBI (w 2009 roku), w myśl którego, zespół metaboliczny można zweryfikować na podstawie 3 z 5 czynników (tab. 2), w tym: otyłości centralnej (definiowanej za pomocą obwodu pasa), zwiększonych wartości triglicerydów (≥ 150 mg/dl), obniżonego stężenia we krwi cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl dla mężczyzn i < 50 mg/dl dla kobiet), podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego ($\geq 130/85$) oraz nieprawidłowej glikemii na czczo (≥ 100 mg/dl), bez wskazywania dominującego czynnika patogenetycznego [28]. Ujednolicenie wytycznych w tym zakresie umożliwi optymalizację wczesnej diagnostyki osób narażonych na wystąpienie zaburzeń metabolicznych.

KONTROWERSJE WOKÓŁ DEBATY AKADEMICKIEJ

Kryteria diagnostyczne wskazanych definicji zespołu metabolicznego wydają się podobne, aczkolwiek przyjęte wartości progowe oraz jego elementy składowe są odmienne. Inne są także wskazywane czynniki

patogenetyczne tej jednostki chorobowej, co przekłada się na częste trudności w identyfikacji MetS oraz ustaleniu optymalnej metody jego leczenia. Należy zauważyć, że wytyczne dotyczące rozpoznania zespołu metabolicznego opierają się na opinii ekspertów, nie są natomiast wynikiem prospektywnych obserwacji klinicznych bazujących na medycynie opartej na dowodach (EBM, *evidence based medicine*) [6]. Uwzględniając głosy sprzeciwu, faktem jest, że w skład definicji MetS wchodzi różnego rodzaju zaburzenia, dlatego w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych można identyfikować osoby o różnym ryzyku wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wątpliwe jest również podawanie przez poszczególne definicje zasadniczej przyczyny zespołu metabolicznego (np. otyłości centralnej czy insulinooporności) oraz związków-przyczynowo skutkowych prowadzących do jego rozwoju, przy braku ich uwzględnienia przez inne kryteria rozpoznania MetS [29]. Jak już wcześniej wspomniano, samo pojęcie zespołu metabolicznego odnosi się do wielu powiązanych zaburzeń, które predysponują do dysfunkcji układu krążenia (przede

►► Wytyczne dotyczące rozpoznania zespołu metabolicznego opierają się na opinii ekspertów, nie są natomiast wynikiem prospektywnych obserwacji klinicznych ◀◀

►► Ujednoliconą definicję oraz wytyczne zespołu metabolicznego zaproponowało w 2009 roku IDF w porozumieniu z AHA/NHLBI, wprowadzając swoisty konsensus w tym zakresie ◀◀

wszystkim choroby niedokrwiennej serca). Zagadnieniem dyskusyjnym pozostaje również kwestia, czy ocena ryzyka sercowo-naczyniowego dokonana wyłącznie na podstawie obecności lub wykluczenia cech zespołu metabolicznego jest bardziej efektywna niż na przykład zastosowanie wskaźnika diagnostycznego, jakim jest skala Framingham. Wreszcie, kontrowersyjne jest samo leczenie tej jednostki chorobowej. W gestii personelu medycznego leży decyzja o rodzaju terapii i sposobie zastosowanego leczenia [6, 30]. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, należy pamiętać, że dokładne przyczyny występowania MetS oraz mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża jego rozwoju nie zostały do końca poznane. Niepełna jest również wiedza o wszelkich możliwych powikłaniach tego zespołu oraz metodach jego leczenia. Nieuzasadnionym wydaje się zatem, aby rezygnować z identyfikacji osób z zespołem metabolicznym [2].

PODSUMOWANIE

Pierwsze doniesienia na temat badań nad zaburzeniami o charakterze metabolicznym sięgają XVII wieku. Od tego czasu, na przestrzeni stuleci pojawiały się nowe definicje oraz kryteria służące rozpoznaniu zespołu metabolicznego. Intensywny rozwój w tym zakresie nastąpił w XX wieku, kiedy to wybitni uczeni poprzez kolejne spostrzeżenia dokonywali modyfikacji w terminologii i patogenezie tej jednostki chorobowej. Równie duże zainteresowanie w świecie nauki, kwestie zespołu metabolicznego budzą aż do chwili obecnej. Istnieje wiele definicji MetS, podawanych przez różnorodne organizacje (w tym m.in. WHO), dlatego nadrzędnym celem staje się standaryzacja kryteriów diagnostycznych tego zespołu, które mają służyć jego wczesnej identyfikacji. Ujednoliconą definicję oraz wytyczne zespołu metabolicznego zaproponowało w 2009 roku IDF w porozumieniu z AHA/NHLBI, wprowadzając swoisty konsensus w tym zakresie. Nie ulega wątpliwości, że

zespół metaboliczny stanowi główny czynnik rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, będących jedną z wiodących przyczyn zgonów z społeczeństwach zachodnich, nie dziwi zatem fakt, że problem ten skupia na sobie globalną uwagę środowisk medycznych. Długa historia zespołu metabolicznego oraz pojawiające się dylematy związane z tym schorzeniem, wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań, celem między innymi pełnego zrozumienia patogenezy MetS i jego związku z chorobami układu krążenia, co przyczyni się do opracowania skutecznych metod profilaktyki i terapii tej jednostki chorobowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Canale M.P., di Villahermosa S.M., Martino G. i wsp. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Intern. J. Endocrinol.* 2013; article ID 865965, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/865965>.
2. Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J. Zespół metaboliczny. Część II: patogeneza zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 543–558.
3. Tatoń J., Bernas M. Zespół metaboliczny — kontrowersje wokół akademickiej debaty realiów praktyki klinicznej. *Endokrynol. Otyl. Zab. Przem. Mat.* 2008; 5: 13–26.
4. Aydin S., Aksoy A., Aydin S. i wsp. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition* 2014; 30: 1–9.
5. Tatoń J., Bernas M., Szczeklik-Kumala Z. Zespół metaboliczny jako ujęcie globalnego ryzyka miażdżycy i jej powikłań: krytyczne refleksje i praktyczne wnioski. *Przew. Lek.* 2009; 2: 68–77.
6. Walicka M., Bik W., Sawicka A., Marcinowska-Sucho-wierska E. The metabolic syndrome — does it exist? *Post. Nauk Med.* 2013; 5b: 4–8.
7. Goldwyn R.M. Nicolaas Tulp (1593–1674). *Med. Hist.* 1961; 5: 270–276.
8. Musialik K., Strażyńska A. Zespół metaboliczny od przeszłości do przyszłości. *Now. Lek.* 2009; 78: 45–54.
9. Koehler P.J. Neurology in Tulp's *Observationes Medicae*. *J. Hist. Neurosci.* 1996; 5: 143–151.
10. Erkelens D.W., de Bruin T.W., Castro Cabezas M. Tulp syndrome. *Lancet* 1993, 342: 1536–1537.
11. Wyrzykowski B. Historia zespołu metabolicznego. *Chor. Serca Naczyń* 2005; 2: 206–213.
12. Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M. Coin A., Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Babbista Morgagni's „De sedibus et causis morborum per anatomen indagata”. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 534–535.
13. Szotowska M., Więcek A. Zespół metaboliczny. *Terapia* 2006; 7–8: 27–36.

14. Cituk M., Jeznach-Steinhagen A., Sińska B. Zespół metaboliczny — zmiany w kryteriach rozpoznania. *Przew. Lek.* 2007; 5: 58–62.
15. Sarafidis P.A., Nilsson P.M. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J. Hypertens.* 2006; 24: 621–626.
16. Węgiętko J. Cukrzyca. *Diabetes mellitus*. PZWL, Warszawa 1954.
17. Węgiętko J. Znaczenie praktyczne podziału cukrzycy na poszczególne jej postaci. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1955; 25: 791–797.
18. Janeczko D. Zespół metaboliczny — epidemia XXI wieku. *Przew. Lek.* 2005; 3: 14–27.
19. Avagaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. *Acta. Diabetol. Lat.* 1967; 4: 36–41.
20. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
21. Kaplan N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1514–1520.
22. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
23. Balkau B., Charles M.A. Comment of the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* 1999; 16: 442–443.
24. 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.
25. Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H. i wsp. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.* 2003; 9: 237–252.
26. Alberti K.G., Zimmet P.Z., Shaw J., Grundy S.M. International Diabetes Federation 2006: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf; 10.01.2014.
27. 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. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
28. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. i wsp. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
29. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; 9: 48. doi:10.1186/1741-7015-9-48.
30. Reaven G.M. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J. Intern. Med.* 2011; 269: 127–136.