

Zespół metaboliczny jako czynnik ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu

Metabolic syndrome as the risk factor for ischaemic stroke

Maria Łukasik, Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 3: 271-278

DOI: 10.5114/ninp.2012.28915

Streszczenie

Zespół metaboliczny (ZM) to heterogenna jednostka kliniczna, na którą składają się: otyłość typu centralnego, hiperlipidemia, hiperglikemia oraz nadciśnienie tętnicze. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że prawdopodobnym czynnikiem leżącym u podstaw patofizjologicznych całego zespołu jest zjawisko insulinooporności, jednak do dziś patogenеза zespołu nie została w pełni poznana. W pracy przedstawiono podstawowe informacje na temat ZM, jak również powiązania między udarem mózgu a ZM jako całością, jako że wybrane elementy zespołu są dobrze znanymi i zbadanymi czynnikami ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnych mózgowych incydentów niedokrwiennych. Artykuł porusza również tematykę profilaktyki pierwotnej i wtórnej udaru mózgu u chorych z ZM.

Słowa kluczowe: udar mózgu, zespół metaboliczny, insulinooporność.

Zespół metaboliczny (ZM) jest konstelacją czynników ryzyka rozwoju chorób naczyniowych i zaburzeń metabolicznych. Składają się na niego: otyłość typu centralnego, hiperlipidemia, charakteryzująca się przede wszystkim zwiększonym stężeniem trójglicerydów (TG) w surowicy i zmniejszonym stężeniem frakcji cholesterolu o dużej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL), nadciśnienie tętnicze i hiperglikemia. Powiązania między tymi czynnikami oraz ich współwystępowanie były znane od dziesięcioleci. W ostatnich latach w pracach badawczych szczególnie nacisk kładziono na zjawisko insu-

Abstract

Metabolic syndrome (MetS) is a heterogeneous clinical entity represented by the occurrence of central obesity, hyperlipidaemia, hyperglycaemia and hypertension. The results of previous studies have shown that the probable common underlying pathophysiological factor for MetS is the insulin resistance phenomenon. However, the pathogenesis of the syndrome is still not well known. We present substantial information on MetS and the relationships between stroke and MetS as a compound entity, while individual components of MetS are well known risk factors for both first-in-life and recurrent ischaemic stroke. We also discuss primary and secondary stroke prevention in subjects with MetS.

Key words: stroke, metabolic syndrome, insulin resistance.

linooporności jako prawdopodobny czynnik leżący u podstaw patofizjologicznych całego zespołu, jednak do dziś jego patogenеза nie została w pełni poznana. W niniejszej pracy przedstawiono rolę insulinooporności w rozwoju ZM, jak również przeanalizowano powiązania między udarem mózgu a ZM jako całością, jako że wybrane elementy zespołu są dobrze znanymi i zbadanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zarówno pierwszego, jak i kolejnych udarów mózgu. W artykule poruszono również tematykę profilaktyki pierwotnej i profilaktyki wtórnej udaru mózgu u chorych z ZM.

Adres do korespondencji: Maria Łukasik, Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 15 35, faks +48 61 869 16 97, e-mail: mlukasik@ump.edu.pl
Pracę otrzymano: 10.08.2011; przyjęto do druku: 24.01.2012

Definicja zespołu metabolicznego

W 2009 r. zespół złożony z przedstawicieli amerykańskich i międzynarodowych towarzystw medycznych zajmujących się problematyką cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych zaproponował ujednoczone kryteria diagnostyczne ZM, które przedstawiono w tab. 1. W kryteriach tych uwzględniono różnice populacyjne, wprowadzając odmienne wartości graniczne dla prawidłowych wymiarów obwodu pasa w zależności od grupy etnicznej. W prezentowanej tabeli uwzględniono wartości obwodu przyjęte dla Europejczyków. Spełnienie 3 z 5 przedstawionych kryteriów upoważnia do rozpoznania ZM [1]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że chociaż otyłość jest istotnym elementem zespołu, to nie wszyscy otyli rozwijają ZM, a ZM może się pojawić u chorych bez otyłości.

Częstość występowania ZM na świecie wzrasta w szybkim tempie. W Polsce według badań populacyjnych z 2004 r., ZM obserwowano u 22,6% kobiet i 18% mężczyzn [2], a częstość zespołu wśród chorych po udarze mózgu waha się, zależnie od przyjętego kryterium rozpoznania, od 54,3% do 63,5% [3], podczas gdy w Stanach Zjednoczonych problem ten dotyka już ok. 35% dorosłych [4] i 40–50% chorych, którzy przeżyli udar mózgu [5].

Insulinooporność w zespole metabolicznym

Insulinooporność jest zaburzeniem metabolicznym polegającym na zmniejszeniu wrażliwości tkanek na działanie wydzielanej w prawidłowych ilościach insuliny. Stanowi pochodną różnych czynników środowiskowych, przede wszystkim siedzącego trybu życia oraz

otyłości typu centralnego, i występuje głównie wśród osób predysponowanych genetycznie [6]. Prawdopodobną przyczyną insulinooporności są – obecne przede wszystkim u osób otyłych – zaburzenia wydzielania przez tkankę tłuszczową takich czynników, jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, białko wiążące retinol i wisfatyna oraz klasyczne cytokiny i chemokiny, m.in. czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Niektóre z tych cząstek są wydzielane również przez makrofagi, co wskazuje na powiązanie między procesami metabolicznymi a odpowiedzią zapalną. Powyższe czynniki, podobnie jak krążące wolne kwasy tłuszczowe (WKT) oraz zaawansowane produkty końcowe glikacji (*advanced glycation end products* – AGE), oddziałując z receptorami błonowymi, przekazują sygnał, który z jednej strony w efekcie końcowym aktywuje geny odpowiedzi zapalnej, a z drugiej – dezaktywuje błonowy receptor dla insuliny [7–9]. Otyłość może się przyczyniać do rozwoju insulinooporności także w alternatywny sposób, prowadząc do aktywacji krążących w surowicy kinaz (m.in. kinazy I κ B- β lub Jun-1), wpływających na czynniki transkrypcyjne genów odpowiedzi zapalnej. Insulinooporność może także stanowić efekt fosforylacji substratu dla receptora insulinowego, którą to reakcję katalizują powyższe kinazy, jak również wynikać z nieprawidłowej funkcji mitochondriów [7,10,11].

Ponieważ insulina w tkance tłuszczowej zmniejsza lipolizę, ograniczając uwalnianie WKT z adipocytów, w wątrobie hamuje glukoneogenezę, a w mięśniach szkieletowych indukuje wychwyt glukozy, nieprawidłowe oddziaływanie insuliny z narządami docelowymi skutkuje dalszymi zaburzeniami w metabolizmie glukozy oraz WKT i TG. Zatem w stanie insulinooporności ograniczony jest wychwyt glukozy w mięśniach szkieletowych przy zwiększonej syntezie glukozy w wątrobie. Natomiast

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego [1]

zwiększony obwód pasa	≥ 102 cm u mężczyzn, ≥ 88 cm u kobiet
zwiększone stężenie trójglicerydów w surowicy lub przyjmowanie leków z tego powodu (fibraty, kwas nikotynowy)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu lub przyjmowanie leków z tego powodu (fibraty, kwas nikotynowy)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet
podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub leczenie hipotensyjne	ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 85 mm Hg
zwiększona glikemia na czczo lub leczenie hipoglikemizujące	≥ 100 mg/dl

w tkance tłuszczowej zmniejsza się lipogeneza i wzrasta uwalnianie WKT, które w większej ilości docierają do komórek wątroby. To z kolei zwiększa podaż TG (powstają one na drodze estryfikacji WKT) i sprzyja zwiększeniu syntezy lipoprotein o bardzo małej gęstości (*very low density lipoproteins* – VLDL) w hepatocytach. Ponadto zaburzeniu ulega osoczowy metabolizm chylomikronów, czego efektem jest poposiłkowa hiperlipemia, cząstki frakcji lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoproteins* – LDL) charakteryzują się mniejszą średnicą (tzw. małe gęste LDL), zwiększa się udział cząstek resztkowych w składzie lipoprotein transportujących TG przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (*high density lipoproteins* – HDL). Konsekwencją zmian ilościowych i jakościowych lipoprotein jest istotne zwiększenie ich potencjału aterogennego [12].

U osób z predyspozycją genetyczną dość szybko insulinooporności zaczynają towarzyszyć zaburzenia wydzielania insuliny, nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub rozwija się nietolerancja glukozy [13]. Zwiększone w insulinooporności wydzielanie angiotensynogenu, rezystyny oraz leptyny prowadzą do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Podobny efekt wywołuje pogłębianie przez duże stężenie WKT zmniejszenie biodostępności działającego naczyniorozkurczowo tlenku azotu (NO), jak również ograniczona mobilizacja komórek progenitorowych śródbłonna w szpiku i strukturalne lub czynnościowe uszkodzenie śródbłonna [14].

Receptory dla insuliny są zlokalizowane również na powierzchni płytek krwi, a sama insulina wykazuje działanie przeciwplytkowe, zmniejszając agregację w odpowiedzi na działanie agonistów: adenozy-5'-difosforanu (ADP), kolagenu, trombiny, adrenaliny, czynnika aktywującego płytki (*platelet activating factor* – PAF) i tromboksanu A₂ (TXA₂). Zatem insulinooporność zwiększa również reaktywność płytek, głównie agregacyjną [15,16]. W sytuacji zmniejszonej wrażliwości na insulinę nieprawidłowo rozmieszczona w otyłości brzusznej ekotopowa tkanka tłuszczowa uczestniczy w nadmiernej syntezie inhibitora aktywatora dla plazminogenu 1 (PAI-1), istotnie zaburzając fibrylizację. Zwiększenie poziomu krążącego PAI-1 jest najistotniejszą dysfunkcją układu hemostazy w ZM i odzwierciedla nasilenie otyłości typu centralnego [17].

Konsekwencjami powyżej opisanych zaburzeń są przewlekły podkliniczny stan zapalny, nieprawidłowa reaktywność naczyń tętniczych oraz dysfunkcja śródbłonna, a także nasilenie procesów prozakrzepowych i wzrost wartości ciśnienia tętniczego [18,19].

Funkcjonują dwa zasadnicze poglądy na rolę insulinooporności w rozwoju ZM. Według pierwszego, insulinooporność stanowi patofizjologiczny punkt wyjścia – na jej podłożu rozwijają się kolejne, wchodzące w skład ZM zaburzenia metaboliczne. Dotychczas nie wykryto żadnego innego patomechanizmu, który uzasadniałby zarówno pojedyncze składowe zespoły, jak i występowanie ich w takiej konstelacji. Wedle drugiej teorii insulinooporność jest stanem, który rozwija się równolegle z innymi składowymi ZM i nie stanowi czynnika spustowego. Obecnie coraz bardziej na znaczeniu zyskuje teoria o inicjacyjnej roli insulinooporności, czego wyrazem jest m.in. obniżenie progu diagnostycznego dla hiperglikemii na czczo do poniżej 100 mg/dl w ujednoliconych kryteriach rozpoznania ZM. Wartość ta na podstawie badania populacyjnego pozwala na najbardziej dokładne określenie populacji zagrożonej lub obciążonej insulinoopornością [20].

Zespół metaboliczny i insulinooporność a ryzyko udaru

Związek ZM jako całości z wystąpieniem pierwszego w życiu udaru został udokumentowany w licznych badaniach [21–29], z wyjątkiem jednego [30]. Początkowo określano w nich ryzyko udaru mózgu, nie uwzględniając jednak jego etiologii [21,25,28]. W projekcie badawczym ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) Gupta i wsp. po uwzględnieniu wpływu wieku, płci i grupy etnicznej wykazali, że ZM był istotnie związany zarówno z wystąpieniem udaru – HR: 1,34 (95% CI: 1,07–1,68), jak i z ogólną śmiertelnością [28]. W badaniu prowadzonym przez Ninomiya i wsp., z udziałem 10 000 chorych, częstość ZM była istotnie większa w grupie po przebytych udarach (43,5%) niż u chorych dotąd nieobciążonych schorzeniami naczyniowymi (22,8%), a ZM niezależnie od innych czynników ryzyka udaru korelował z faktem jego przebycia (OR: 2,16; 95% CI: 1,48–3,16) [21]. Analizę uwzględniającą etiologię udaru przeprowadzili m.in. Qiao i wsp., potwierdzając, że w grupie chorych z ZM ryzyko udaru niedokrwiennego jest istotnie większe niż w populacji ogólnej, nieistotnie różni się w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych ZM i, co warto podkreślić, jest istotnie większe u kobiet (mężczyźni – HR: 1,16–1,59; kobiety – HR: 1,91–2,68, zależnie od kryterium rozpoznania). Jednocześnie autorzy nie wykazali związku ZM z ryzykiem udaru krwotocznego

[27]. Zależności te potwierdzono również w innych badaniach przekrojowych z udziałem grupy kontrolnej [22,24] oraz w prospektywnych badaniach populacyjnych [23,26,29,31], w których ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego było około dwukrotnie większe w populacji kobiet i półtora raza w grupie mężczyzn z ZM w porównaniu z populacją ogólną. Jak można się spodziewać, ryzyko udaru zwiększa się wraz z liczbą składowych ZM, które to komponenty samodzielnie również zwiększają prawdopodobieństwo mózgowego incydentu niedokrwiennego. Ocena, która ze składowych ZM najsilniej koreluje z ryzykiem udaru, nie jest jednoznaczna; według Milionis i wsp. komponentą najsilniej związaną z mózgowym incydentem niedokrwiennym jest dyslipidemia [22], natomiast w opinii Koren-Morag i wsp. są to nadciśnienie tętnicze i nieprawidłowa glikemia na czczo [31].

Ponieważ badania oceniające zapadalność na udar niedokrwienny w populacji chorych z ZM różnią się pod względem schematu, doboru grupy badanej czy przyjętych kryteriów diagnostycznych, wydaje się, że istotne są wnioski płynące z przeprowadzonej w 2008 r. metaanalizy 13 wyselekcjonowanych i metodologicznie dość spójnych badań klinicznych. Potwierdzono w niej, że ryzyko względne udaru niedokrwiennego w populacji chorych z ZM diagnozowanym na podstawie definicji *Adult Treatment Panel* (ATP) III wynosi 1,61 (95% CI: 1,48–1,75), a w grupie chorych, w której za diagnostyczne dla ZM przyjęto kryteria Światowej Organizacji Zdrowia, wynosi 2,2 (95% CI: 1,48–2,93), przy czym różnica wynikająca z odmiennych podstaw rozpoznania ZM nie jest istotna statystycznie [32].

Arenillas i wsp. wykazali, że ZM stanowi niezależny czynnik związany z mniejszą skutecznością dożylniej trombolizy w leczeniu udaru, zwłaszcza u kobiet [33], co może mieć związek m.in. ze wspomnianą wcześniej nadmierną syntezą PAI-1.

Zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu u osób z ZM może również wynikać z faktu, że ZM jest ważkim czynnikiem inicjującym i przyspieszającym rozwój miażdżycy, zwłaszcza głównych tętnic dogłowych, co potwierdza większa u tych osób grubość kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej [34–36]. Ponadto ZM jest niezależnie od innych czynników powiązany z zaburzonym remodelingiem tętnicy szyjnej [37].

Wielokrotnie potwierdzono istnienie niezależnego od innych czynników związku klinicznie niemych zmian niedokrwiennych mózgu z ZM jako całością (OR = 1,68; 95% CI: 1,15–2,44 [24] oraz OR = 2,43; 95% CI: 1,53–3,87 [38]). Wiadomo też, że liczba ognisk niedo-

krwiennych zwiększa się wraz liczbą składowych zespołu [24,38]. Szczególnie silny związek wykazano między niemymi klinicznie udarami zatokowymi a ZM (OR 6,52; 95% CI: 4,30–9,90) [39].

Nadal nie rozstrzygnięto, czy obecność ZM ma na tyle istotną wartość predykcyjną, by pozwalała ona na określenie ryzyka udaru u pojedynczego chorego w sposób co najmniej tak skuteczny jak umożliwia to np. skala oceny ryzyka Framingham [22,40]. Związku ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych z ZM nie potwierdzono w grupie chorych powyżej 70. roku życia [41] oraz w jednym z badań obejmującym 599 chorych na cukrzycę typu 2 [30], co powoduje, że należy ostrożnie podchodzić do uogólnienia tej korelacji na całą populację. Problematiczne jest również to, że dotychczas nie określono dokładnie wartości predykcyjnej ZM, która brałaby pod uwagę wpływ wszystkich składowych zespołu. Niektórzy badacze podnoszą fakt, że uwzględnianie ZM w ocenie ryzyka udaru nie zwiększa wartości szacunków ponad to, co można uzyskać, analizując czynniki „klasyczne” [42].

Dotąd brakuje wielu wiarygodnych danych na temat znaczenia ZM w nawrotowości udaru. Zasadniczo tylko w jednym badaniu w trakcie niemal dwuletniej obserwacji potwierdzono większe ryzyko wystąpienia kolejnego mózgowego incydentu niedokrwiennego, zawału lub zgonu z przyczyn naczyniowych u chorych po udarze ze współistniejącym ZM (HR: 1,6; 95% CI: 1,1–2,4; $p = 0,01$), uwzględnienie w analizie również poszczególnych składowych ZM zmniejszało jednak znaczenie rokownicze zespołu jako całości poniżej granicy istotności statystycznej [43].

Oprócz niebudzącego wątpliwości związku ZM z udarem mózgu, wielokrotnie potwierdzano również istotną korelację pomiędzy tym ostatnim a samym zjawiskiem insulinooporności, jednak w większości badań, poza jednym [44], efekt ten zanikał po uwzględnieniu w analizie wszystkich składowych ZM [45–49]. Rundek i wsp. wykazali ponadto, że wśród osób z insulinoopornością, mimo podobnej częstości tego zjawiska u obu płci, ryzyko wystąpienia pierwszego w życiu udaru jest większe u kobiet [44].

Profilaktyka udaru mózgu w zespole metabolicznym

Zalecenia *American Heart Association* (AHA)/*American Stroke Association* (ASA) z 2011 r. nie tylko analizują wiarygodność danych na temat ZM jako czynnika ryzyka udaru, ale również omawiają zasadność podejmowa-

nia działań profilaktycznych dedykowanych wyłącznie chorym z ZM [50]. Nie ulega wątpliwości, że w tej grupie chorych istotną poprawę parametrów klinicznych i biochemicznych można uzyskać, stosując odpowiednią dietę, wysiłek fizyczny oraz leki zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę. Ponadto wszystkie elementy zespołu można zredukować poprzez zmniejszenie masy ciała, co szczególnie korzystnie wpływa na ograniczenie insulinooporności oraz zmniejszenie glikemii, frakcji LDL cholesterolu i TG, a zwiększenie frakcji HDL, obniżenie ciśnienia tętniczego, ograniczenie stanu zapalnego, poprawę hemostazy i funkcji śródbłonna [51].

Mimo że wiele projektów jest w toku, nadal brakuje rezultatów odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją, które określiłyby rzeczywistą wartość zmniejszenia masy ciała, diety oraz wysiłku fizycznego w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udaru oraz innych ostrych incydentów naczyniowych w populacji osób z ZM. Zanim zostaną opublikowane pierwsze wiążące rezultaty z tych badań, wedle zaleceń AHA/ASA profilaktyka zarówno pierwotna, jak i wtórna udaru w omawianej grupie winna obejmować te same strategie, które stosuje się wobec chorych bez ZM. W związku z tym obecnie nie można określić przydatności przesiewowej oceny pod kątem ZM chorych po udarze. Mimo to, najnowsze wytyczne AHA/ASA z 2011 r. dotyczące profilaktyki wtórnej udaru po raz pierwszy wyodrębniają zagadnienie ZM i wprowadzają uwzględniające je rekomendacje. Zwraca się w nich uwagę przede wszystkim na modyfikację stylu życia – odpowiednią dietę, zmniejszenie masy ciała, wysiłek fizyczny (szczególnie zaleca się trening oporowy), oraz wdrożenie leczenia farmakologicznego poszczególnych składowych zespołu, zwłaszcza dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego [50,52].

Obecnie w leczeniu ZM duży nacisk kładzie się na dobór odpowiedniego leku hipotensyjnego. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych i metaanaliz wykazano, że stosowanie niektórych leków hipotensyjnych, zwłaszcza starszej generacji tiazydowych leków moczopędnych oraz β -adrenolityków, wiąże się z nasileniem zaburzeń metabolizmu glukozy i lipidów, co skutkuje większym ryzykiem rozwoju nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z innymi grupami tych leków, a także z placebo. Dotyczy to zwłaszcza leczenia skojarzonego opartego na β -adrenolityku i diuretyku tiazydowym [53]. Natomiast najmniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy dotyczy stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny II. Leczenie antagonistami wapnia wydaje się mieć neutralny

wpływ na powyższe przemiany metaboliczne. Leki nowej generacji, zarówno tiazydowe (indapamid), jak i β -adrenolityki (bisoprolol, celiprolol, karwedilol czy nebivolol) również charakteryzują się neutralnym wpływem na omawiane procesy [54].

Leczenie związanej z ZM hiperlipidemii, zwłaszcza przy małym stężeniu frakcji HDL cholesterolu i dużym stężeniu TG, powinno polegać na wprowadzeniu preparatów niacyny lub gemfibrozilu [50,55]. W przypadku dużego (powyżej 100 mg/dl) stężenia w surowicy frakcji LDL cholesterolu lub przy potwierdzonych zmianach miażdżycowych u chorych po udarze bądź napadzie przemijającego niedokrwienia mózgu wskazane jest wprowadzenie leczenia statyną [50,56].

Wydaje się, że pewną szansą na powstrzymanie rozwoju ZM i konsekwencji tego stanu jest wprowadzenie leków zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę. Taką grupą środków farmakologicznych są tiazolidinediony, znane również jako glitazony [20]. Ich działanie zmniejsza insulinooporność i glikemię u chorych po mózgowym incydencie niedokrwinnym [57,58]. Podstawowy mechanizm działania glitazonów polega na agonistycznym działaniu względem jądrowych receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ* – PPAR- γ), czego efektem jest przyspieszenie metabolizmu lipidów, zwiększenie wychwytu glukozy i ograniczenie stanu zapalnego. Tym samym glitazony zmniejszają glikemię, czemu towarzyszy zmniejszenie stężenia krążącej insuliny i TG oraz wskaźników stanu zapalnego. Wykazują również działanie przeciwmiażdżycowe i hipotensyjne [59].

Istnieją przesłanki, że glitazony mogą mieć działanie cytoprotekcyjne w ostrej fazie udaru. Eksperymenty na modelach zwierzęcych wykazały, że ich stosowanie łączy się z mniejszą objętością strefy zawału. Podobny efekt uzyskano, stosując innego, nieglitazonowego agonistę PPAR- γ , którym jest jedna z form prostaglandyn (15d-PGJ₂) [60]. Niestety stosowanie glitazonów wiąże się z wieloma objawami niepożądanymi, takimi jak przyrost masy ciała, przewodnienie i niewydolność mięśnia sercowego. W ostatnich latach pojawiły się również doniesienia o większym ryzyku raka pęcherza wśród przyjmujących pioglitazon. W opublikowanych w 2011 r. wynikach wieloletniej obserwacji potwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tego nowotworu dopiero po przewlekłym, ponad dwuletnim leczeniu pioglitazonem [61]. Nie wykazano natomiast związku leczenia pioglitazonem z innym niż rak pęcherza nowotworem, nawet po ok. 6-letnim okresie obserwacji [62].

Podsumowanie

Związek udaru niedokrwiennego mózgu z ZM wydaje się niewątpliwy i jest szczególnie wyraźny w populacji kobiet. Zagadnienie to zyskuje na wadze zwłaszcza w kontekście coraz szybciej rozwijającej się epidemii (pandemii?) otyłości. W naszej opinii nie tylko kardiolodzy, lecz także neurologi, mając świadomość procesów patofizjologicznych prowadzących do ZM i poważnych powikłań naczyniowych, winni zwracać szczególną uwagę na profilaktykę pierwotną udaru mózgu, propagując m.in. odpowiedni styl życia, dietę i wysiłek fizyczny. Zagadnieniem wymagającym dalszego wyjaśnienia pozostaje wartość predykcyjna ZM jako całości. Obecnie nie ma przesłanek ku temu, by w sposób przesiewowy badać populację pod kątem ZM, a nie „klasycznych” czynników ryzyka chorób naczyniowych. W przypadku chorych z nadwagą i otyłością należy zawsze jednak mieć na uwadze zjawisko insulinooporności wraz z jego konsekwencjami i, co najważniejsze, pamiętać o jak najwcześniejszej modyfikacji tego stanu.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- 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.
- Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Pol* 2004; 61 (supl. 4): 1-26.
- Sarzyńska-Długosz I., Baranowska A., Członkowska A. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Pol* 2006; 40: 465-470.
- Ford G.S., Giles W.H., Mokdad A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
- Gorter P.M., Olijhoek J.K., van der Graaf Y. i wsp.; Smart Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173: 363-369.
- Kendall D.M., Harmel A.P. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8: S635-S653.
- Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-949.
- Hirosumi J., Tuncman G., Chang L. i wsp. A central role of JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. i wsp. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
- Aguirre V., Uchida T., Yenush L. i wsp. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047-9054.
- Petersen K.F., Befroy D., Dufour S. i wsp. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 350: 664-671.
- Czyżewska M., Wolska A., Ćwiklińska A. i wsp. Zaburzenia metabolizmu lipoprotein w zespole metabolicznym. *Postępy Hig Med Dosw* 2010; 64: 1-10.
- Tabak A.G., Jokela M., Akbaraly T.N. i wsp. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215-2221.
- Cubbon R.M., Kahn M.B., Wheatcroft S.B. Effects of insulin resistance on endothelial progenitor cells and vascular repair. *Clin Sci* 2009; 117: 173-190.
- Trovati M., Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and smooth muscle cell function. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 35-40.
- Sudic D., Rozmara M., Forslund M. i wsp. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol* 2006; 133: 315-322.
- Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200-2207.
- Zeyda M., Stulnik T.M. Obesity, inflammation, and insulin resistance – a mini-review. *Gerontology* 2009; 55: 379-386.
- Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. i wsp. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
- Arenillas J.F., Moro M.A., Davalos A. The metabolic syndrome and stroke. Potential treatment approaches. *Stroke* 2007; 38: 2196-2203.
- Ninomiya J.K., L'Italien G., Criqui M.H. i wsp. Associations of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
- Milionis H.J., Rizos E., Goudevenos J. i wsp. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke* 2005; 36: 1372-1376.
- Kurl S., Laukkanen J.A., Niskanen L. i wsp. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; 37: 806-811.
- Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. i wsp. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006; 37: 466-470.

25. Najarian R.M., Sullivan L.M., Kannel W.B. i wsp. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 106-111.
26. Boden-Albala B., Sacco R.L., Lee H.S. i wsp. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30-35.
27. Qiao Q., Laatikainen T., Zethelius B. i wsp. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. *Stroke* 2009; 40: 337-343.
28. Gupta A.K., Dahlof B., Sever P.S. i wsp. Metabolic syndrome, independent of its components, is a risk factor for stroke and death but not for coronary heart disease among hypertensive patients in the ASCOT-BPLA. *Diabetes Care* 2010; 33: 1647-1651.
29. Okamura T., Kokubo Y., Watanabe M. i wsp. A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: The Suita Study. *Atherosclerosis* 2011; 217: 201-209.
30. Protosaltis I., Korantzopoulos P., Milionis H.J. i wsp. Metabolic syndrome and its components as predictors of ischemic stroke in type 2 diabetic patients. *Stroke* 2008; 39: 1036-1038.
31. Koren-Morag N., Goldbourt U., Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 1366-1371.
32. Li W., Ma D., Liu M. i wsp. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 539-547.
33. Arenillas J.F., Sandoval P., Pérez de la Ossa P. i wsp. The metabolic syndrome is associated with a higher resistance to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in women than in men. *Stroke* 2009; 40: 344-349.
34. Golden S.H., Folsom A.R., Coresh J. i wsp. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-3076.
35. Bonora E., Kiechl D., Willeit J. i wsp. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251-1257.
36. Olijhoek J.K., van der Graaf Y., Banga J.D. i wsp.; the SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004; 25: 342-348.
37. Beijers H.J., Henry R.M., Bravenboer B. i wsp. Metabolic syndrome in nondiabetic individuals associated with maladaptive carotid remodeling: the Hoorn Study. *Am J Hypertens* 2011; 24: 429-436.
38. Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K. i wsp. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 2008; 39: 1607-1609.
39. Park K., Yasuda N., Toyonaga S. i wsp. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 719-721.
40. Bang O.Y., Kim J.W., Lee J.H. i wsp. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005; 65: 296-298.
41. Sattar N., McConnachie A., Shaper A.G. i wsp. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927-1935.
42. Kurth T., Logroscino G. The metabolic syndrome: more than the sum of its components? *Stroke* 2008; 39: 1068-1069.
43. Ovbiagele B., Saver J.L., Lynn M.J. i wsp.; WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1344-1349.
44. Rundek T., Gardener H., Xu Q. i wsp. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among non-diabetic individuals from the Northern Manhattan Study. *Arch Neurol* 2010; 67: 1195-1200.
45. Pyorala M., Miettinen H., Laakso M. i wsp. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in health middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen study. *Stroke* 1998; 29: 1860-1866.
46. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. i wsp. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators. *Diabetes Care* 1999; 22: 1077-1083.
47. Lakka H.M., Lakka T.A., Tuomilehto J. i wsp. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1160-1168.
48. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M. i wsp. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology* 2003; 13: 1447-1451.
49. Rutter M.K., Wilson P.W., Sullivan L.M. i wsp. Use of alternative thresholds defining insulin resistance to predict incident type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 1003-1009.
50. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. i wsp. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2011; 42: 227-276.
51. Giugliano D., Ceriello A., Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 8-11.
52. Strasser B., Siebert U., Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med* 2010; 40: 397-415.
53. Mason J.M., Dickinson H.O., Nicolson D.J. i wsp. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1777-1781.
54. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207.
55. Bloomfield H., Davenport J., Babikian V. i wsp. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103: 2828-2833.

56. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
57. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M. i wsp. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 1431-1436.
58. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. i wsp.; 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 clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
59. Pfozner A., Marx N., Lubben G. i wsp. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the Pioneer Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1925-1931.
60. Pereira M.P., Hurtado O., Cardenas A. i wsp. Rosiglitazone and 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 cause potent neuroprotection after experimental stroke through non completely overlapping mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 218-229.
61. Lewis J.D., Ferrara A., Peng T. i wsp. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922.
62. Ferrara A., Lewis J.D., Quesenberry C.P. Jr i wsp. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 923-929.