

Zespół metaboliczny: mit czy rzeczywistość?

David C.W. Lau, MD, PhD, FRCPC

Adres do korespondencji:

David C.W. Lau, MD, PhD, FRCPC
Julia McFarlane Diabetes Research Centre,
Diabetes and Endocrine Research Group,
University of Calgary, 2521-3330 Hospital Drive NW, Calgary,
AB T2N 4N1 Canada
e-mail: dwclau@ucalgary.ca

Current Atherosclerosis Reports 2009, 11:264-271

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (1): 30-44

Zespół metaboliczny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu krążenia. Zyskał on znaczne zainteresowanie klinicystów i badaczy jako potencjalny, niezależny od klasycznych czynników ryzyka cel działań zmierzających do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Kwestia, czy zespół metaboliczny rzeczywiście powinien być wyróżniany jako odrębna jednostka kliniczna, jest jednak przedmiotem kontrowersji i dyskusji.

W niniejszym przeglądzie podsumowano argumenty przemawiające za lub przeciwko uznawaniu zespołu metabolicznego za stan kliniczny, który wymaga interwencji terapeutycznej. Właściwa ocena ryzyka sercowo-naczyniowego powinna rozpoczynać się od oceny klasycznych czynników ryzyka za pomocą narzędzi o zweryfikowanej wartości, takich jak skala 10-letniego ryzyka opracowana na podstawie badania z Framingham. U osób z otyłością brzuszną wskazana jest dalsza ocena współistniejącego ryzyka kardiometabolicznego. Dokonując oceny globalnego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, należy brać pod uwagę nie tylko względnie krótkoterminowe ryzyko, które ocenia się za pomocą skali Framingham, ale również dożywotnie ryzyko.

Wprowadzenie

Pojęcie zespołu metabolicznego odnosi się do konstelacji nieprawidłowości metabolicznych, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) [1,2]. To współwystępowanie metabolicznych czynników ryzyka, które zaobserwowano u niektórych osób, zostało początkowo nazwane „zespołem X” przez Reavena [3] podczas wykładu imienia Bantinga (Banting Lecture) w 1988 roku. Reaven wysunął przypuszczenie, że wspólnym stanem patofizjologicznym związanym zarówno z zaburzeniami lipidowymi charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego (hipertriglicydemia oraz małe stężenie cholesterolu HDL), jak i z nadciśnieniem tętniczym jest oporność na insulinę [3].

Przez lata pojęcie zespołu metabolicznego związanego z opornością na insulinę uległo intensyfikacji i objęło również inne cechy kliniczne, takie jak skłonność do zakrzepicy i środowisko prozapalne. Ponieważ większość dorosłych z zespołem metabolicznym ma nadwagę, to otyłość, a zwłaszcza otyłość brzuszna, stała się ważnym elementem składowym tego zespołu. Zespół metaboliczny nie wzbudził zbyt wielkiego zainteresowania badaczy i klinicystów, dopóki nie zaproponowano formalnych kryteriów jego rozpoznawania, początkowo sformułowanych w 1998 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), a następnie zdefiniowanych ponownie w 2001 roku w zaleceniach National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [4]. W celu identyfikacji osób, które z powodu zwiększonego ryzyka sercowo-na-

TABELA 1 Kryteria klinicznego rozpoznania zespołu metabolicznego

	WHO (1998)	NCEP-ATP III (2001-2004)	AAACE (2003)	IDF (2005)
Oporność na insulinę	Oporność na insulinę*, IGT lub cukrzyca typu 2	Nie uwzględniono	IGT: glukoza $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) 2 h po obciążeniu 75 g glukozy, lub IFG: glukoza 6,1-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) Oraz dowolne z poniższych:	Nie uwzględniono
Otyłość lub otyłość brzuszna	Oraz dowolne 2 z poniższych: BMI ≥ 30 kg/m ² (otyłość) lub WHR $> 0,90$ u mężczyzn, $> 0,85$ u kobiet	Dowolne 3 z poniższych: Otyłość brzuszna lub Obwód pasa > 102 cm u mężczyzn, > 88 cm u kobiet	BMI ≥ 25 kg/m ² (nadwaga) lub Obwód pasa > 102 cm u mężczyzn, > 88 cm u kobiet	Obwód pasa: Europa, Bliski Wschód, Afryka: ≥ 94 cm u mężczyzn, ≥ 80 cm u kobiet Południowa Azja, Chiny, Ameryka Południowa i Środkowa: ≥ 90 cm u mężczyzn, ≥ 80 cm u kobiet Japonia: ≥ 85 cm u mężczyzn, ≥ 90 cm u kobiet
Glukoza na czczo	IGT, IFG lub cukrzyca typu 2	$\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) [†] , w tym cukrzyca typu 2	IGT: glukoza $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) 2 h po obciążeniu 75 g glukozy, lub IFG: glukoza 6,1-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)	Oraz 2 z poniższych: $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), w tym cukrzyca typu 2 $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
Triglicerydy	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)	$\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
HDL-C	$< 0,90$ mmol/l (35 mg/dl)	$< 1,04$ mmol/l (40 mg/dl)	$< 1,04$ mmol/l (40 mg/dl)	$< 1,04$ mmol/l (40 mg/dl)
Mężczyźni	$< 1,00$ mmol/l (39 mg/dl)	$< 1,33$ mmol/l (50 mg/dl)	$< 1,33$ mmol/l (50 mg/dl)	$< 1,33$ mmol/l (50 mg/dl)
Kobiety	$\geq 140/90$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 135/85$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg
Cięnienie tętnicze	Stosunek stężenia albumin do kreatyniny ≥ 30 mg/g lub wydalanie albumin ≥ 20 μ g/min	Nie jest wymagana	Nie jest wymagana	Nie jest wymagana
Mikroalbuminuria				
Inne cechy oporności na insulinę			Wiek > 40 lat, pochodzenie etniczne inne niż rasa biała, siedzący tryb życia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, CVD, zespół policystycznych jajników, niealkoholowa choroba wątroby, rogowacenie ciemne, nowotwór złośliwy związany z otyłością, wywiady rodzinne w kierunku CVD, cukrzycy typu 2 lub nadciśnienia tętniczego	

* Oporność na insulinę oceniana metodą klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej lub określona jako wychwyty glukozy mniejszy od górnej granicy dolnego kwartyla tego parametru w populacji.

[†] W definicji z 2001 roku stężenie glukozy w osoczu na czczo wynosiło 6,1 mmol/l (110 mg/dl).

AAACE – American Association of Clinical Endocrinologists, BMI – wskaźnik masy ciała, CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego, HDL-C – cholesterol HDL, IDF – International Diabetes Federation, IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT – upośledzona tolerancja glukozy, NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, WHO – World Health Organization, WHR – stosunek obwodu pasa do obwodu bioder.

TABELA 2 Zalety i ograniczenia pojęcia zespołu metabolicznego do przewidywania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Zalety

Silne dane epidemiologiczne potwierdzające możliwość przewidywania zwiększonego ryzyka CVD i cukrzycy
Metoda uzupełniająca obecną stratyfikację krótkoterminowego ryzyka CVD (np. za pomocą skali Framingham)
Inspirowanie do prowadzenia badań dotyczących identyfikacji i leczenia zagrożonych osób w celu zmniejszenia przyszłego ryzyka CVD i cukrzycy

Ograniczenia

Mylące i niejednoznaczne definicje
Oporność na insulinę nie jest chorobą, ale stanem patofizjologicznym, który wiąże się z pewnymi metabolicznymi chorobami współistniejącymi
Klasyfikacja nieoparta na patogenezie
Każdy z elementów składowych ma różną wartość predykcyjną w odniesieniu do ryzyka CVD i cukrzycy
Obecność zespołu metabolicznego nie pozwala przewidywać ryzyka CVD i cukrzycy w stopniu wykraczającym poza to, co wynika z oceny poszczególnych czynników ryzyka
Arbitralne wartości odcięcia i dychotomiczny charakter parametrów, w przeciwieństwie do ciągłych zmiennych biologicznych
Brak danych z perspektywnych prób klinicznych, które wskazywałyby na lepszą odpowiedź na leczenie, lub też na to, że leczenie wpływa na rokowanie

CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego.

czyniowego mogłyby odnieść korzyści z interwencji dotyczącej stylu życia, zespół ekspertów opracowujących zalecenia NCEP-ATP III zaproponował pięć kryteriów jako praktyczne narzędzie kliniczne służące do rozpoznawania zespołu metabolicznego w przypadku spełnienia dowolnych trzech z tych pięciu kryteriów (tab. 1). Pięć kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego jest opartych na często obserwowanym współwystępowaniu nieprawidłowości metabolicznych związanych z opornością na insulinę. Obejmują one otyłość brzuszna, hiperglikemię, aterogenne zaburzenia lipidowe, charakteryzujące się zwiększonym stężeniem triglicerydów i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL, a także zwiększone skurczowe i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Nie u wszystkich osób rozwija się pełne spektrum zespołu metabolicznego, jednak u większości dorosłych występuje co najmniej jeden z tych elementów składowych. Do innych stanów klinicznych, które są związane z zespołem metabolicznym, należą: niealkoholowe stłuszczenie wątroby, bezdech podczas snu, rogowacenie ciemne oraz zespół policystycznych jajników. W 2005 roku International Diabetes Federation (IDF) zaproponowała ujednoliconą definicję, w której uwzględniono patofizjologiczne podłoże obserwowanego współwystępowania nieprawidłowości metabolicznych. Definicja IDF jest w znacznym stopniu oparta na kryteriach z zaleceń NCEP-ATP III, ale uznano w niej, że otyłość brzuszna, definiowana na podstawie różnych wartości obwodu pasa w zależności od pochodzenia etnicznego, jest prawdopodobnie pierwotną przyczyną zespołu metabolicznego i stanowi niezbędne kryterium rozpoznania w połączeniu z obecnością dwóch innych kryteriów. W uaktualnionej wersji klasyfikacji NCEP-ATP III także wprowadzono różne wartości obwodu pasa w zależności od pochodzenia etnicznego oraz zmniejszono wartość progową stężenia glukozy w osoczu na czczo ze 110 mg/dl (6,1 mmol/l) do 100 mg/dl (5,6 mmol/l), jak przedstawiono w tabeli 1 [5]. Różne organizacje zaproponowały również inne definicje zespołu metabolicznego, co stwarza jeszcze większe utrudnienie dla lekarzy-praktyków.

Poszukiwanie w bazie danych PubMed artykułów opublikowanych po 1988 roku w języku angielskim i zawierających w tytule słowa „zespół metaboliczny” ujawnia, że opublikowano ponad 3800 takich prac, w tym ponad 900 prac przeglądowych. Większość z nich (ok. 3500 prac, w tym 800 prac przeglądowych) pojawiła się po opublikowaniu w 2001 roku zaleceń NCEP-ATP III, w których opisano kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego [4]. Kwestia, czy należy wyróżniać zespół metaboliczny jako odrębną jednostkę kliniczną, jest przedmiotem wielu kontrowersji i gorących debat [6-9,10•,11•]. W tabeli 2 podsumowano uzasadnienia i ograniczenia wyróżniania zespołu metabolicznego w praktyce klinicznej. W niniejszej pracy dokonano przeglądu argumentów przemawiających za lub przeciwko klinicznej przydatności pojęcia zespołu metabolicznego oraz zaproponowano wskazówki odnoszące się do oceny globalnego ryzyka CVD przez klinicystów.

Rosnąca częstość występowania zespołu metabolicznego definiowanego za pomocą różnych kryteriów

Zespół metaboliczny definiowany na podstawie kryteriów NCEP-ATP III jest częstym zjawiskiem u osób dorosłych. Jednym z podstawowych wczesnych badań epidemiologicznych było trzecie badanie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey III) [12], w którym stwierdzono, że zespół metaboliczny można rozpoznać u co czwartego mężczyzny lub kobiety w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania zespołu metabolicznego zwiększa się znacznie z wiekiem, od około 7% wśród dorosłych w wieku 20-29 lat do ponad 40% wśród osób w wieku powyżej 60 r.ż. U obu płci częstość występowania w poszczególnych przedziałach wieku była największa wśród Amerykanów pochodzenia meksykańskiego, a najmniejsza wśród Afroamerykanów. Te róż-

nice etniczne utrzymywały się nawet po uwzględnieniu wieku, wskaźnika masy ciała oraz statusu społeczno-ekonomicznego. Zespół metaboliczny występował u 4,6% mężczyzn z prawidłową masą ciała, 22,4% mężczyzn z nadwagą oraz 59,6% mężczyzn z otyłością, a podobny rozkład obserwowano również u kobiet [13].

Dane uzyskane u nastolatków i młodych dorosłych wskazują na coraz większe rozpowszechnienie zespołu metabolicznego, który obecnie występuje u około 900 000 nastolatków w Stanach Zjednoczonych [14]. W badaniu NHANES III stwierdzono, że łączna częstość występowania zespołu metabolicznego wśród nastolatków w wieku 12-19 lat wynosi 4,2%, w tym 6,1% wśród chłopców i 2,1% wśród dziewcząt [14]. Zespół ten występuje u 6,8% nastolatków z nadwagą (wskaźnik masy ciała [BMI] ≥ 85 centyla) oraz u 28,7% otyłych nastolatków (BMI ≥ 95 centyla). W nowszej analizie danych z tego samego badania NHANES III, w której posłużono się zmodyfikowanymi kryteriami NCEP-ATP III, ponownie stwierdzono, że zespół metaboliczny jest częsty wśród nastolatków z nadwagą i otyłością w wieku co najmniej 12 lat, ponieważ co najmniej jeden element składowy zespołu występował u prawie dwóch trzecich z tych osób, a pełny zespół u około 9% osób. Rozkład etniczno-rasowy w tej reprezentatywnej populacji Stanów Zjednoczonych jest podobny jak u osób dorosłych [15].

W wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono dużą częstość występowania zespołu metabolicznego w różnych populacjach na całym świecie, wynoszącą od 10 do 30% [16-22]. W Europie, jak wynika z danych uzyskanych w badaniu DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe), częstość występowania standaryzowana względem wieku wynosi w przybliżeniu 15% [21]. W innych badaniach, takich jak populacyjne badanie kohortowe w Hoorn, również obliczono częstość występowania zespołu metabolicznego, posługując się różnymi kryteriami [22]. Zasadniczo obserwuje się dość dużą zgodność między różnymi definicjami, przy czym częstość występowania szacowana na podstawie kryteriów NCEP-ATP III jest na ogół nieco mniejsza od ocenianej na podstawie kryteriów American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [22].

Wartość predykcyjna poszczególnych elementów składowych i punkty odcięcia definiujące zespół metaboliczny

Krytycy koncepcji zespołu metabolicznego wyrażają zastrzeżenia dotyczące tego, że nie ma zgodnych poglądów na temat wartości predykcyjnej poszczególnych elementów składowych tego zespołu. W jednym z badań największą wartość predykcyjną miały zwiększone stężenie glukozy i małe stężenie cholesterolu HDL [17], natomiast w innych badaniach większą wartość predykcyjną miały ciśnienie tętnicze oraz hipertriglicerydemia [20,23]. Co więcej punkty odcięcia definiujące poszczególne elementy

składowe zespołu są arbitralne, a parametry te mają charakter dychotomiczny, zamiast wyrażać zależności ciągłe, które są typowe dla wszystkich procesów biologicznych. Na przykład ciśnienie skurczowe wynoszące 136 mm Hg ma wskazywać na to, że u danej osoby ryzyko CVD jest większe niż u innej osoby w tym samym wieku i takiej samej płci, ale z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 134 mm Hg. Te same zastrzeżenia dotyczą również innych kryteriów NCEP-ATP III i wskazują na możliwość błędnego klasyfikowania osób z zespołem metabolicznym w kontekście występowania u nich zwiększonego ryzyka CVD.

Czy zespół metaboliczny pozwala przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych?

Niezależnie od tego, której definicji się używa, zespół metaboliczny wiązał się z dwukrotnym wzrostem ryzyka CVD i umieralności w kilku badaniach, w tym niektórych przeprowadzonych w dość dużych populacjach [17,20-22,24-27]. U osób z czterema lub pięcioma składowymi zespołu metabolicznego stwierdza się mniej więcej czterokrotny wzrost ryzyka CVD [17,20,24]. Wśród różnych definicji zespołu metabolicznego kryteria NCEP-ATP III są najbardziej czytelne i na ogół pozwalają lepiej przewidywać ryzyko. Na przykład dane z badania San Antonio Heart Study wskazują na to, że u osób z grupy małego ryzyka definicja NCEP-ATP III ma na ogół większą wartość predykcyjną niż definicja WHO. Iloraz zagrożeń (HR) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn wyniósł 4,65 (95% przedział ufności [PU] 2,35-9,21), jeżeli posłużono się kryteriami NCEP-ATP III, oraz 2,83 (95% PU 1,55-5,17), jeżeli wykorzystano kryteria WHO.

W metaanalizie 21 prospektywnych badań kohortowych stwierdzono, że zespół metaboliczny (rozpoznawany na podstawie kryteriów NCEP-ATP III, WHO lub obu tych definicji) wiązał się ze względny ryzykiem CVD wynoszącym 1,61 (95% PU 1,42-1,83) [28]. Analizy podgrup wskazały również na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i udaru mózgu, a także zgonu z powodu CVD oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Zespół metaboliczny może być jednak silniejszym czynnikiem ryzyka CVD u kobiet niż u mężczyzn [28]. W nowszym przeglądzie systematycznym i metaanalizie 37 badań, które obejmowały 43 kohorty i ponad 170 000 osób, również potwierdzono zwiększone ryzyko CVD u osób z zespołem metabolicznym [29]. Ta analiza obejmowała różne populacje miejskie i wiejskie w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Polsce, Hiszpanii, Turcji i Japonii. Względne ryzyko (RR) incydentów sercowo-naczyniowych wyniosło 1,78 (95% PU 1,58-2,00), a związek z ryzykiem był silniejszy u kobiet niż u mężczyzn (RR 2,63 vs 1,98). Obserwowana zależność pozostała istotna po uwzględnieniu wpływu takich tradycyjnych czynników ryzyka CVD, jak wiek, stężenie cholesterolu LDL oraz palenie tytoniu (RR 1,54; 95% PU 1,32-1,79) [29].

Jaka jest kliniczna przydatność pojęcia zespołu metabolicznego?

Ze względu na skłonność do jednoczesnego występowania wielu czynników ryzyka CVD uważa się, że zespół metaboliczny pozwala lepiej przewidywać ryzyko CVD, niż wynikałoby to z oddzielnej oceny poszczególnych czynników ryzyka. To założenie oraz wynikająca z niego kliniczna przydatność zespołu metabolicznego zostały jednak podważone przez wyniki kilku niedawno przeprowadzonych badań, obejmujących zarówno mężczyzn, jak i kobiety [23•,30,31]. U osób z zespołem metabolicznym oszacowane populacyjne ryzyko przypisywane jest stosunkowo małe i wynosi 6-7% dla umieralności ogólnej oraz 12-17% dla umieralności z powodu CVD [30]. Skorygowany względem wieku HR dla ryzyka choroby wieńcowej w grupie ponad 3500 Brytyjek w podeszłym wieku był podobny niezależnie od tego, którą definicję zespołu metabolicznego zastosowano (WHO, NCEP-ATP III, IDF). Wartości HR wyniosły od 1,25 do 1,45, ale po uwzględnieniu wpływu palenia tytoniu, statusu społeczno-ekonomicznego oraz braku aktywności fizycznej zmniejszyły się do 1,25-1,31 [23•].

Czy zespół metaboliczny pozwala przewidywać rozwój cukrzycy?

Jak wynika z danych uzyskanych w badaniach WHS (Women's Health Study) [24] oraz WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) [20], zespół metaboliczny jest silniejszym czynnikiem predykcijnym rozwoju cukrzycy w przyszłości niż CVD. Iloraz zagrożeń dla wystąpienia cukrzycy w badaniu WOSCOPS wyniósł 3,5 (95% PU 2,51-4,90), ale wśród osób z czterema lub pięcioma elementami składowymi zespołu metabolicznego wzrastał do prawie 25 (95% PU 7,53-79,6) [20]. Podobne obserwacje opublikowano dla różnych populacji, co dodatkowo potwierdza przydatność zespołu metabolicznego pod względem przewidywania ryzyka cukrzycy [19,30,32,33•,34•,35,36]. Dane uzyskane w badaniu IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [36] wskazują na to, że zarówno definicja IDF, jak i definicja NCEP-ATP III pozwalały przewidywać wystąpienie cukrzycy co najmniej równie dokładnie jak definicja WHO, mimo iż w tych pierwszych nie uwzględnia się doustnej próby tolerancji glukozy, wskaźników oporności na insulinę ani wskaźników mikroalbuminurii. W analizach dotyczących występowania cukrzycy typu 2 oszacowane populacyjne ryzyko przypisywane, które można wiązać z zespołem metabolicznym, wynosi 30-50% [30].

Czy pojęcie zespołu metabolicznego uzupełnia ocenę ryzyka za pomocą skali Framingham?

W kilku badaniach porównano kliniczną przydatność zespołu metabolicznego oraz oceny ryzyka za pomocą skali

Framingham jako czynników predykcyjnych ryzyka CVD [19,32,37]. Ponieważ w skali Framingham uwzględnia się klasyczne czynniki ryzyka CVD, takie jak wiek, płeć, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyce, nic dziwnego, że uważa się ją za najlepszą skalę służącą do przewidywania ryzyka CVD, bez wątpienia lepszą od samego pojęcia zespołu metabolicznego. Skala Framingham niedoszacowuje jednak ryzyka wynikającego z obciążających wywiadów rodzinnych i otyłości. Należy podkreślić, że pierwotnym celem identyfikacji osób z zespołem metabolicznym było uzupełnienie, a nie zastąpienie klasyfikacji ryzyka za pomocą skali Framingham. Dotyczy to zwłaszcza podgrupy osób z zespołem metabolicznym, u których na podstawie skali Framingham 10-letnie ryzyko CVD klasyfikuje się jako małe, ale u których ryzyko w ciągu całego życia jest duże. Na tę rozbieżność oceny ryzyka, zwłaszcza u osób w młodszym wieku, wskazało kilka niedawno przeprowadzonych badań, w których oceniano dożywotnie ryzyko CVD zamiast względnie krótkoterminowego (10-letniego) ryzyka ocenianego za pomocą skali Framingham [38,39,40••]. Na przykład, u 45-letniego otyłego mężczyzny bez cukrzycy, niepalącego tytoniu, u którego stężenie cholesterolu całkowitego wynosi 200 mg/dl (5,2 mmol/l), stężenie cholesterolu HDL – 40 mg/dl (1 mmol/l), a skurczowe ciśnienie tętnicze bez leczenia wynosi 135 mm Hg, 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego wynosi 3%, natomiast przewidywane dożywotnie ryzyko CVD wynosi 50%, a mediana oczekiwanej długości życia jest o 10 lat mniejsza niż u mężczyzny w tym samym wieku, ale bez czynników ryzyka lub z ich optymalną kontrolą [40••]. Natomiast u 50-letniego mężczyzny bez żadnego z uznanych czynników ryzyka CVD dożywotnie ryzyko jest bardzo małe, a przeżycie znacznie zwiększone. W tych samych badaniach wykazano również, że tylko u bardzo niewielu Amerykanów nie występują czynniki ryzyka lub są one optymalnie kontrolowane, co definiuje się arbitralnie jako niepalenie tytoniu, niewystępowanie cukrzycy, prawidłowy BMI poniżej 25 kg/m², stężenie cholesterolu całkowitego mniejsze niż 200 mg/dl (5,2 mmol/l) oraz ciśnienie tętnicze mniejsze niż 120/80 mm Hg [38,39,40••,41]. Jeżeli chodzi o osoby w średnim wieku, to w dużym prospektywnym badaniu kohortowym ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [42••] stwierdzono ostatnio, że wszystkie główne czynniki ryzyka są optymalnie kontrolowane tylko u 7,5% Amerykanów rasy białej i 4% Afroamerykanów, natomiast w przybliżeniu 60% Amerykanów rasy białej i 80% Afroamerykanów podaje występowanie co najmniej jednego niewłaściwie kontrolowanego czynnika ryzyka CVD.

Z szacunków dożywotnego ryzyka wynika, że spośród wszystkich czynników ryzyka CVD z największym ryzykiem w ciągu całego życia wiąże się cukrzyca (około 68% u mężczyzn i 57% u kobiet do wieku 75 lat) [40••]. Można przypuszczać, że zespół metaboliczny jest alternatywną miarą dożywotnego ryzyka CVD, a więc może być przydatny jako uzasadnienie dla interwencji w zakresie stylu życia oraz farmakoterapii w celu zmniejszenia ryzyka CVD u osób z małym lub umiarkowanym ryzykiem krótkoterminowym (10-letnim), ale dużym ryzykiem dożywotnym.

Poddające się modyfikacji czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

W przeszłości błędnie sądzono, że klasyczne czynniki ryzyka CVD, takie jak zwiększone stężenie cholesterolu, cukrzyca, palenie tytoniu oraz nadciśnienie tętnicze, tłumaczą jedynie około połowy ryzyka choroby wieńcowej i CVD [43•]. Dane uzyskane w badaniu ARIC, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) oraz badaniu z Framingham obaliły ten mit [40••,41,42••]. Najbardziej przekonujących argumentów dostarczyło badanie INTERHEART, które było badaniem kliniczno-kontrolnym obejmującym 27 000 osób w 52 krajach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Azji oraz Australii [44]. Dziewięć łatwych do mierzenia i potencjalnie poddających się modyfikacji czynników ryzyka tłumaczyło ponad 90% populacyjnego ryzyka przypisywanego w analizie dotyczącej występowania zawału mięśnia sercowego [44]. Dwoma najważniejszymi czynnikami ryzyka zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet są nieprawidłowe stężenia lipidów oraz palenie tytoniu, które razem odpowiadają za mniej więcej dwie trzecie populacyjnego ryzyka przypisywanego, natomiast mniejsze znaczenie mają czynniki psychospołeczne, otyłość brzuszna, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, a także czynniki ochronne: spożycie owoców i warzyw, alkohol oraz systematyczna aktywność fizyczna [44]. Wyniki tego badania wskazują, że strategie prewencji ukierunkowane na powyższe poddające się modyfikacji czynniki ryzyka mają ogromny potencjał, umożliwiając globalne ograniczenie przedwczesnego występowania zawału mięśnia sercowego nawet o 90%. Nowością stwierdzaną w badaniu INTERHEART jest to, że otyłość brzuszna oceniana nad podstawie wskaźnika talia-biodra (stosunek obwodu pasa do obwodu bioder, WHR) jest silnym niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym zawału mięśnia sercowego (iloraz szans 2,52; 95% PU 2,31-2,74) i odpowiada za 24% populacyjnego ryzyka przypisywanego w większości grup etnicznych, nawet po uwzględnieniu wpływu innych czynników ryzyka [45]. Ryzyko zawału mięśnia sercowego rośnie stopniowo wraz ze zwiększającymi się wartościami WHR i obwodu pasa, bez żadnej wartości progowej, co potwierdza, że otyłość jest ważnym czynnikiem ryzyka CVD [45]. Wobec stałego wzrostu częstości występowania otyłości na całym świecie zależność między otyłością a CVD u osób z zespołem metabolicznym zasługuje na dalsze omówienie.

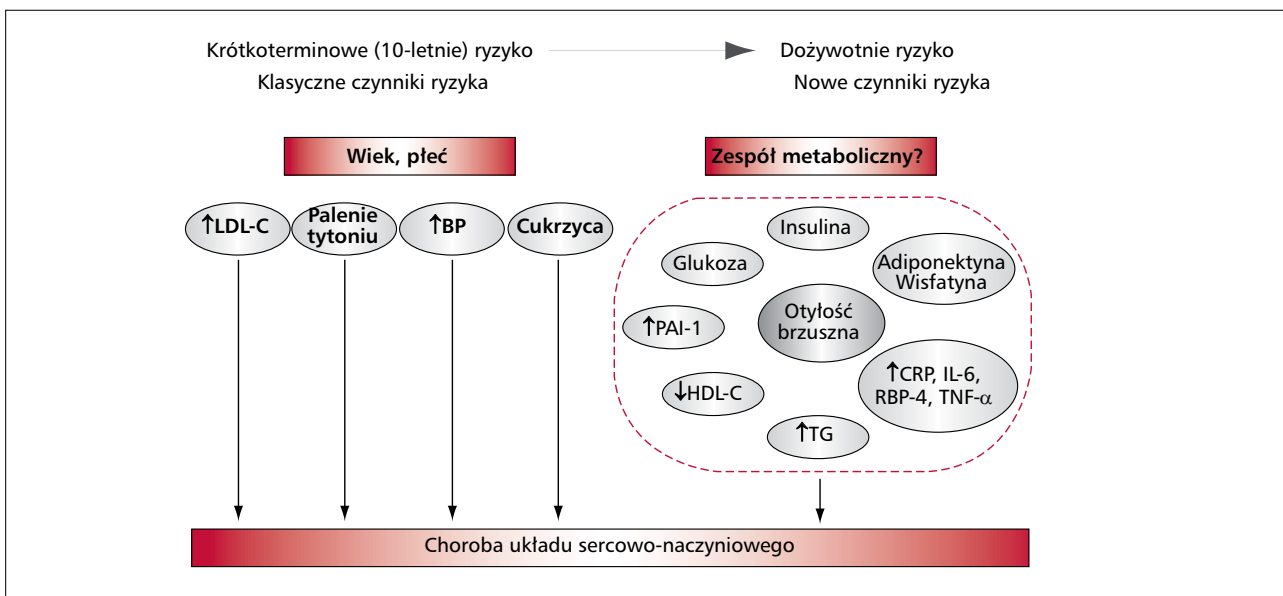
Otyłość brzuszna a zespół metaboliczny

Wydaje się, że otyłość, zwłaszcza brzuszna, jest ważną i częstą nieprawidłowością w zespole metabolicznym. Obecną epidemię otyłości uważa się powszechnie za główny czynnik leżący u podłoża coraz częstszego występowania zespołu metabolicznego [46-48]. Zespół metaboliczny występuje u mniej niż 6% dorosłych mężczyzn o prawidłowej masie ciała, natomiast znacznie częściej wśród mężczyzn z nadwagą lub otyłością (odpowiednio u 22%

i 60% osób), a podobny rozkład częstości jego występowania obserwuje się u kobiet [13]. Częstość występowania zespołu metabolicznego rośnie gwałtownie wraz ze wzrostem stopnia otyłości: wśród osób z BMI ≥ 35 kg/m² iloraz szans wynosi 34,5 u kobiet oraz 67,7 u mężczyzn [13].

Otyłość brzuszna lub trzewna wiąże się z opornością na insulinę oraz nieprawidłowym metabolizmem lipoprotein i ich remnantów. Stan ten może prowadzić do ateryogenicznej dyslipidemii, która charakteryzuje się hipertriglicerydemią, zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL, zwiększoną ilością małych gęstych, aterogennych cząstek LDL oraz zwiększonym stężeniem apolipoproteiny B, a wszystkie te nieprawidłowości są typowe dla zaburzeń lipidowych występujących w zespole metabolicznym. Wydaje się, że nadmierne uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i adipocytokin przez metabolicznie aktywny tłuszcz trzewny może być odpowiedzialne za zaburzenia metabolizmu glukozy i lipoprotein, a także za dysfunkcję śródbłonna, która jest prekursorem rozwoju miażdżycy. Nadmierne uwalnianie cytokin prozapalnych i czynników prozakrzepowych w otyłości, a zwłaszcza w otyłości brzusznej, zostało dobrze udokumentowane [47,48]. Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 oraz fibrynogeny w surowicy, które stwierdza się w otyłości, wynika z większego wytwarzania tych substancji w wątrobie, a w mniejszym stopniu w tkance tłuszczowej [48]. Najnowsze dane wskazują na to, że białko C-reaktywne nie jest tylko wskaźnikiem zapalenia, ale może bezpośrednio przyczynić się do rozwoju oporności na insulinę i ateryogenezy, a ponadto stwierdzono, że jest to czynnik predykcyjny przyszłych incydentów CVD oraz rozwoju cukrzycy typu 2 [20,24]. Między tkanką tłuszczową a narządami wrażliwymi na działanie insuliny występują liczne wzajemne zależności związane z sygnałami endokrynnymi, parakrynnymi i autokrynnymi, a także dowozem substratów. Kiedy zarówno podskórna, jak i trzewna tkanka tłuszczowa nie mogą już się powiększyć w celu zmagazynowania nadmiaru energii, nadmiar tłuszczu jest gromadzony ektopowo w wątrobie, mięśniach szkieletowych, sercu i wyspach trzustkowych, co prowadzi do różnych zaburzeń metabolicznych, od stłuszczenia wątroby poprzez oporność na insulinę aż do zwiększonego ryzyka CVD, a wszystkie te elementy często charakteryzują zespół metaboliczny.

Patofizjologia otyłości brzusznej i zespołu metabolicznego była tematem niedawnych przeglądów [48,49••], a tutaj zostanie omówiona w kontekście nowych wyników uzyskanych w niedawnym „lipidomicznym” badaniu przeprowadzonym w grupie par bliźniąt monozygotycznych niezgodnych pod względem występowania otyłości [50••]. Było to badanie kliniczno-kontrolne obejmujące pary bliźniąt monozygotycznych w wąskim przedziale wiekowym, z których u jednego występowała otyłość, a u drugiego nie. W tej grupie 14 par zdrowych młodych bliźniąt w wieku 23-27 lat, które różniły się masą ciała o 10 do 25 kg, otyłość wiązała się z większą ilością tłuszczu podskórnego i śródbzrusznego (przy czym stosunek ilości podskórnej do śródbzrusznej tkanki tłuszczowej zmniejszył się z 5:1 do 4:1),



RYCINA 1

Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego w celu zaspokojenia niespełnionych potrzeb klinicznych. Niekorzystny wpływ klasycznych czynników ryzyka (hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu i cukrzyca) na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) i umieralność z tego powodu jest dobrze znany. Niedawny postęp w rozumieniu patofizjologii otyłości brzusznej i jej związków z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego sprzyja uwzględnieniu nowych czynników ryzyka w celu dokładniejszej identyfikacji osób, u których globalne ryzyko CVD może być zwiększone. Właściwa ocena ryzyka CVD powinna rozpoczynać się od rozważenia tradycyjnych czynników ryzyka za pomocą narzędzi o zweryfikowanej wartości, takich jak skala Framingham. U osób z otyłością brzuszną, definiowaną na podstawie zwiększonego obwodu pasa, wskazana jest dalsza ocena współistniejącego ryzyka kardiometabolicznego. Ocena taka może obejmować oznaczanie stężenia glukozy w surowicy, stężenia insuliny, białka C-reaktywnego (CRP), adiponektyny oraz adipokin, takich jak czynnik martwicy nowotworów typu α ($\text{TNF-}\alpha$), interleukina 6 (IL-6), białko wiążące retinol typu 4 (RBP-4) oraz wisfatyna, a także nowych markerów metabolicznych w celu oceny zarówno ryzyka krótkoterminowego (tj. 10-letniego ryzyka w skali Framingham), jak i dożywotniego ryzyka. Czynniki ryzyka kardiometabolicznego związane z zespołem metabolicznym, niezależnie od tego, czy są uwzględniane w jego kryteriach diagnostycznych, czy też nie, przyczyniają się do miażdżycowych zaburzeń kardiometabolicznych i stanowią ważny problem kliniczny, który nie może być rozwiązany w odpowiedni sposób za pomocą obecnie dostępnych metod oceny i leczenia. HDL-C – cholesterol HDL, LDL-C – cholesterol LDL, PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1, TG – triglicerydy, BP – ciśnienie tętnicze.

większym stężeniem triglicerydów i stężenia cholesterolu LDL w surowicy, większym stężeniem białka C-reaktywnego i leptyny, mniejszym stężeniem adiponektyny i cholesterolu HDL oraz mniejszą wrażliwością na insulinę. Ocena profilu lipidów surowicy u otyłych bliźniaków ujawniła zwiększone stężenie lizofosfatydylocholin (lipidów obserwowanych w stanach prozapalnych i proaterogennych) oraz zmniejszone stężenie fosfolipidów o właściwościach antyoksydacyjnych [50••]. Te zmiany parametrów lipidowych korelowały również z opornością na insulinę ocenianą ilościowo za pomocą techniki kłamy euglikemicznej. Mimo iż te wyniki wymagają potwierdzenia w większych grupach, rozsądne leczenie nabytej otyłości powinno obejmować zarówno redukcję masy ciała, jak i swoiste interwencje ukierunkowane na zaburzenia metabolizmu lipidów i glukozy oraz ograniczenie działania czynników proaterogennych i prozapalnych. Wydaje się, że wykrywanie zespołu metabolicznego, a w przyszłości bardziej wyszukana stratyfikacja globalnego ryzyka z uwzględnieniem zarówno tradycyjnych, jak i nowych czynników ryzyka będą użytecznym pierwszym krokiem w celu identyfikacji tych otyłych osób, u których istnieje zwiększone ryzyko CVD i cukrzycy.

Perspektywy przewidywania globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przyszłych działań mających na celu zmniejszenie tego ryzyka

Na podstawie powyższego omówienia jest oczywiste, że identyfikacja osób zagrożonych cukrzycą i CVD wymaga lepszych narzędzi oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Gorące dyskusje dotyczące klinicznej przydatności zespołu metabolicznego doprowadziły do opracowania koncepcji ryzyka kardiometabolicznego, która wydaje się bardziej atrakcyjna. Pojęcie ryzyka kardiometabolicznego, obejmujące zarówno osoby z zespołem metabolicznym, jak i osoby z klasycznymi czynnikami ryzyka CVD, a także nowymi markerami zapalenia i aterogenezy, może być przydatną i praktyczną koncepcją odnoszącą się do ryzyka różnych stanów skracających oczekiwaną długość życia – zarówno CVD, jak i cukrzycy.

Właściwa ocena ryzyka CVD powinna rozpoczynać się od rozważenia klasycznych czynników ryzyka za pomocą narzędzi o zweryfikowanej wartości, takich jak skala 10-letniego ryzyka oparta na danych z badania z Framingham. U osób z otyłością brzuszną, definiowaną na podstawie zwiększone-

go obwodu pasa, wskazana jest dalsza ocena współlistniejącego ryzyka kardiometabolicznego. Ocena taka może obejmować oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego, glukozy w surowicy, stężenia insuliny, adiponektyny oraz adipokin, takich jak czynnik martwicy nowotworów typu α (TNF- α), interleukina 6, białko wiążące retinol typu 4 oraz wisfatyna, a także nowych markerów metabolicznych w celu oceny zarówno krótkoterminowego, jak i dożywotniego ryzyka (rycina).

Przyszłe badania z zakresu nauk podstawowych i badania kliniczne, a także prospektywne próby kliniczne dotyczące właściwej identyfikacji i leczenia osób zagrożonych wystąpieniem CVD i cukrzycy, pomogą zidentyfikować osoby, u których krótkoterminowe i dożywotnie ryzyko jest zwiększone.

Do tego czasu praktykujący klinicyści powinni nadal skupiać się na działaniach mających na celu leczenie i prewencję epidemii otyłości, która w znacznym stopniu odpowiada za niewyjaśnione rezydualne ryzyko CVD i cukrzycy w populacji. Nowe dane uzyskane w badaniach nad starzeniem się pozwalają sądzić, że ograniczenie kaloryczności pożywienia wydłuża życie. Jeżeli uznać zespół metaboliczny za odpowiadający drugiemu końcowi tego samego spektrum metabolicznego, to działania ukierunkowane na szlaki i czynniki związane z ograniczaniem wartości energetycznej pożywienia, takie jak sirtuiny, mogą okazać się nowym podejściem do odwracania nieprawidłowości związanych z zespołem metabolicznym [51].

Podsumowanie

Zespół metaboliczny wiąże się z otyłością brzuszną, aterosklerozą, zaburzeniami lipidowymi charakteryzującymi się zwiększonym stężeniem triglicerydów i zmniejszonym stężeniem cholesterolu HDL w surowicy, zapaleniem, opornością na insulinę lub cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym oraz zwiększonym ryzykiem CVD. Wśród poddających się modyfikacji czynników ryzyka CVD otyłość brzuszna występuje z dużą częstością w większej części świata i uważa się ją za jeden z najważniejszych czynników – po paleniu tytoniu i zaburzeniach lipidowych – przyczyniających się do wzrostu ryzyka CVD i cukrzycy. Wyjaśnienie mechanizmów molekularnych i komórkowych, które są odpowiedzialne za różne zaburzenia metaboliczne prowadzące do wystąpienia cech klinicznych związanych z otyłością brzuszną, będącą zmiennym przejawem zespołu metabolicznego, dostarczy niewątpliwie bodźców do rozwoju nowych strategii dokładnej identyfikacji i leczenia osób ze zwiększonym globalnym ryzykiem kardiometabolicznym. Ostatecznym celem tych działań będzie nie tylko zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych na całym świecie, ale również pierwotna prewencja zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu.

Konflikt interesów

Dr Lau otrzymywał honoraria (za wykłady, udział w pracach ciał doradczych, spotkania konsultantów oraz prowa-

dzenie badań naukowych) od następujących firm: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Merck-Frosst, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis oraz Schering-Plough.

©Copyright 2009, 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Group LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

- interesujące
- wyjątkowo interesujące

1. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
2. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, for the Conference Participants, et al.: Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004, 109: 433-438.
3. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2496.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112: 2735-2752.
6. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28: 2289-2304.
7. Grundy SM: Point: the metabolic syndrome still lives. *Clin Chem* 2005, 51: 1352-1354.
8. Reaven G: Counterpoint: just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005, 51: 1354-1357.
9. Sattar N: The metabolic syndrome: should current criteria influence clinical practice? *Curr Opin Lipidol* 2006, 17: 404-411.
10. •• Yudkin JS: Insulin resistance and the metabolic syndrome—or the pitfalls of epidemiology. *Diabetologia* 2007, 50: 1576-1586.

Szczegółowy przegląd pułapek związanych z zespołem metabolicznym.

11. • Grundy SM: Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006, 29: 1689-1692.

Zwięzły przegląd opublikowany przez zwolennika koncepcji zespołu metabolicznego.

12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287: 356-359.
13. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al.: The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003, 163: 427-436.
14. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al.: Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, 157: 821-827.

15. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al.: Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004, 110: 2494-2497.
16. Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, et al.: Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 2005, 28: 2777-2779.
17. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, et al.: Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006, 29: 123-130.
18. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM: Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2006, 29: 625-630.
19. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al.: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005, 28: 385-390.
20. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al.: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003, 108: 414-419.
21. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al.: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004, 164: 1066-1076.
22. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al.: Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005, 112: 666-673.
23. • Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S: Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006, 49: 41-48.

W tym badaniu w grupie starszych kobiet zespół metaboliczny, definiowany za pomocą dowolnej z trzech metod, wykazywał jedynie niewielki związek z ryzykiem choroby wieńcowej.

24. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003, 107: 391-397.
25. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, 288: 2709-2716.
26. Sattar N, Gaw A, Scherbakova: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003, 108: 414-419.
27. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al.: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004, 110: 1251-1257.
28. • Galassi A, Reynolds K, He J: Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006, 119: 812-819.

Pierwsza metaanaliza, w której wykazano, że zespół metaboliczny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD.

29. •• Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al.: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49: 403-414.

Najnowsza metaanaliza, w której potwierdzono, że po uwzględnieniu wpływu klasycznych czynników ryzyka zespół metaboliczny wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka incydentów CVD i umieralności z tego powodu.

30. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005, 28: 1769-1778.

31. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al.: Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005, 112: 3066-3072.
32. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW: Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005, 165: 2644-2650.
33. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al.: Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: The Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007, 116: 984-992.

W tym badaniu oceniano udział biomarkerów w rozwoju zespołu metabolicznego.

34. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al.: Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007, 30: 1219-1225.
- Jednoczesne występowanie zespołu metabolicznego i oporności na insulinę identyfikowało tych uczestników badania Framingham Offspring Study (badanie potomstwa osób uczestniczących w badaniu z Framingham), u których istniało duże ryzyko cukrzycy.
35. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al.: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005, 54: 3252-3257.
 36. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al.: Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005, 112: 3713-3721.
 37. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al.: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004, 27: 2676-2681.
 38. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al.: Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004, 94: 20-24.
 39. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C: Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005, 46: 280-286.
 40. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al.: Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006, 113: 791-798.

Niewystępowanie uznanych czynników ryzyka w wieku 50 lat wiąże się z bardzo małym dożywotnim ryzykiem CVD oraz znacznym wydłużeniem przeżycia.

41. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al.: Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999, 282: 2012-2018.
 42. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE: Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects—Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2007, 167: 573-579.
- Większą zapadalność na CVD wśród osób rasy czarnej w porównaniu z białą można przypisywać dużej częstotliwości występowania czynników ryzyka CVD u osób rasy czarnej.
43. Stamler J: Low risk—and the „No more than 50%” myth/dogma. *Arch Intern Med* 2007, 167: 537-539.

Artykuł redakcyjny, w którym rozprawiono się z mitem, iż uznane czynniki ryzyka tłumaczą jedynie połowę ryzyka CVD.

44. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-952.
45. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al.: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005, 366: 1640-1649.
46. Lau DC: Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007, 176: 1103-1106.
47. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al.: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 288: H2031-H2041.
48. Lau DC, Yan H, Dhillon B: Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol* 2006, 22 (Suppl B): 85B-90B.
49. Despres JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006, 444: 881-887.

Wyczerpujący przegląd patofizjologii zespołu metabolicznego i otyłości brzusznej.

50. Pietiläinen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A, et al.: Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects—a monozygotic twin study. *PLoS ONE* 2007, 2: e218.

„Lipidomiczne” badanie przeprowadzone w grupie par bliźniąt monozygotycznych niezgodnych pod względem występowania otyłości, w którym zwrócono uwagę na zaburzenia metaboliczne związane z nabytą otyłością.

51. Guarente L: Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 2006, 444: 868-874.



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik,

dr n. med. Paweł Bogdański

Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ZESPÓŁ METABOLICZNY – PRAKTYCZNE IMPLIKACJE

Szczególnie żywa dyskusja dotycząca zespołu metabolicznego w ostatnich latach bez wątpienia wynika z zatrważających danych epidemiologicznych, które przedstawia również autor omawianego artykułu David C.W. Lau. Warto podkreślić, że również w naszym kraju rozpowszechnienie zespołu metabolicznego, a także nie-

ustanny wzrost częstości występowania nie napawa optymizmem. Na podstawie badania WOBASZ stwierdzono, iż zespół ten dotyczy 23% mężczyzn i 20% kobiet [1].

Historia zespołu metabolicznego ma już ponad 80 lat. W 1923 roku Kylin opisał częste współwystępowanie nadciśnienia, hiperglikemii i hiperurykemii [2].

Blisko 20 lat później Vague zaobserwował wyraźny związek pomiędzy otyłością brzuszną a cukrzycą i innymi chorobami [3]. U podstaw wielu badań i obserwacji leżą również doniesienia warszawskiego lekarza Jakuba Węgielki, który wprowadził pojęcie „cukrzycy skojarzonej” z innymi zaburzeniami – otyłością, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca [4]. Niekwestionowaną pozycję w piśmiennictwie ogólnoswiatowym, ta oryginalna koncepcja, wzbogacona o analizę patofizjologiczną zdobyła jednak dopiero pod koniec lat 80. XX wieku. W 1988 roku Reaven opisał grupę współzależnych czynników metabolicznych, takich jak: oporność na insulinę, hiperinsulinemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, nietolerancja glukozy, których konsekwencją jest rozwój choroby niedokrwiennej serca. Zespół opisany przez Reavena, wzbogacany o kolejne elementy, wielokrotnie zmieniał swą nazwę: od zespołu X do obecnie przyjętej – zespołu metabolicznego lub zespołu insulinooporności. Kilkakrotnie różne grupy ekspertów proponowały kryteria służące rozpoznaniu tego zespołu. Po raz pierwszy precyzyjnie kryteria rozpoznania określiła w 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia. Ze względu na trudności w ocenie insulinooporności w codziennej praktyce, której potwierdzenie stanowiło podstawę rozpoznania omawianego zespołu, do użytku przyjęto kliniczną definicję National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Obowiązujące kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego, zarówno NCEP-ATP III, jak i International Diabetes Federation (IDF) autor omawianego artykułu przedstawia w postaci czytelnych tabel. Bez wątpienia zaletą tych najczęściej stosowanych wytycznych jest łatwość i szybkość oceny, co umożliwia ich powszechne wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej.

Pomiar obwodu pasa, którego podwyższone wartości stanowią podstawową cechę zespołu metabolicznego zgodnie z kryteriami IDF, wymaga dodatkowego komentarza. Obwód pasa to uznany czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, który znalazł się w obowiązujących standardach, zarówno towarzystw kardiologicznych, jak i nadciśnieniowych. Odzwierciedla on nadmiar tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej [5]. Liczne badania epidemiologiczne udowodniły, że dystrybucja tłuszczu w jamie brzusznej związana jest z większym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W wielu pracach udowodniono, że związek ten nie zależy od otyłości ogólnej, rozumianej jako BMI przekraczające 30 kg/m², co sugeruje, że zasoby tkanki tłuszczowej wewnątrz jamy brzusznej odgrywają kluczową rolę w zaburzeniach, nie tylko metabolicznych, wynikających z otyłości. Podstawy patofizjologiczne tej zależności były na przełomie ostatnich kilkunastu lat szeroko

dyskutowane. Pojawiła się tzw. teoria żyły wrotnej, według której produkcja nadmiernej ilości wolnych kwasów tłuszczowych przez adipocyty trzewne i uwalnianie ich do krążenia wrotnego odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju nieprawidłowości metabolicznych: wzrostu stężenia lipoprotein bogatych w triglicerydy, stymulowania glukoneogenezy wątrobowej czy zmniejszeniu klirensu i zwiększeniu stężenia insuliny w osoczu [6]. Jak wiadomo, adipocyty trzewne są wrażliwe na stymulację lipolizy przez katecholaminy, a odporne na antylipolityczne działanie insuliny. Obecnie istnieją niepodważalne dowody, że adipocyty stanowią czynny endokrynnie organ. Komórki tłuszczowe są miejscem produkcji hormonów, czynników wzrostu i cytokin, markerów hemostazy i fibrynolizy [7]. Wszystkie związki produkowane przez tkankę tłuszczową w fizjologicznych stężeniach pełnią swoją określoną fizjologiczną rolę. Przyrost masy ciała z towarzyszącym wzrostem masy tkanki tłuszczowej prowadzi do nadmiernej produkcji tych substancji. Wzrasta liczba dowodów, iż wiele z nich w patologicznie dużych stężeniach uczestniczyć może w patogenezie wielu niekorzystnych procesów, których późne następstwa w postaci cukrzycy, nadciśnienia, zaburzeń krzepliwości, nasilonej miażdżycy i innych są obserwowane u osób z otyłością. Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat wskazują, że komórki tkanki tłuszczowej są zdolne m.in. do syntezy wszystkich elementów układu RAA. Stwierdzono, iż w otyłości dochodzi do zwiększenia ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę poszczególnych białek tego układu. Sugeruje się, że fizjologiczna rola angiotensynogenu produkowanego przez adipocyty wiąże się z jego wpływem na różnicowanie adipocytów. Wykazano zależność stopnia ekspresji angiotensynogenu w tkance tłuszczowej od przyjmowania pokarmu. Jego zwiększeniu w okresie przekarmiania towarzyszył wzrost ciśnienia tętniczego. Jednocześnie nie obserwowano zmian stężenia angiotensynogenu w wątrobie. W badaniach eksperymentalnych na modelu transgenicznych myszy wykazano, że każda dodatkowa kopia genu dla angiotensynogenu zwiększa ciśnienie tętnicze o 8 mm Hg. Wyniki tych badań sugerują, że nadmierne wydzielanie angiotensynogenu w tkance tłuszczowej może odpowiadać za zmiany ciśnienia tętniczego związane z głodzeniem i przekarmianiem. W ostatnim czasie wykazano ponadto, że wydzielana przez adipocyty pochodna kwasu linolowego zwiększa wytwarzanie aldosteronu w nadnerczach. Sugeruje to potencjalny udział tego hormonu w rozwoju nadciśnienia towarzyszącego zespołowi metabolicznemu. Nie bez znaczenia jest również fakt, że aldosteron wywiera niekorzystny wpływ na serce i naczynia krwionośne oraz niekorzystnie wpływa na parametry metaboliczne [8].

Na dowód znaczenia patofizjologicznego trzewnej tkanki tłuszczowej (visceral adipose tissue, VAT) przytacza się badania, w których zmianom w zawartości VAT,

wynikającym z chudnięcia lub tycia towarzyszą odpowiednie zmiany w gospodarce węglowodanowej i homeostazie insuliny. Udowodniono na przykład, że nawet umiarkowana redukcja masy ciała prowadzi do znaczącego obniżenia aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron zarówno w osoczu, jak i w tkance tłuszczowej. Wykazano, iż 5% utrata wagi prowadzi do obniżenia stężenia angiotensynogenu o 27%, reniny o 43%, aldosteronu o 31%, aktywności reninowej osocza o 12% oraz ekspresji angiotensynogenu w tkance tłuszczowej o 20%. Im większa jest redukcja masy ciała tym bardziej wyrażone jest obniżenie ciśnienia tętniczego [9].

Wydawało się zatem racjonalne wprowadzenie do szerokiej praktyki wskaźnika antropometrycznego opisującego otyłość trzewną. Doceniając jej bezsprzeczny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe umieszczono obwód pasa w definicji zespołu metabolicznego.

W pozornej sprzeczności do powyższych doświadczeń pozostają doniesienia o znaczeniu tkanki tłuszczowej podskórnej zlokalizowanej pozaotrzewnowo w obrębie jamy brzusznej (subcutaneous adipose tissue, SAT). W kilku badaniach wykazano istnienie silniejszej korelacji między insulinoopornością (mierzoną metodą klamry euglikemicznej) a SAT niż między insulinoopornością a VAT. Wyniki te skłoniły do wnikliwego zbadania tej tkanki tłuszczowej. Wykazano, że składa się ona z dwóch przedzielonych powięzią kompartmentów – warstwy powierzchniowej, w której zraziki tkanki tłuszczowej są małe i ciasno upakowane, oraz głębokiej, w której zraziki są większe i ułożone nieregularnie. Objętość warstwy powierzchniowej (mierzona za pomocą tomografii komputerowej) silnie koreluje ze stężeniem leptyny, a słabo ze stopniem wrażliwości na insulinę, natomiast głęboka wykazuje podobne zależności jak w przypadku tkanki tłuszczowej trzewnej (oceniane za pomocą pola pod krzywą glukozy w OGGT, średniego ciśnienia tętniczego, stężenia apo-B, cholesterolu HDL, czy triglicerydemii) [10]. W celu zrozumienia insulinooporności nie powinno łączyć się dwóch przedziałów tkanki tłuszczowej podskórnej w jedną kategorię, a raczej łączyć kompartment głęboki z VAT.

Najnowszej analizy związków między VAT i SAT a markerami zaburzeń metabolicznych dokonali w 2007 roku Fox i wsp. [11] w grupie 3000 osób z kohorty badania Framingham Heart Study Offspring. Do określenia zawartości tkanki tłuszczowej w obu przedziałach posłużyli się pomiarami wolumetrycznymi w tomografii komputerowej. Wykazali znacznie silniejszą korelację między większością metabolicznych czynników ryzyka dla VAT niż dla SAT, nawet po uwzględnieniu standardowych czynników antropometrycznych (obwód pasa i BMI). Wśród osób z nadwagą i otyłością częstość rozpoznawania nadciśnienia tętniczego, upośledzonej tolerancji glukozy i zespołu metabolicznego rosła wraz kolejnymi kwartylami objętości VAT.

David C.W. Lau słusznie odnotowuje, iż krytycy koncepcji zespołu metabolicznego podkreślają brak zgodnych poglądów na temat wartości predykcyjnej poszczególnych elementów składowych tego zespołu. Na przykładzie wartości ciśnienia tętniczego autor przedstawia niedoskonałości kryteriów: ciśnienie skurczowe wynoszące 136 mm Hg ma wskazywać na to, że u danej osoby ryzyko CVD jest większe niż u innej osoby w tym samym wieku i takiej samej płci, ale z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 134 mm Hg. Podobne ograniczenia pojawiają się powszechnie również w innych jednostkach chorobowych. Wiemy na przykład, iż wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego wykazuje liniową zależność już od wartości ciśnienia skurczowego 115-110 mm Hg i rozkurczowego 75-70 mm Hg [12], nadciśnienie tętnicze rozpoznajemy natomiast od wartości 140/90 mm Hg. Fakt ten sprawia, że termin nadciśnienie budzi wątpliwości z naukowego punktu widzenia, a jego klasyfikacja oparta na wartościach odcięcia staje się arbitralna. Jednak zmiana powszechnie znanej i akceptowanej terminologii, co podkreślają autorzy obowiązujących wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego, może spowodować zamieszanie, a wartości odcięcia ułatwiają postępowanie diagnostyczne i lecznicze w codziennej praktyce [5]. Koncepcja zespołu metabolicznego, jakkolwiek w debacie naukowej może słusznie budzić pewne zastrzeżenia i wątpliwości, pełni jednak w praktyce klinicznej co najmniej trzy ważne funkcje. Stwierdzenie któregoś z elementów zespołu metabolicznego powinno obowiązywać do oceny pozostałych zaburzeń i chorób, które należą do klasycznych składowych zespołu metabolicznego. W przypadku potwierdzenia zespołu metabolicznego konieczne wydaje się poszukiwanie często współistniejących subklinicznych powikłań narządowych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na przerost mięśnia sercowego, ocenę zmian naczyniowych i funkcję nerek. Wykazano bowiem, iż u chorych z zespołem metabolicznym częściej stwierdza się przerost lewej komory serca, dysfunkcję rozkurczową serca, wczesną miażdżycę tętnic szyjnych, zwiększoną sztywność aorty, czy mikroalbuminurię. I w końcu rozpoznanie zespołu metabolicznego kategoryzuje chorego w grupie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, co u znacznej części chorych wpływa na decyzję dotyczącą intensyfikacji terapii. Jak słusznie wskazuje Lau pierwotnym celem identyfikacji osób z zespołem metabolicznym było uzupełnienie powszechnie używanej klasyfikacji ryzyka za pomocą skali Framingham. Dotyczy to zwłaszcza podgrupy osób z zespołem metabolicznym, u których na podstawie skali Framingham 10-letnie ryzyko CVD klasyfikuje się jako małe, ale u których ryzyko w ciągu całego życia jest duże. Niedoszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych skutkować może niejednokrotnie zaniechaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Zgodnie z sugestią autora zespół

metaboliczny może służyć jako alternatywna miara dożywnościowego ryzyka CVD, a więc może być przydatny jako uzasadnienie dla interwencji w zakresie stylu życia oraz farmakoterapii w celu zmniejszenia ryzyka CVD u osób z małym lub umiarkowanym ryzykiem krótkoterminowym (10-letnim), ale dużym ryzykiem dożywnościowym.

David C. W. Lau podkreśla, iż w świetle obecnej wiedzy niezależnie od tego, której definicji się używa, zespół metaboliczny wiązał się z dwukrotnym wzrostem ryzyka CVD i umieralności w kilku badaniach, w tym niektórych przeprowadzonych w dużych populacjach. Warto dodać, że coraz częściej wskazuje się na szczególnie niekorzystny wpływ zespołu metabolicznego na funkcję nerek. Korzystając z definicji zespołu metabolicznego Chen i wp. wykazali, że im więcej stwierdza się składowych zespołu metabolicznego, tym większa jest częstość występowania jawnej i niejawnej klinicznie choroby nerek. I tak u osób z jednym czynnikiem zespołu metabolicznego częstość rozpoznawania mikroalbuminurii wyniosła 4,9% (przewlekłej choroby nerek – 0,9%), natomiast z pięcioma czynnikami – 20,1% (przewlekłej choroby nerek – 9,2%) [13]. Pacjenci z chorobami nerek są szczególnie narażeni na choroby układu krążenia. Prawdziwa epidemia otyłości i zespołu metabolicznego stanowi szczególne zagrożenie rozwoju nefropatii swoistych dla tych zaburzeń. Analiza wszystkich biopsji nerek wykonanych w Renal Pathology Laboratory Uniwersytetu Columbia w Nowym Jorku wykazała dziesięciokrotny wzrost występowania częstości typowych dla otyłości glomerulopatii w okresie od 1986 do 2000 roku [14].

Otyłość i zespół metaboliczny to uznane czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Nawet wśród osób o prawidłowej masie ciała (BMI 18,5-25,0 kg/m²) większa masa ciała (BMI >23 kg/m²) zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy w porównaniu do mniejszej masy ciała (BMI <22 kg/m²). Ścisły związek pomiędzy otyłością a cukrzycą potwierdza fakt, iż wśród osób z cukrzycą typu 2 aż 90% stanowią osoby z nadwagą lub otyłością. Związek pomiędzy otyłością a cukrzycą jest szczególnie silny w sytuacji, gdy tłuszcz gromadzi się wewnątrz jamy brzusznej. Wiele obserwacji, co podkreśla autor omawianego artykułu, opublikowanych dla różnych populacji, potwierdza przydatność zespołu metabolicznego pod względem przewidywania ryzyka cukrzycy.

IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Zespół metaboliczny to wybitnie aterogenna konstelacja klasycznych i nowych czynników ryzyka miażdżycy. Każda składowa zespołu metabolicznego może zwiększać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Szczególnie proaterogenny wpływ zespołu metabolicznego wynika z faktu, że stanowi on zbiór niezależnych czynników ryzyka, które współistnieją, zwielokrotnia-

ją siłę niekorzystnego oddziaływania. Synergistycznie oddziałujące elementy zespołu metabolicznego prowadzą do uszkodzenia struktury i funkcji śródbłonna naczyniowego [15].

Ciekawy artykuł David C. W. Lau „Zespół metaboliczny: mit czy rzeczywistość?” bez wątplenia wnosi wiele przydatnych informacji i obrazuje żywą dyskusję dotyczącą zespołu metabolicznego. Pomimo nieprecyzyjnych kryteriów rozpoznania, niejasnych wartości prognostycznych poszczególnych elementów zespołu metabolicznego, a zwłaszcza ich różnych zestawień, ciągle niedostatecznie poznanych powiązań patogenetycznych i mechanizmów molekularnych, należy jasno stwierdzić, że zespół metaboliczny występuje niezwykle często i wszystko wskazuje na to, że czeka nas dalszy niekontrolowany wzrost nowych przypadków z licznymi współistniejącymi metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka, w tym otyłością trzewną. Nie ulega też wątpliwości, że chorych tych charakteryzuje zwiększone ryzyko chorobowości i śmiertelności. Wysiłek ekspertów zajmujących się problematyką zespołu metabolicznego, zwłaszcza we współpracy z lekarzami praktykami, powinien skupiać się na wskazywaniu zagrożenia oraz metod prewencji i leczenia, nie zaś dyskusji nad wątpliwościami. W przeciwnym razie u znacznej części pozornie zdrowych pacjentów nasze postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne może być dalece niewystarczające.

Badania niezbędne do potwierdzenia rozpoznania zespołu metabolicznego na podstawie najnowszych kryteriów są proste i względnie tanie, a informacja z nich płynąca ma ogromną wartość. U wszystkich chorych należy ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe z uwzględnieniem oceny subklinicznych powikłań narządowych. Zespół metaboliczny wymaga wdrożenia kompleksowego postępowania obejmującego zarówno leczenie nefarmakologiczne, jak i często farmakologiczne. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami po ustaleniu rozpoznania zespołu metabolicznego program terapeutyczny powinien być „agresywny i bezkompromisowy” w dążeniu do celu, którym jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i nerkowego związane z poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego, jak również zmniejszenie ryzyka cukrzycy typu 2. Leczenie poszczególnych elementów zespołu metabolicznego zmusza do wyznaczenia wartości progowych interwencji oraz celów terapeutycznych. Poza ustaleniem tych dwóch najważniejszych elementów ważna jest także wiedza na temat najlepszego dostępnego leczenia każdej ze składowych oraz ich potencjalnego wpływu na pozostałe elementy. Bez wątplenia szczególny nacisk należy położyć na terapeutyczną modyfikację stylu życia oraz zmniejszenie masy ciała, u podstaw której leży zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia. Skuteczna terapia wymaga zaś długotrwałej i usystematyzowanej strategii postępowania, obejmują-

cej między innymi poradnictwo oraz stałe wsparcie ze strony lekarza i innego personelu medycznego.

Piśmiennictwo

1. Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E, et al.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2005, 63, 6: 641-644.
2. Kylin E: Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923, 44: 105-108.
3. Vague P: La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947, 53: 339.
4. Węgierko J: *Cukrzyca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1958.
5. Mancina G, DeBacker G, Dominiczak A, et al.: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007, 25 (9): 1751-1762.
6. Björntorp P: „Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990, 10 (4): 493-496.
7. Vázquez-Vela M, Torres N, Tovar A: White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008, 39 (8): 715-728.
8. Krug A, Ehrhart-Bornstein M: Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008, 51 (5): 1252-1258.
9. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al.: Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005, 45 (3): 356-362.
10. Kelley D, Thaete F, Troost F, Huwe T, Goodpaster B: Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 278 (5): 941-948.
11. Fox C, Massaro J, Hoffmann U, et al.: Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007, 116 (1): 39-48.
12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360: 1903-1913.
13. Chen J, Muntner P, Hamm L, et al.: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004, 140: 167-174.
14. Kambham N, Markowitz G, Valeri A, et al.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001, 59: 1498-1509.
15. Yudkin J. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2007; 39 (10): 707-709



Komentarz

prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz, lek. Marcin Welnicki
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ZESPÓŁ METABOLICZNY – CIĄGLE W GRZE

Mija prawie dwadzieścia lat od ogłoszenia przez Reavena koncepcji „zespołu X” [1]. Współistnienie wielu czynników metabolicznych, wśród których najistotniejsze wydają się być otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz nadciśnienie tętnicze, przyjęto określać mianem zespołu metabolicznego (ZM). Niestety, od lat równolegle funkcjonuje kilka jego definicji, co według wielu komentatorów utrudnia ocenę rozpowszechnienia ZM oraz jego przydatności klinicznej w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Doktor David Lau w artykule „Metabolic Syndrome: perception or reality?” opublikowanym na łamach *Current Atherosclerosis Reports* dowodzi jednak, że brak jednolitej definicji jest kwestią drugorzędą, a koncepcja zespołu metabolicznego i skale oparte na klasycznych czynnikach ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych uzupełniają się wzajemnie [2].

Spśród wielu definicji zespołu metabolicznego najbardziej znane są kryteria Światowej Organizacji Zdro-

wia (WHO, 1998), Światowej Federacji Diabetologicznej (IDF, 2005), National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-APT III, 2004) oraz Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologów Klinicznych (AACE, 2003). We wszystkich definicjach do kryteriów umożliwiających rozpoznanie zespołu metabolicznego zaliczają się: podwyższone stężenie triglicerydów (≥ 150 mg/dl), zaburzenia tolerancji glukozy (nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy lub rozpoznana cukrzyca typu 2 wg WHO i AACE, glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub rozpoznana cukrzyca wg IDF i NCEP-APT III), obniżone stężenie frakcji HDL cholesterolu (wg WHO $< 0,90$ mmol/l u mężczyzn lub $< 1,00$ mmol/l u kobiet, wg pozostałych trzech definicji odpowiednio $< 1,04$ mmol/l i $< 1,33$ mmol/l) oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Klasyczna definicja WHO wymagała jednak przede wszystkim potwierdzenia zjawiska insulinooporności, zalecała również ocenę stopnia utraty albumin z moczem. Wśród dodatkowych zmien-

nych wymienianych w definicji AACE znalazły się natomiast między innymi wiek >40 roku życia, niealkoholowe stłuszczenia wątroby, przewlekła obturacyjna choroba płuc, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia, siedzący tryb życia czy pochodzenie etniczne [2]. Ostatnia zmienna w odniesieniu do kryteriów umożliwiających rozpoznanie otyłości brzusznej (na podstawie pomiaru obwodu w pasie) podkreślana jest również przez IDF i NCEP-APT III [3].

Mnogość definicji prowokuje licznie nieprzychylnie komentarze, w rzeczywistości jednak wydaje się być kwestią drugorzędą. Lau w swoim artykule cytuje wyniki badania US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), według których cechy zespołu metabolicznego (kryteria NCEP-APT III) stwierdza się u 4,6, 22,4 oraz 59,6% osób odpowiednio z prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością [4]. Autor zaznacza, że szacowane rozpowszechnienie ZM jest podobne niezależnie od definicji. Rozpiętość danych jest jednak duża – ocenia się, że zespół metaboliczny można rozpoznać u 10-30% dorosłych na całym świecie [2]. Dyskusyjna pozostaje również rola samej otyłości w patogenezie zespołu metabolicznego. Według IDF otyłość trzewna jest warunkiem sine qua non rozpoznania ZM, kryteria NCEP-APT III stawiają jednak otyłość na równi z pozostałymi składowymi zespołu. W dyskusji na ten temat dr Lau przypomina, że wszystkie wartości zmiennych są określone arbitralnie, przez co wymusza się dychotomiczne postrzeganie procesów biologicznych, które w rzeczywistości mają charakter zależności ciągłych. Wykazano to między innymi w badaniu INTERHEART w stosunku do zależności pomiędzy całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym a otyłością. Wraz z ośmioma innymi, modyfikowalnymi czynnikami otyłość odpowiadała za 90% populacyjnego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego (dyslipidemia i nikotynizm odpowiadają za 2/3 ryzyka) [5].

Otyłość jest więc istotnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, zwraca się jednak uwagę, że pozostałe składowe zespołu metabolicznego występują również u osób z prawidłową masą ciała. Obecnie uważa się, że wspólnym mianownikiem składowych ZM jest insulinooporność, w patogenezie której istotną rolę odgrywać ma niewydolność wewnętrzwydzielnicza tkanki tłuszczowej [6]. Jednocześnie, niezależnie od zastosowanej definicji, stwierdzenie zespołu metabolicznego wiąże się z dwukrotnym wzrostem globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Przy współistnieniu 5 składowych zespołu ryzyko to jest

czterokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [2]. Dr Lau podkreśla, że badania wykazały jeszcze większą korelację ZM z ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 [2]. Autor artykułu przypomina jednocześnie, że koncepcja zespołu metabolicznego w założeniu nie miała zastępować, ale uzupełniać ocenę ryzyka według klasycznych czynników, takich jak wiek, nikotynizm czy wartości ciśnienia tętniczego (w artykule znajdujemy odniesienie do badania Framingham). Ocena obciążenia kardiodiabetologicznego jest szczególnie istotna u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w perspektywie kolejnych 10 lat jest małe [2]. Takie podejście pozwala na szerszą ocenę sytuacji i akcentuje konieczność eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka.

Każde dodatkowe narzędzie, służące do oceny bieżącego stanu zdrowia pacjenta oraz jego przyszłych zagrożeń, zwiększa szansę lekarza i pacjenta na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego. W pełni zgadzamy się ze zdaniem dr Lau, że naszym celem jest nie tylko redukcja występowania i śmiertelności związanej z chorobami układu krążenia, ale przede wszystkim zwiększenie skuteczności profilaktyki pierwotnej. Ostatecznie jednak, wytyczne i definicje międzynarodowych i krajowych towarzystw w codziennej praktyce lekarskiej powinny być traktowane jako wskazówki i nie należy odwoływać się do nich bezkrytycznie.

Piśmiennictwo:

1. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-1607.
2. Lau DCW: Metabolic Syndrome: Perception or Reality? *Current Atherosclerosis Reports* 2009, 11: 264-271.
3. Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, et al.: 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 Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120: 1640-1645.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287: 356-359.
5. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 937-952.
6. Sieradzki J, Szopa M: Patofizjologia zespołu metabolicznego – rola tkanki tłuszczowej. W: Mamcarz A. (red.) *Zespół metaboliczny*. Warszawa, Medical Education Sp. z o.o. 2008, 25-36.