

ABCDE praktycznego podejścia do zespołu metabolicznego

Michael J. Blaha, MD, MPH
Sandeep Bansal, MD, MPH
Rosanne Rouf, MD
Sherita H. Golden, MD, MHS
Roger S. Blumenthal, MD
Andrew P. DeFilippis, MD, MSc

Johns Hopkins Ciccarone Center
for the Prevention of Heart
Disease, Baltimore, MD

A Practical ABCDE Approach to
the Metabolic Syndrome
Mayo Clin Proc. 2008; 83(8):
932-943

Tłum. Katarzyna Perzanowska-
Brzeszkiewicz



W SKRÓCIE

Na zespół metaboliczny składają się liczne czynniki ryzyka miażdżycy i cukrzycy typu 2, które są skutkiem otyłości brzusznej i insulinooporności. Częstość tego prozapalnego stanu rośnie, ale nie zawsze jest on rozpoznawany, a jego leczenie często jest niedostateczne. Chcąc ułatwić lekarzom postępowanie w zespole metabolicznym, dokonaliśmy przeglądu i podsumowania piśmiennictwa dotyczącego oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i wczesnego postępowania mającego na celu redukcję tego ryzyka. Dokonaliśmy uzupełnienia o opinie ekspertów przeglądu baz danych MEDLINE i Cochrane, poszukując badań klinicznych opublikowanych w okresie od 1.01.1988 r. do 31.12.2007 r. Użyliśmy następujących słów kluczowych: *metabolic syndrome, abdominal obesity, waist circumference, insulin resistance, cardiovascular disease, prediabetes, diabetes, treatment, prevention, aspirin, hypertension, cholesterol, atherogenic dyslipidemia, lifestyle therapy, diet* i *exercise*. Kryteriami uwzględnienia w naszym przeglądzie były: przeprowadzenie badania z grupą kontrolną, publikacja w języku angielskim, znaczenie wyników badania dla praktyki klinicznej, jego wartość oceniana na podstawie zastosowanej metodologii i zasadności wyciągniętych wniosków. Mimo że coraz więcej danych przemawia za koniecznością wczesnej interwencji u pacjentów z zespołem metabolicznym, wielu lekarzy nie docenia ryzyka związanego z tym stanem i nie wdraża leczenia w odpowiednim czasie. Wszelki plan postępowania może opierać się na zasadzie ABCDE, przy czym: A (*Assessment, Aspirin*) – to ocena ryzyka sercowo-naczyniowego i terapia kwasem acetylosalicylowym, B (*Blood pressure*) – kontrola ciśnienia tętniczego, C (*Cholesterol*) – terapia hipolipemizująca, D (*Diabetes, Diets*) – profilaktyka cukrzycy i dieta cukrzycowa, E (*Exercise*) – ćwiczenia fizyczne. Zasada ABCDE zapewnia praktyczne i uporządkowane podstawy ułatwiające rozpoznawanie zespołu metabolicznego i wprowadzenie w życie wszechstronnego planu postępowania opartego na dowodach w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zwiększona podaż kalorii i spożycie rafinowanych węglowodanów oraz brak aktywności fizycznej to główne przyczyny gwałtownego wzrostu częstości występowania otyłości brzusznej i rozwoju epidemii insulinooporności. W Stanach Zjednoczonych w ciągu minionych 40 lat częstość występowania otyłości brzusznej wzrosła trzykrotnie,¹ obecnie problem ten dotyczy połowy osób dorosłych.² Zespół metaboliczny rozpoznano u ponad ¼ populacji Stanów Zjednoczonych, a częstość jego występowania się zwiększa.⁴

Zespół metaboliczny jest złożonym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 i miażdżycy, na który składają się poszczególne czynniki ryzyka wynikające z otyłości brzusznej i insulinooporności. Składowe zespołu to: aterogenna dyslipidemia, nietolerancja glukozy, nadciśnienie

tętnicze, stan prozapalny i prozakrzepowy⁵ (tab. 1).

Zespół metaboliczny jest czynnikiem prognozującym wystąpienie cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. W populacji z zespołem metabolicznym zachorowalność na cukrzycę typu 2 jest 7-krotnie wyższa niż w pozostałej populacji, a ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone na długo przed rozwojem jawnej cukrzycy.⁷ W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie, która objęła blisko 175 tys. pacjentów wykazano, że u osób z zespołem metabolicznym, po skorygowaniu względem tradycyjnych czynników ryzyka, ryzyko względne wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu wynosi 1,54.⁸

Kilka grup podjęło się próby zdefiniowania zespołu metabolicznego, wybierając czynniki ryzyka

Tabela 1. Pięć zaburzeń metabolicznych, które składają się na zespół metaboliczny, i ich kliniczne wskaźniki

Zaburzenie metaboliczne	Kliniczne wskaźniki
aterogenna dyslipidemia	zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu VLDL i cholesterolu nie-HDL zmniejszenie cząsteczek cholesterolu HDL i LDL
nietolerancja glukozy	zwiększenie stężenia glukozy na czczo i poziomu HbA _{1c} upośledzenie tolerancji glukozy
nadciśnienie tętnicze	podwyższone wartości ciśnienia tętniczego
stan prozapalny	zwiększenie liczby leukocytów, CRP oznaczane metodą o wysokiej czułości i IL-6
stan prozakrzepowy	zwiększenie stężenia fibrynogenu, czynnika von Willebranda i inhibitora 1 aktywatora plazminogenu

HbA_{1c} – hemoglobina glikowana, IL-6 – interleukina 6

ka i punkty odcięcia, które są łatwo mierzalne, korelują z insulinoopornością i mogą być włączone do wytycznych prewencji pierwotnej (tab. 2).⁹⁻¹² Pomimo dostępności tych definicji klinicznych wiele przypadków zespołu metabolicznego pozostaje nierozpoznanych.¹³ Koncentrując się na rozważaniach, czy kilka występujących równocześnie czynników ryzyka można uznać za „zespół”,¹⁴⁻¹⁷ lekarze mogą nie dostrzec możliwości wczesnego rozpoznania procesu chorobowego i podjęcia wszechstronnych działań mających na celu zmniejszenie ryzyka.

Ocena ryzyka związanego z występowaniem zespołu metabolicznego stwarza trudności, dlatego proponujemy podejście oparte na zasadzie ABCDE, którego celem jest pierwotna prewencja wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Metody

Przeszukaliśmy bazy MEDLINE i Cochrane pod kątem badań klinicznych opublikowanych od 1.01.1988 r. do 31.12.2007 r. zawierających w tytule lub abstrakcie następujące wyrażenia: *metabolic syndrome, abdominal obesity, waist circumference, insulin resistance, cardiovascular disease, prediabetes, diabetes, treatment, prevention, aspirin, hypertension, cholesterol, atherogenic dyslipidemia, lifestyle therapy, diet i exercise*. Po wyświetleniu tytułów wszystkich 7920 artykułów oceniliśmy abstrakty pod względem przydatności dla celu naszego przeglądu i wybraliśmy ponad 460 artykułów, aby zapoznać się z ich pełną treścią. Po analizie piśmiennictwa wybranych artykułów wyszukano dodatkowe badania. Kryteria zastosowane do selekcji badań były następujące: przeprowadzenie badania z udziałem grupy kontrolnej, publikacja w języku angielskim, znaczenie wyników badania dla praktyki klinicznej, jego wartość oceniana na podstawie zastosowanej metodologii i zasadności wyciągniętych wniosków.

Mechanizm zwiększonego ryzyka

Określenie „zespół metaboliczny” wywodzi się z obserwacji, że u otyłych osób z insulinoopornością występują liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. W obecnym rozumieniu termin ten odnosi się także do osób metabolicznie otyłych z prawidłową masą ciała.¹⁸ Koncepcja zespołu metabolicznego jest przydatna, po-

nieważ kładzie się w niej nacisk na zaburzenia metaboliczne i współistniejące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Rozwój wiedzy na temat biologii adypocytów, subklinicznego stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego pozwolił lepiej zrozumieć, w jaki sposób otyłość i insulinooporność przyczyniają się do wystąpienia zespołu metabolicznego.¹⁹ Ilość tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha określana przez pomiar obwodu talii i współczynnik talia/biodra wysoko koreluje z insulinoopornością, czynnikami prozakrzepowymi i stanem zapalnym, jak również z nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i hiperglikemią.²⁰ Tkanka tłuszczowa, szczególnie w obrębie jamy brzusznej, stanowi ważny narząd endokryny, który jest głównym źródłem wolnych kwasów tłuszczowych i kilku istotnych aktywnych biologicznie adypokyn.^{21,22}

Nadmierne spożycie kalorii i insulinooporność nasilają uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i hamują działanie insuliny, powodując lipotoksyczne uszkodzenie komórek β i prowadząc do powstania aterogennego profilu lipoprotein.^{21,22} Adyponektyna jest adypokiną, która zwiększa insulinooporność i ma działanie przeciwzapalne. Jej stężenie zmniejsza się w związku z istnieniem otyłości brzusznej. Interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i białko C-reaktywne, wydzielane w związku z otyłością brzuszną, nasilają stan zapalny i insulinooporność. Wydzielanie przez tkankę tłuszczową inhibitora 1 aktywatora plazminogenu sprzyja zakrzepicy. Stężenie leptyny, która jest metabolicznym sygnałem informującym o dostatecznej ilości zgromadzonej energii, zwiększa się u osób otyłych. Może to prowadzić do nadciśnienia tętniczego oraz do oporności na leptynę, co wiąże się z utratą zwrotnej reakcji właściwych ośrodków nerwowych.²³ Związana z otyłością dysregulacja układu endokannabinoidowego powoduje nasilenie insulinooporności i dyslipidemii, a następnie dalszy wzrost masy ciała.²⁴

Uważa się, że insulina działa przeciwzapalnie, hamując jądro wy czynnik $\kappa\beta$ i stymulując inhibitor tego czynnika.¹⁹ Dlatego zmiany w adypocycie, które zwiększają insulinooporność, nasilają także współistniejący stan zapalny. Wszystkie te zaburzenia metaboliczne występują częściej przy stosowaniu zachodniej diety i w większości przypadków normalizują się po wprowadzeniu ograniczeń dietetycznych.²⁵

Tabela 2. Aktualne definicje kliniczne zespołu metabolicznego^{a,b}

WHO, ⁹ 1999	NCEP ATP III, ^{10,11} 2001	IDF, ¹² 2005
<p>insulinooporność identyfikowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 • nieprawidłowa glikemia na czczo • nieprawidłowa tolerancja glukozy • nieprawidłowości związane z hiperinsulinemią <p>plus 2 czynniki spośród następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg • stężenie triglicerydów w osoczu < 35 mg/dl u mężczyzn i < 39 mg/dl u kobiet • BMI > 30 i/lub • wskaźniki obwodu talii do obwodu bioder: mężczyźni $> 0,85$; kobiety $> 0,9$ • mikroalbuminuria 	<p>przynajmniej 3 z następujących 5 kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obwód talii: ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet • triglicerydy ≥ 150 mg/dl^c • cholesterol HDL^c < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet • nadciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg^c • stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl 	<p>otyłość brzuszna charakteryzowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obwód talii: Europejczyk ≥ 94 cm Europejka ≥ 80 cm <p>pozostała populacja: wartości właściwe dla poszczególnych grup etnicznych</p> <p>plus 2 czynniki spośród następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • triglicerydy ≥ 150 mg/dl^c • cholesterol HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet • ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg • stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl

^a BMI – wskaźnik masy ciała; IDF – International Diabetes Federation; NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; WHO – World Health Organization

^b współczynnik przeksztalcenia;

aby wyrazić stężenie triglicerydów w mmol/l, należy wartość w mg/dl pomnożyć przez 0,0113

aby wyrazić stężenie cholesterolu HDL w mmol/l, należy wartość w mg/dl pomnożyć przez 0,0259

aby wyrazić stężenie glukozy w mmol/l, należy wartość w mg/dl pomnożyć przez 0,0555

^c lub przyjmowanie leków zmniejszających stężenie triglicerydów

Definicja zespołu metabolicznego

Definicje kliniczne zespołu metabolicznego uwzględniają najczęściej oceniane parametry w celu identyfikacji pacjentów, u których insulinooporność jest nasiloną na tyle, aby zakwalifikować ich do grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 2). Definicje World Health Organization, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) i International Diabetes Federation różnią się nieznacznie, ale wskazane przez nie populacje osób z insulinoopornością, u których zachodzi konieczność modyfikacji ryzyka, są podobne. Wnioski z tego przeglądu dotyczą tylko pacjentów, u których nie rozpoznano choroby wieńcowej i jawnej cukrzycy i u których rozpoznano zespół metaboliczny na podstawie którejkolwiek z istniejących definicji.

Mimo że czynniki ryzyka, które składają się na zespół metaboliczny są powszechnie uznawane za istotne, przydatność rozpoznania zespołu metabolicznego była przedmiotem poważnej debaty.²⁶ Dotyczyła w dużym stopniu niedoskonałości definicji zespołu metabolicznego i problemów związanych z ich stosowaniem w warunkach klinicznych.¹⁷ Dotychczas nie zidentyfikowano pojedynczego defektu patofizjologicznego wywołującego zespół metaboliczny, dlatego obowiązujące definicje nie podają głównej zmiennej ryzyka, której ocena upoważniałaby do rozpoznania zespołu metabolicznego. Uwzględniane przez te definicje kryteria diagnostyczne to zarówno przyczyny (otyłość brzuszna), jak i skutki (zaburzenia gospodarki węglowodanowej) insulinooporności.

Obowiązujące definicje kliniczne zespołu metabolicznego nie obejmują wszystkich składowych tego stanu, pomijając wskaźni-

ki prozakrzepowe i prozapalne. Kolejnym elementem zmniejszającym wartość definicji jest arbitralny dychotomiczny podział ryzyka [pacjent spełnia kryteria lub nie – przyp. red.]. W rzeczywistości zespół metaboliczny należałoby traktować jako continuum ryzyka. Jednakże zespół metaboliczny nie miał być kompleksową skalą oceny ryzyka, lecz raczej narzędziem pozwalającym zidentyfikować osoby ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych spowodowanych otyłością brzuszną i insulinoopornością.

Prognozowanie ryzyka sercowo-naczyniowego

Rozpoznanie zespołu metabolicznego pozwala wcześniej zidentyfikować pacjentów z nadmiernie rozwiniętą tkanką tłuszczową i insulinoopornością; zespół metaboliczny może być więc traktowany jako narzędzie pozwalające na selekcję pacjentów, u których ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej jest zwiększone. Rozpoznawanie zespołu metabolicznego nie powinno być mylone z precyzyjnym narzędziem oceny ryzyka, jednak aktualne definicje zespołu metabolicznego pozwalają zidentyfikować populację pacjentów, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest większe od ustalonego z uwzględnieniem klasycznych czynników ryzyka.²⁷⁻³¹

Przykładowo, kobieta w średnim wieku z otyłością brzuszną, aterogenną dyslipidemią i stężeniem glukozy na czczo 110 mg/dl (żeby przeliczyć na mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0555) zostaje zakwalifikowana do grupy niskiego ryzyka w modelu Framingham. Nie ma dostatecznie wielu dowodów potwierdzających, że otyłość brzuszna,³² zwiększone stężenie triglicerydów,³³ fenotyp

HDL-C/LDL-C,³⁴ insulinooporność³⁵ i upośledzenie tolerancji glukozy na czczo³⁶ są czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. W rzeczywistości u pacjentów z zespołem metabolicznym, zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka wg skali Framingham, często występuje subkliniczna miażdżycza, a obserwowana u nich częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych może być charakterystyczna dla osób z grupy wysokiego ryzyka.³⁷⁻³⁹

W badaniu DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) u mężczyzn zaklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego (10-letnie ryzyko <5%) wg europejskiej klasyfikacji SCORE, u których rozpoznano zespół metaboliczny, odnotowano niemal 3-krotnie więcej powikłań sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem niż u pacjentów bez tego zespołu.⁴⁰ W zbiorowej analizie dwóch dużych badań dotyczących zmniejszenia stężenia lipidów zaobserwowano zwiększony wskaźnik powikłań u pacjentów z zespołem metabolicznym, u których ryzyko oceniono uprzednio jako niskie.⁴¹ Chociaż nie jest jasne, czy zespół metaboliczny pomaga w prognozowaniu powikłań u osób z grupy wysokiego ryzyka,^{42, 43} wydaje się pomocny w rozpoznaniu zwiększonego ryzyka wśród osób, które innymi metodami uznano za mało zagrożone.

Dlatego też zespół metaboliczny ujawnia ryzyko niemożliwe do oszacowania przez tradycyjne modele oraz niewykorzystane szanse intensywnej zmiany stylu życia i farmakoterapii. Kliniczne rozpoznanie zespołu metabolicznego może być wykorzystane jako uzupełniające narzędzie „korygujące” ocenę ryzyka dokonaną np. za pomocą skali Framingham.

Pierwsze postępy w korygowaniu ryzyka wyliczonego wg skali pochodzą z konferencji American College of Cardiology z 2003 r. (Bethesda) na temat obrazowania zmian miażdżycowych. Zaaprobowano na niej rozszerzenie kategorii ryzyka pośredniego (10-letnie ryzyko 6-20%), w przypadku gdy w badaniu obrazowym ujawniono zwężenia tętnic wieńcowych, co wskazuje na większe ryzyko niż ocenione przy zastosowaniu skali Framingham.⁴⁴

Podobnie, podchodząc praktycznie do niemierzalnego ryzyka spowodowanego zespołem metabolicznym, należałoby przeklasyfikować pacjentów z tym zespołem i wyliczonym 10-letnim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych wg Framingham pomiędzy 6 a 10% do grupy ryzyka średniego, czyli takiego jak u pacjentów bez zespołu metabolicznego i z wyliczonym wg skali Framingham 10-letnim ryzykiem 10-20% (ryc. 1). Opierając się na tych skorygowanych oszacowaniach ryzyka, lekarze mogą zatem zalecić bardziej radykalne zmiany stylu życia, wyznaczyć bardziej restrykcyjne cele obejmujące obniżenie ciśnienia tętniczego oraz wcześniej zalecić stosowanie kwasu acetylosalicylowego i leków zmniejszających stężenie cholesterolu LDL.

Podjęcie ABCDE

W 2001 r. nasz ośrodek w celu wdrożenia wytycznych ACC/AHA odnośnie prewencji pierwotnej⁴⁵ zaproponował podejście oparte na zasadzie ABC; następnie opracowaliśmy zasadę ABCDE dotyczącą prewencji wtórnej⁴⁶ i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST.⁴⁷ W niniejszym przeglądzie za-

Tabela 3. Podejścia do leczenia zespołu metabolicznego oparte na zasadzie ABCDE^{a,b}

A	Ocena (Assessment)	Ustal rozpoznanie zespołu metabolicznego, wg ICD-9 kod 277.7 Oceń ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wg skali Framingham
	Kwas acetylosalicylowy	Dla wszystkich pacjentów z 10-letnim ryzykiem >6% wg skali Framingham
B	Kontrola ciśnienia tętniczego (Blood pressure)	Docelowe wartości ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg jeśli pacjent znajduje się w grupie umiarkowanego ryzyka (10-letnie ryzyko >6%) Leczenie pierwszego rzutu: inhibitory ACE, sartany β-adrenolityki, diuretyki tiazydowe mogą zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy.
C	Cholesterol	
	Pierwszy cel: cholesterol LDL	Terapia statynami, aby zmniejszyć stężenie cholesterolu LDL <100 mg/dl w grupie wysokiego ryzyka i <130 mg/dl w grupie średniego ryzyka (≥6% w ciągu 10 lat) zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III
	Drugi cel: cholesterol nie-HDL	Intensyfikacja terapii statynami Terapia fenofibratem, aby zmniejszyć stężenie cholesterolu nie-HDL <130 mg/dl w grupie wysokiego ryzyka i <160 mg/dl w grupie średniego ryzyka zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III Rozważ dołączenie kwasów tłuszczowych omega-3
	Trzeci cel: cholesterol HDL	Długodziałająca niacyna, ze względu na niewystarczające dane stosować ostrożnie u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy
D	Zapobieganie cukrzycy (Diabetes)	U wszystkich pacjentów intensywna modyfikacja stylu życia; farmakoterapia w drugiej kolejności Metformina Rozważ pioglitazon
	Dieta	Zmniejszenie masy ciała Dieta śródziemnomorska: zwiększenie spożycia kwasów tłuszczowych omega-3, owoców, warzyw, błonnika, orzechów Dieta o niskim indeksie glikemicznym
E	Ćwiczenia fizyczne (Exercise)	Codzienna aktywność fizyczna Zaleca się używanie krokomierza i wyznaczenie celu >10 tys. kroków dziennie

a ICD-9 – dziewiąta rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób

NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

b współczynnik przekształcenia: aby wyrazić stężenie cholesterolu LDL, HDL i nie-HDL w mmol/l, należy wartość w mg/dl pomnożyć przez 0,0259

adaptujemy to praktyczne podejście na potrzeby postępowania w zespole metabolicznym (tab. 3).

Ocena (Assessment)

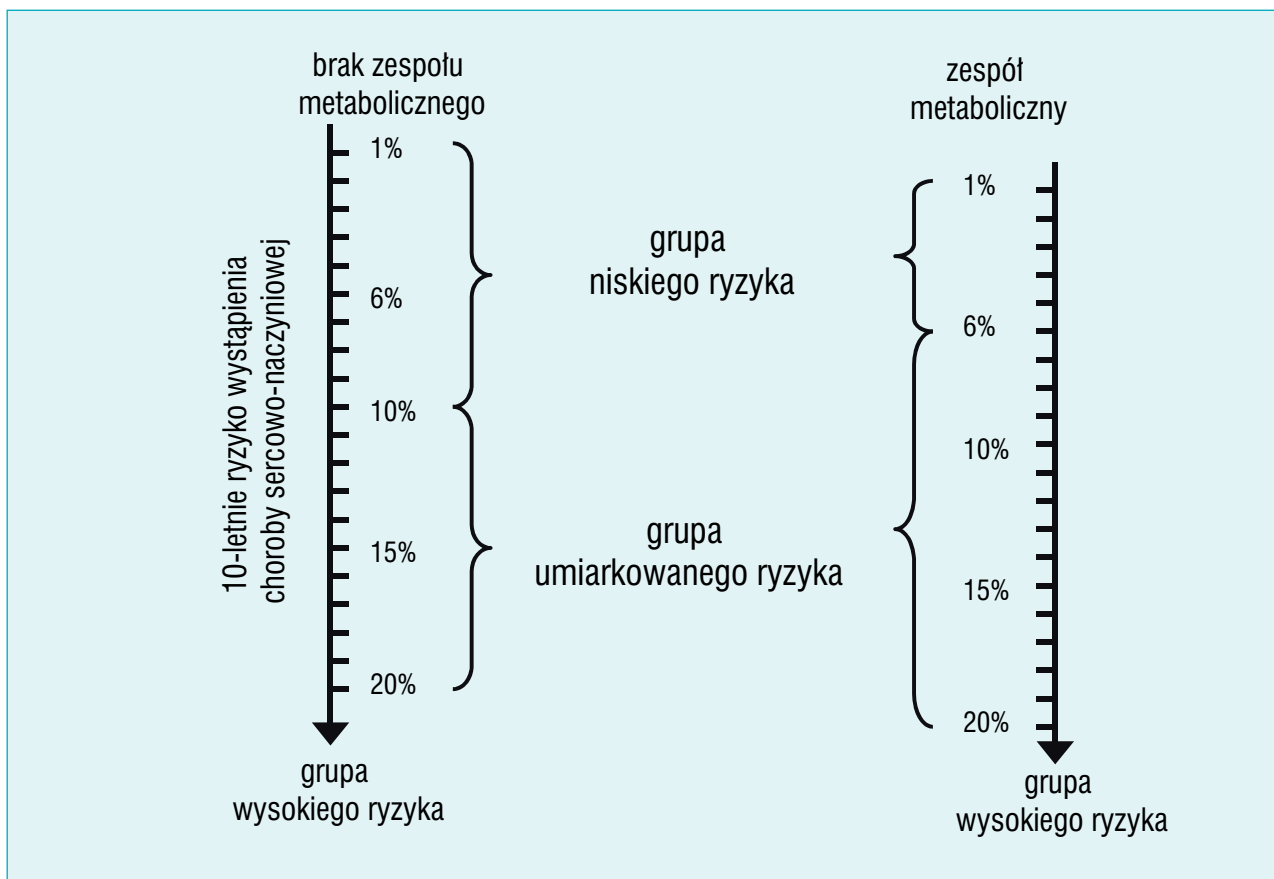
Pierwszym etapem postępowania jest ustalenie rozpoznania zespołu metabolicznego. Kliniczne definicje zespołu metabolicznego różnią się nieznacznie (tab. 2) i tylko nieliczne dane wskazują na przewagę którejs z nich.

Leczenie zespołu metabolicznego wymaga wielodyscyplinarnego podejścia obejmującego także opiekę pielęgniarstwa, fizjologię żywienia i wysiłek fizyczny. Formalne rozpoznanie zespołu metabolicznego zarejestrowane w historii choroby pacjenta może poprawić komunikację między lekarzami. Według ICD-9 (dziewiąta rewizja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób) kod dla zespołu metabolicznego to 277.7.

Po ustaleniu rozpoznania należy ocenić 10-letnie ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, stosując klasyczne metody, takie jak skala Framingham. Proponujemy, aby pacjentów z zespołem metabolicznym i 10-letnim ryzykiem wystąpienia poważnego incydentu wieńcowego (zawał serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wynoszącym ≥5% traktować jako grupę niskiego ryzyka, pacjentów z 10-letnim ryzykiem na poziomie 6-20% jako grupę średniego ryzyka, a pacjentów z ryzykiem >20% jako grupę wysokiego ryzyka (ryc. 1).

Kwas acetylosalicylowy

Pacjenci z zespołem metabolicznym znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zakrzepicy z powodu nasilonej agregacji płytek, zwiększonego stężenia fibrynogenu i zależnego od witaminy K czynnika krzepnięcia oraz upośledzonej fibrynolizy



Rycina 1. Zaproponowane przekwalifikowanie kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego dla pacjentów z zespołem metabolicznym. Grupa ryzyka umiarkowanie zwiększonego (10-letnie ryzyko 10-20% do 6-20%) dostosowana do nieoszacowanego ryzyka w zespole metabolicznym

w wyniku wzrostu stężenia inhibitora 1 aktywatora plazminogenu.⁴⁸ Kwas acetylosalicylowy zmniejsza agregację płytek i na początkowym etapie skutecznie redukuje ryzyko powikłań zakrzepowych.

Należy uwzględnić nie tylko korzyści ze stosowania kwasu acetylosalicylowego, ale także związane z nim ryzyko krwawienia.⁴⁹ Według ACC/AHA kwas acetylosalicylowy w dawce 75-162 mg ma I klasę zaleceń w prewencji pierwotnej u mężczyzn z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, klasę zaleceń IIA u kobiet >65. r.ż. z umiarkowanym ryzykiem i klasę zaleceń II B u kobiet <65. r.ż. z umiarkowanym ryzykiem. Third US Preventive Services Task Force zaleca stosowanie kwasu acetylosalicylowego, gdy 10-letnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wynosi >6%.⁵² Przeprowadzony ostatnio systematyczny przegląd wykazał, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-81 mg nie jest mniej skuteczne niż stosowanie większych dawek i wiąże się z niższym ryzykiem krwawienia.⁵³

W celu ograniczenia zwiększonej trombogenności i ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zespołem metabolicznym, znajdujących się w grupie umiarkowanego ryzyka (10-letnie ryzyko 6-20%) oraz w grupie wysokiego ryzyka zalecamy podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-81 mg.

Ciśnienie tętnicze

W przypadku zespołu metabolicznego zwiększone wartości ciśnienia tętniczego mogą wynikać z: ograniczenia biodostępności tlenu azotu w wyniku stresu oksydacyjnego indukowanego otyłością; zwiększenia reabsorpcji sodu w wyniku zwiększonej produkcji angiotensynogenu przez adyocyty; zwiększenia aktywności układu współczulnego w wyniku hiperinsulinemii; naczynioskurczowego wpływu kwasów tłuszczowych i innych adypokin.⁵⁴

Nowe wytyczne AHA zalecają docelowe wartości ciśnienia tętniczego na poziomie <130/80 mmHg dla pacjentów z rozpoznaną chorobą tętnic wieńcowych lub z 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym $\geq 10\%$.⁵⁵

Dostępne dane są niewystarczające, aby wyznaczyć konkretną docelową wartość ciśnienia tętniczego dla pacjentów z zespołem metabolicznym, ale biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, uzasadnione jest dążenie do wartości ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg u pacjentów z zespołem metabolicznym, którzy są w grupie umiarkowanie zwiększonego ryzyka (10-letnie ryzyko $\geq 6\%$).

U pacjentów z zespołem metabolicznym bez rozpoznanej choroby układu krążenia należy unikać stosowania β -adrenolityków jako leków pierwszego rzutu, bowiem w kilku badaniach klinicznych wykazano, że nasilają one nietolerancję glukozy oraz mają ograniczo-

ną skuteczność.⁵⁶ Nowe wytyczne NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) podają, że stosowanie tradycyjnych β -adrenolityków wiąże się z „niemożliwym do przyjęcia ryzykiem wywołania cukrzycy typu 2”,⁵⁷ i nie zalecają ich jako leków pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nowe wytyczne AHA także wykluczyły te leki jako opcję dla początkowego leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji poddawanej prewencji pierwotnej.⁵⁵

Ryzyko rozwoju cukrzycy mogą również zwiększyć diuretyki tiazydowe podawane w dużych dawkach. W badaniu ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) wykazano, że chlortalidon miał taką samą skuteczność, jeśli chodzi o redukcję liczby zgonów, jak inne leki hipotensyjne, ale znacznie nasilał nietolerancję glukozy.⁵⁸ Pacjenci stosujący β -adrenolityk w połączeniu z tiazydem znajdują się w grupie wyższego ryzyka rozwoju cukrzycy. W aktualnych klinicznych zaleceniach szczególnie odradza się tę kombinację leków u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy.⁵⁷

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i sartany nie nasilają nietolerancji glukozy i mogą wpływać na poprawę glikemii. Badanie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) jako pierwsze wykazało ten korzystny efekt inhibitorów ACE i sartanów. W badaniu tym oceniano 5720 pacjentów bez cukrzycy i z rozpoznaną chorobą naczyń, wykazując, że u pacjentów z cechami zespołu metabolicznego, którzy otrzymywali inhibitor ACE (ramipryl), zaobserwowano o 34% mniej nowych przypadków cukrzycy w ciągu 4,5-letniego okresu obserwacji w porównaniu z grupą otrzymujących placebo (3,6% v. 5,4% p<0,001).⁵⁹

W badaniu CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) stosowanie sartanów również spowodowało zmniejszenie zachorowalności na cukrzycę w porównaniu z grupą placebo.⁶⁰ Podobny efekt obserwowano we wtórnych analizach dużych porównawczych badań typu head to head, w których porównywano sartany z β -adrenolitykami i z antagonistami wapnia.⁶² W ostatnim badaniu DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) nie udało się wprawdzie wykazać znaczącej redukcji zachorowalności na cukrzycę wśród pacjentów z nietolerancją glukozy przydzielonych losowo do grupy przyjmujących ramipryl (18,1% v. 19,5%; p=0,15), ale było bardziej prawdopodobne, że wartości glukozy u tych pacjentów powrócą do normy (wskaźnik zagrożenia 1,16; p=0,01).⁶³

Stosowanie inhibitorów ACE i sartanów na początkowym etapie leczenia nadciśnienia tętniczego u osób z zespołem metabolicznym jest naszym zdaniem korzystne, ponieważ wykazano, że leki te poprawiają kontrolę glikemii, podczas gdy inne często stosowane leki hipotensyjne nie tylko nie poprawiają glikemii, ale mogą nawet nasilić istniejącą nietolerancję glukozy. Dotychczasowe dane wynikające z badań są niewystarczające, aby zalecić określone połączenie leków u pacjentów, którzy wymagają politerapii w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego.

Cholesterol

Cholesterol LDL

Nieprawidłowe wartości cholesterolu LDL nie należą do cech zes-

połu metabolicznego, ale ta frakcja cholesterolu odgrywa integralną rolę w patofizjologii miażdżycy, dlatego osiągnięcie prawidłowych wartości LDL pozostaje ważnym elementem strategii prowadzącej do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Synteza cholesterolu może być blokowana przez inhibitory reduktazy 3-hydroksy 3-metylo-glutarylo-koenzymu A (statyny), co prowadzi do redukcji stężenia cholesterolu LDL i całkowitej liczby aterogennych cząstek zawierających apolipoproteinę B. Kilka badań klinicznych potwierdza skuteczność statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z czynnikami ryzyka charakterystycznymi dla zespołu metabolicznego.

Badanie AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) dotyczyło prewencji pierwotnej i objęło 6605 pacjentów z umiarkowanie zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL i niskim stężeniem HDL.⁶⁴ U prawie połowy uczestników badania (46%) rozpoznano zespół metaboliczny. W badaniu podczas trwającego średnio 5,2 roku okresu obserwacji lowa-statyna zmniejszyła o 37% częstość występowania pierwszego poważnego zdarzenia wieńcowego (183 v. 116 pierwszych zdarzeń; 95% przedział ufności 0,50-0,79), przy czym pacjenci z rozpoznaniem zespołem metabolicznym odnosili największe korzyści.

W badaniu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) wzięło udział 10 305 pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL wynoszącym średnio 133 mg/dl (żeby przeliczyć na mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0259), nadciśnieniem tętniczym i co najmniej trzema innymi czynnikami ryzyka, z których większość była charakterystyczna dla zespołu metabolicznego.⁶⁵ Z powodu stosunkowo niskiego wyjściowego stężenia cholesterolu LDL wielu z tych pacjentów nie było kandydatami do zastosowania leczenia obniżającego stężenie LDL, zgodnie z oceną ryzyka wg skali Framingham i aktualnymi wytycznymi. Badanie zostało zakończone wcześniej, po średnio 3,3 roku obserwacji. Wykazano w nim, że atorwastatyna powoduje poprawę o 36% w odniesieniu do pierwszorzędowych parametrów oceny końcowej, którymi były zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i zgon z powodu choroby wieńcowej (154 v.100 zdarzeń; 95% przedział ufności, 0,50-0,83).

Podobnie jak zalecają to wytyczne NCEP ATP III, terapię statynami należy rozważać u wszystkich pacjentów z zespołem metabolicznym i umiarkowanie zwiększonym 10-letnim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (10-letnie ryzyko >6%), jeśli po intensywnej modyfikacji stylu życia stężenie cholesterolu LDL utrzymuje się powyżej prawidłowych wartości. U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL powinna wynosić <130 mg/dl, a optymalnie <100 mg/dl, natomiast u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka <100 mg/dl.

Aterogenna dyslipidemia

Przez długi czas LDL był uważany za główną lipoproteinę determinującą rozwój miażdżycy. Dotyczy to przede wszystkim małych gęstych cząsteczek LDL, które efektywniej transportują cholesterol do ściany naczynia i są bardziej podatne na utlenianie. Cholesterol LDL jest czynnikiem ryzyka miażdżycy, ale ponad połowa

wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych występuje u pacjentów z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL. W sytuacji podwyższonego stężenia triglicerydów inne lipoproteiny stają się ważnymi wyznacznikami miażdżycy.

Aterogenna dyslipidemia, która obejmuje hipertriglicydemie na czczo i hipertriglicydemie poposiłkową, zwiększone stężenie cholesterolu VLDL, niskie stężenie cholesterolu HDL i aterogeny profil małych gęstych LDL, jest związana z zespołem metabolicznym i prawdopodobnie odpowiada w dużym stopniu za ryzyko powstałe po obniżeniu stężenia cholesterolu LDL. Wartości kilku innych lipoprotein, wliczając w to stosunek apolipoproteiny B do apolipoproteiny A-I, dobrze korelują z insulinoopornością i nieprawidłowościami w profilu lipidowym w zespole metabolicznym, ale są rzadziej sprawdzane w badaniach rutynowych.⁶⁶ Złożona terapia hipolipemizująca stosowana w związku z aterogenną dyslipidemią może skutkować dodatkową redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów, ale brak na to niepodważalnych dowodów. W rutynowo oznaczanym profilu lipidowym aterogenną dyslipidemię można określić ilościowo, wykorzystując dwa parametry (1) cholesterol nie-HDL (całkowite stężenie cholesterolu – stężenie cholesterolu HDL) i (2) cholesterol HDL.

Cholesterol nie-HDL

W badaniach epidemiologicznych stężenie cholesterolu nie-HDL jest czynnikiem, który prognozuje chorobę sercowo-naczyniową lepiej niż stężenie cholesterolu LDL, szczególnie gdy stężenie triglicerydów jest wysokie.⁶⁷ Korzyść z obliczania cholesterolu nie-HDL wynika z tego, że składa się na niego cholesterol wszystkich lipoprotein zawierających apolipoproteinę B uważanych obecnie za związane z rozwojem miażdżycy. Cholesterol nie-HDL zawiera cholesterol LDL, jak również lipoproteiny bogate w triglicerydy, takie jak VLDL, lipoproteiny pośredniej gęstości i remnanty chylomikronów. W przypadku wzrostu stężenia triglicerydów cholesterol nie-HDL koreluje ze stężeniem apolipoproteiny B lepiej niż cholesterol LDL.⁶⁸

Cholesterol VLDL, główna (po LDL) składowa cholesterolu nie-HDL, jest bogatą w triglicerydy zawierającą apolipoproteinę B cząstką, która jest szczególnie wrażliwa na nasilenie otyłości brzusznej, insulinooporności, napływ wolnych kwasów tłuszczowych do wątroby i wynikającą z tego hipertriglicydemie. Cholesterol VLDL jest głównym transporterem triglicerydów osocza, dlatego rutynowy pomiar stężenia triglicerydów można uznać za zastępczy pomiar stężenia cholesterolu VLDL.

Stężenia triglicerydów i cholesterolu nie-HDL mogą zmniejszyć się w wyniku stosowania fibratów, które są agonistami receptorów α aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR) czynnika transkrypcyjnego. Fibraty w umiarkowanym stopniu zwiększają stężenie cholesterolu HDL i rozmiar cząsteczek LDL poprzez szlaki zależne od receptorów PPAR α .⁶⁹ Badania wykazały, że terapia gemfibrozylem może redukować ryzyko pierwszego i kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Badanie Helsinki Heart Study objęło 4081 mężczyzn ze stężeniem cholesterolu nie-HDL ≥ 200 mg/dl (żeby przeliczyć na

mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0259) przydzielonych losowo do grupy otrzymujących fibrat (gemfibrozyl) lub do grupy otrzymujących placebo.⁷⁰ Gemfibrozyl zmniejszał o 34% częstość występowania pierwszorzędnego parametru oceny końcowej, którym był pierwszy niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn kardiologicznych (2,7% v. 4,1%; $p < 0,02$). U pacjentów ze stężeniem triglicerydów ≥ 200 mg/dl (żeby przeliczyć na mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0113) i stężeniem cholesterolu HDL < 42 mg/dl (żeby przeliczyć na mmol/l, należy pomnożyć przez 0,0259) redukcja ta wynosiła 66%.⁷¹ Podobny wynik stwierdzono w badaniu BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) z 42-procentową redukcją powikłań kardiologicznych zakończonych i niezakończonych zgonem u pacjentów ze stężeniem triglicerydów ≥ 200 mg/dl i stężeniem cholesterolu HDL < 35 mg/dl ($p = 0,02$).⁷²

W nowszym badaniu FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2 przydzielono losowo do grupy otrzymujących mikronizowany fenofibrat lub do grupy placebo.⁷³ W grupie stosujących fenofibrat odnotowano nieznacznie mniej przypadków pierwszego zawału mięśnia sercowego i zgonu z powodu choroby wieńcowej (5,2% v. 5,9%; $p = 0,16$). Wykazano natomiast znaczącą, 24-procentową redukcję przypadków zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem ($p = 0,01$) i znaczącą 21-procentową redukcję zabiegów rewaskularyzacji ($p = 0,004$). Analizy *post hoc* skorygowane o stosowanie statyn [poza protokołem badania – przyp. red.] ujawniły 19-procentową redukcję powikłań związanych z chorobą wieńcową ($p = 0,01$).

Fibraty zastosowane w połączeniu ze statynami zapewniają stopniową poprawę w zakresie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i cholesterolu HDL.⁷⁴ Wymienione korzyści ze stosowania terapii skojarzonej należy jednak rozpatrywać, biorąc pod uwagę związane z nią zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak mialgia, zapalenie mięśni i rabdomioliza. Wspomniane ryzyko można zredukować, łącząc statyny z fenofibratem, który nie ma wpływu na ich farmakokinetykę, zamiast z gemfibrozylem.⁷⁵

Kwasy tłuszczowe omega-3 są korzystne w leczeniu hipertriglicerydemii. Stosowane w dużych dawkach redukują wątrobową sekrecję lipoprotein bogatych w triglicerydy. W Stanach Zjednoczonych Food and Drug Administration wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania suplementu diety zawierającego kwasy tłuszczowe omega-3 w leczeniu pierwotnej hipertriglicerydemii. Wykazano, że terapia kwasami tłuszczowymi omega-3 dodatkowo zmniejsza stężenie triglicerydów u pacjentów leczonych statynami.⁷⁷

Podsumowując, u pacjentów z zespołem metabolicznym stężenie triglicerydów, a tym samym stężenie cholesterolu nie-HDL, może być zwiększone. Zgodnie z zaleceniami NCEP ATP III cholesterol nie-HDL powinien być drugorzędowym celem leczenia. Docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL to o 30 mg/dl wyższa wartość niż zalecana dla cholesterolu LDL w odpowiedniej grupie ryzyka.¹⁰ Ze względu na zwiększone ryzyko wynikające z aterosennej dyslipidemii wskazane jest, aby po modyfikacji stylu życia i intensyfikacji terapii statyną rozważyć terapię fibratem lub kwasami tłuszczowymi omega-3 w celu osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu nie-HDL.

Cholesterol HDL

Cholesterol HDL odgrywa główną rolę we wstecznym transporcie cholesterolu, a jego wysokie stężenia zapobiegają powstawaniu zmian miażdżycowych w ścianie naczynia. Stężenie cholesterolu HDL, którego wartość jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia otyłości brzusznej i insulinooporności, może poprawić się w wyniku modyfikacji stylu życia.

Niacyna hamuje wątrobowy wychwyty apolipoproteiny A-I i tym samym zwiększa stężenie pre- β HDL cholesterolu w osoczu. Jest to czynnik, który najskuteczniej, o 20-35% zwiększa stężenie cholesterolu HDL w surowicy, zmniejszając jednocześnie stężenie triglicerydów. W Coronary Drug Project wykazano, że niacyna redukuje częstość wtórnych powikłań sercowo-naczyniowych.⁷⁷ Podejrzewa się, że w połączeniu ze statynami niacyna spowalnia postęp miażdżycy.^{78,79} Stosowanie niacyny w większych dawkach (> 1500 mg/24h) u pacjentów z zespołem metabolicznym może niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.^{80,81} Niezakończony jeszcze badanie AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), w którym zastosowano połączenie niacyny z symwastatyną w leczeniu aterosennej dyslipidemii, pomoże poznać ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania niacyny u pacjentów z zespołem metabolicznym.⁸²

Należy rozważyć stosowanie niacyny jako terapii wspomagającej u pacjentów z zespołem metabolicznym, u których stężenie cholesterolu HDL jest niskie, a stężenie triglicerydów wysokie pomimo modyfikacji stylu życia i terapii statyną lub fibratami. Obecnie dane na temat bezpieczeństwa stosowania niacyny u pacjentów z nietolerancją glukozy są niewystarczające.

Zapobieganie cukrzycy

Nieprawidłowa glikemia wynika z zaburzeń pracy trzustki, która nie jest w stanie wydzielić odpowiedniej ilości insuliny, aby przełamać insulinooporność. Do uszkodzenia naczyń może dojść na długo przed ujawnieniem hiperglikemii. Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że wczesne wdrożenie leczenia nieprawidłowego metabolizmu glukozy w połączeniu z intensywnymi zmianami stylu życia może opóźnić rozwój cukrzycy lub zapobiec jej rozwojowi. Włączanie farmakoterapii z tego wskazania jest obecnie kwestią sporną.

W Diabetes Prevention Program 3234 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, bez cukrzycy, ze zwiększonym stężeniem glukozy na czczo i po obciążeniu glukozą, przydzielono losowo do grupy placebo, do grupy otrzymujących metforminę (850 mg 2 × dz.) lub do grupy, której uczestników objęto programem intensywnej modyfikacji stylu życia, określając przy tym cele dotyczące ćwiczeń fizycznych i zmniejszenia masy ciała.⁸³ Podczas 2,8 roku obserwacji częstość wystąpienia cukrzycy wynosiła 11 przypadków/100 osobolat w grupie placebo v. 7,8 przypadków/100 osobolat u pacjentów otrzymujących metforminę. W grupie, w której stosowano modyfikację stylu życia, częstość występowania cukrzycy wynosiła 4,8 przypadków/100 osobolat, co odpowiada 58% redukcji (95% przedział ufności, 0,48-0,66) w porównaniu z grupą

placebo. Wielokrotne analizy kosztów i korzyści potwierdziły celowość wprowadzenia w życie takich interwencji u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, np. z zespołem metabolicznym.⁸⁴

Leki z grupy tiazolidynedionów są agonistami receptora PPAR- γ (czynnika transkrypcyjnego). Działają pleotropowo, zwiększając wrażliwość tkanek na insulinę i wpływając ochronnie na komórki β trzustki. Zwiększają stężenie cholesterolu HDL, zmniejszają stężenie triglicerydów i zwiększają rozmiar cząsteczek LDL.⁸⁵ Wykazano, że troglitazon, pierwszy lek z grupy tiazolidynedionów, zmniejszał liczbę nowych przypadków cukrzycy; lek ten został jednak wycofany ze sprzedaży z powodu hepatotoksyczności.⁸⁶ W badaniu DREAM 5269 pacjentów z nieprawidłowym stężeniem glukozy w surowicy przydzielono losowo do grupy otrzymujących rozyglitazon lub do grupy placebo. Okres obserwacji wynosił średnio 3 lata.⁸⁷ U pacjentów, którzy otrzymywali rozyglitazon, prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy było o 62% mniejsze (10,6% v. 25%; $p < 0,001$).

Rozyglitazon ogranicza rozwój cukrzycy, ale jego profil bezpieczeństwa nie został jasno określony. We wtórnej analizie kilku klinicznych badań lek ten zwiększał częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych.⁸⁸ Jedno prospektywne badanie dotyczące szczegółowej analizy związku pomiędzy stosowaniem rozyglitazonu a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych wykazało, że podczas stosowania tego leku powikłania te nie występują częściej niż podczas terapii innymi popularnymi lekami hipoglikemizującymi.⁸⁹ Z kolei dane pochodzące z metaanalizy i przeprowadzonego ostatnio dużego badania klinicznego wskazują na obojętny lub niewielki korzystny wpływ pioglitazonu na chorobę sercowo-naczyniową.^{90,91} Dane pochodzące z trwających badań PIPOD (Pioglitazone in Prevention of Diabetes)⁹² i ACT-NOW (Actos Now for Prevention of Type 2 Diabetes)⁹³ pomogą ustalić, czy pioglitazon jest rzeczywiście bezpiecznym i skutecznym lekiem w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy.

Lekarze powinni zatem położyć nacisk na zalecenia dotyczące zmiany stylu życia w ramach zapobiegania cukrzycy. Farmakoterapia z zastosowaniem metforminy i pioglitazonu może być rozważana, jeśli mimo zmiany stylu życia wymagana jest lepsza kontrola glikemii. Należy okresowo kontrolować stężenie glukozy na czczo, żeby uchwycić przejście nietolerancji glukozy do stadium jawnej cukrzycy.

Dieta

Wykazano, że redukcja masy ciała zmniejsza stres oksydacyjny²⁵ i wpływa korzystnie na każdy z czynników będących elementem zespołu metabolicznego.⁹⁴ Niestety, nacisk kładziony w minionym półwieczu na diety niskotłuszczowe doprowadził do proporcjonalnego wzrostu spożycia rafinowanych węglowodanów, przyczyniając się do rozwoju insulinooporności, zespołu metabolicznego i cukrzycy.⁹⁵ Wiele łatwo przyswajalnych węglowodanów powoduje gwałtowne wzrosty i spadki glikemii, a takie wysokie obciążenia glikemiczne nasila insulinooporność.

Dane epidemiologiczne pochodzące z dwóch dużych badań wykazały związek pomiędzy dietą zawierającą produkty o wysokim indeksie glikemicznym a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych,

zależność ta jest silniejsza u otyłych kobiet.^{96,97} Podobne wnioski wyciągnięto z badania klinicznego przeprowadzonego ostatnio przez Ebbelinga i wsp.⁹⁸ W badaniu tym 73 otyłych młodych dorosłych przydzielono losowo do grupy stosujących dietę o niskim indeksie glikemicznym lub do grupy stosujących dietę niskotłuszczową. U pacjentów stosujących dietę o niskim indeksie glikemicznym stwierdzono większy wzrost stężenia cholesterolu HDL ($p=0,002$) i większą redukcję stężenia triglicerydów ($p=0,02$) w ciągu 6 miesięcy. W ciągu 18 miesięcy, pomimo jednakowej kaloryczności spożywanych pokarmów i takiej samej aktywności fizycznej, pacjenci z insulinoopornością z grupy diety o niskim indeksie glikemicznym zmniejszyli masę ciała znacząco bardziej ($p=0,004$), co sugeruje korzystne działanie diety o niskim indeksie glikemicznym u pacjentów z hiperinsulinemią i zespołem metabolicznym.

Nieodłącznym elementem zespołu metabolicznego jest stan zapalny. Na jego nasilenie wpływa tzw. zachodnia dieta, bogata w makroskładniki.⁹⁹ Wiarygodne dane wskazują, że dla pacjentów z zespołem metabolicznym korzystne są diety bogate w kwasy tłuszczowe omega-3 i inne nienasycone kwasy tłuszczowe, naturalne antyoksydanty obecne w owocach i warzywach oraz włókna zawarte w orzechach i produktach pełnoziarnistych.

W badaniu Lyon Diet Heart Study wykazano, że dieta śródziemnomorska ze względu na swoją różnorodność i bogactwo składników o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym zmniejsza częstość występowania zawału mięśnia sercowego.¹⁰⁰ W badaniu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)¹⁰¹ wykazano, że przestrzeganie diety śródziemnomorskiej wiąże się z niższą umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również z rzadszym występowaniem zespołu metabolicznego w dużej kohorcie SUN (Seguimiento University of Navarra).¹⁰²

Esposito i wsp.¹⁰³ przeprowadzili badanie, w którym 180 pacjentów z zespołem metabolicznym przydzielono losowo do dwóch grup; w jednej z nich stosowano dietę śródziemnomorską, w drugiej klasyczną ubogotłuszczową dietę „dla zdrowia serca”. Po dwóch latach w grupie stosującej dietę śródziemnomorską odnotowano większą redukcję insulinooporności i stężenia cytokin prozapalnych. Na zakończenie badania zespół metaboliczny rozpoznano u 56% osób stosujących dietę śródziemnomorską i u 87% osób stosujących dietę ubogotłuszczową ($p < 0,001$).

Z niedawno opublikowanych danych wynika, że suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 jest obiecującą metodą zapobiegania poważnym powikłaniom wieńcowym nawet u pacjentów, którzy spożywają zalecane ilości kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie.¹⁰⁴ Kwasy tłuszczowe zmniejszają tendencję do zakrzepicy, zmniejszają stres oksydacyjny i stan zapalny w ścianie naczyń. W badaniu JELIS (Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study) u pacjentów leczonych statynami, którzy spożywali 1800 mg kwasu eikosapentaenowego, częstość występowania poważnych powikłań wieńcowych zmniejszyła się o 19% podczas 5-letniego okresu obserwacji (2,8% v. 3,5%; $p=0,011$), pomimo identycznego stężenia cholesterolu LDL.¹⁰⁵

Podsumowując, dla pacjentów z zespołem metabolicznym korzystna jest dieta śródziemnomorska, bogata w kwasy tłuszczowe

omega-3, owoce, warzywa i błonnik, która zapewnia niski indeks glikemiczny. Suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 jest nowym podejściem; należy ją rozważyć u pacjentów, którzy nie spożywają odpowiedniej ilości tych kwasów w diecie. Warto rozważyć skierowanie pacjenta do dietetyka w celu oceny dotychczasowych osiągnięć i wzmocnienia motywacji do utrwalenia zmian w sposobie odżywiania.

Ćwiczenia fizyczne

Duża wydolność krążeniowo-oddechowa oddziałuje korzystnie na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę,¹⁰⁶ zmniejsza częstość występowania zespołu metabolicznego¹⁰⁷ i zmniejsza umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia otyłości.^{108,109} Ćwiczenia fizyczne są głównym czynnikiem wpływającym na wydolność organizmu i są skuteczne w redukcji otyłości.¹¹⁰

U pacjentów z wieloma nieprawidłowościami związanymi z insulinoopornością korzystny wpływ aktywności fizycznej wydaje się nawet większy niż w pozostałej populacji. Analiza podgrup badania HERITAGE (Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics) wykazała, że w wyniku ćwiczeń fizycznych stężenie cholesterolu HDL wzrosło tylko u pacjentów z otyłością brzuszna i z nieprawidłowościami dotyczącymi lipidów jako składową zespołu metabolicznego.¹¹¹

Program ćwiczeń fizycznych może obejmować wiele różnych aktywności. Codzienny energiczny spacer może znacząco zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawić metabolizm glukozy.¹¹² Ostatnio przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie krokomierzy może motywować pacjentów do osiągnięcia wyznaczonych celów w zakresie codziennej aktywności fizycznej.¹¹³ Wyznaczenie celu, np. 10 tys. kroków dziennie, powoduje wzrost aktywności fizycznej, zmniejszenie BMI i wartości skurczowego ciśnienia tętniczego.¹¹³

Pomimo zmieniających się wytycznych nie określono optymalnej „dawki” ćwiczeń fizycznych. Ostatnie dane pochodzące z ba-

dania DREW (Dose-Response to Exercise in Woman Age 45-75 Years) ujawniły, że stwierdzona poprawa ma charakter stopniowy, zależny od dawki i zachodzi na różnych poziomach intensywności ćwiczeń.¹¹⁴ Wykazano, że wydatek energetyczny wynoszący tylko 4 kcal/kg na tydzień powoduje znaczne zwiększenie wydolności i zmniejszenie obwodu talii w porównaniu z grupą osób niewykonywujących ćwiczeń. Największą poprawę odnotowano w grupie pacjentów, których tygodniowy wydatek energetyczny wynosił 12 kcal/kg.

Z danych tych wynika, że aktualne wytyczne są nie do końca uzasadnione i że odnośnie do ćwiczeń fizycznych u osób z zespołem metabolicznym obowiązuje zasada „mało znaczy dobrze, więcej znaczy lepiej”.¹¹⁵ Użytecznym narzędziem służącym do motywowania pacjentów i monitorowania zwyczajów dotyczących aktywności fizycznej może się okazać krokomierz.

Wnioski

Zespół metaboliczny jest stanem wywołanym przez otyłość brzuszna i insulinooporność, który często pozostaje nierozpoznany i nieleczone. Predysponuje do rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i cukrzycy. Kliniczne rozpoznanie zespołu metabolicznego może być wykorzystane jako narzędzie pozwalające na identyfikację pacjentów wymagających kompleksowej terapii redukującej ryzyko sercowo-naczyniowe. Podejście oparte na zasadzie ABCDE jest przystępne i kompleksowe. Może ułatwić lekarzowi identyfikację pacjentów z zespołem metabolicznym oraz wdrożenie i kontynuowanie odpowiedniego leczenia.

Adres do korespondencji

Michael J. Blaha, MD, MPH, Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Blalock 524C, Division of Cardiology, 600 N Wolfe St, Baltimore, MD 21287 (mblaha1@jhmi.edu).

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Okosun IS, Chandra KM, Boev A, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Prev Med.* 2004;39(1):197-206.
- Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(1):216-224.
- 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(3):356-359.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2444-2449.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1093-1100. Epub 2006 Feb 23.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3066-3072. Epub 2005 Nov 7.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990;263(21):2893-2898.
- 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 Jan 30;49(4):403-414. Epub 2007 Jan 12.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.
- 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) final report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-3421.
- 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 [published corrections appear in *Circulation.* 2005;112(17):e297 and 2005;112(17):e298]. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-2752. Epub 2005 Sep 12.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-1062.
- Ford ES. Rarer than a blue moon: the use of a diagnostic code for the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1808-1809.
- Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? does it matter? *Circulation.* 2007;115(13):1806-1810.
- Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care.* 2006; 29(7):1689-1692.
- Reaven GM. The individual components of the metabolic syndrome: is there a raison d'etre? *J Am Coll Nutr.* 2007;26(3):191-195.
- Blaha M, Elasy TA. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clin Diabetes.* 2006;24:125-131.
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes.* 1998;47(5):699-713.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111(11):1448-1454.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;11(8):327-332.
- Bulcão C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(1):19-28.

22. Kong AP, Chan NN, Chan JC. The role of adipocytokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev*. 2006; 2(4):397-407.
23. Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res*. 2007;101(6):545-559.
24. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation of energy balance. *Endocr Rev*. 2006 Feb;27(1):73-100. Epub 2005 Nov 23.
25. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):355-362.
26. Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: concepts and controversy. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(12):1615-1620.
27. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4): 683-689.
28. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-2716.
29. 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 Jul 29;108(4):414-419. Epub 2003 Jul 14.
30. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
31. 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(2):385-390.
32. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280(21):1843-1848.
33. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):450-458. Epub 2006 Dec 26.
34. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90(8A):22i-29i.
35. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 29;49(21):2112-2119. Epub 2007 May 17.
36. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? a meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2147-2155.
37. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF II, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1554-1558.
38. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1718-1726. Epub 2007 Mar 16.
39. Santos RD, Nasir K, Tufail K, Meneghelo RS, Carvalho JA, Blumenthal RS. Metabolic syndrome is associated with coronary artery calcium in asymptomatic white Brazilian men considered low-risk by Framingham risk score. *Prev Cardiol*. 2007;10(3):141-146.
40. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) Study Group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? the DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):192-199.
41. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al, 4S Group, AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93(2):136-141.
42. 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(22):2644-2650.
43. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease [published correction appears in *Diabetes Care*. 2005;28(1):238]? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-2681.
44. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary—can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11): 1860-1862.
45. Braunstein JB, Cheng A, Fakhry C, Nass CM, Vigilance C, Blumenthal RS. ABCs of cardiovascular disease risk management. *Cardiol Rev*. 2001;9(2): 96-105.
46. Gluckman TJ, Baranowski B, Ashen MD, et al. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction [published correction appears in *Arch Intern Med*. 2004;164(27):1832]. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1490-1500.
47. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [published correction appears in *JAMA*. 2005;293(14):1728]. *JAMA*. 2005;293(3):349-357.
48. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):431-453.
49. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19.
50. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*. 2002;106(3):388-391.
51. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update [published correction appears in *Circulation*. 2007;115(15):e407]. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1481-1501. Epub 2007 Feb 19.
52. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;136(2):157-160.
53. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297(18):2018-2024.
54. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6):2399-2403.
55. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention [published correction appears in *Circulation*. 2007;116(5):e121]. *Circulation*. 2007 May 29;115(21):2761-2788. Epub 2007 May 14.
56. Mayor S. NICE removes blockers as first line treatment for hypertension. *BMJ*. 2006;333(7557):8.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Web site. <http://www.nice.org.uk/CG34>. Accessed June 25, 2008.
58. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published corrections appear in *JAMA*. 2003; 289(2):178 and 2004;291(18):2196]. *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.
59. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286(15):1882-1885.
60. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, et al, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM) Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure [published correction appears in *Circulation*. 2005;112(7):e292]. *Circulation*. 2005 Jul 5; 112(1):48-53. Epub 2005 Jun 27.
61. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al, LIFE Study Group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20(9):1879-1886.
62. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006;24(7): 1405-1412.
63. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1551-1562. Epub 2006 Sep 15.
64. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279(20):1615-1622.
65. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158.
66. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The apolipoprotein b/apolipoprotein AI ratio in the metabolic syndrome—should we start using it? *J Cardiometab Syndr*. 2008 Winter;3(1):53-54.
67. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294(3):326-333.
68. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C, ACCESS Study Group. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):265-269.
69. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*. 1999;354(9173):141-148.
70. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-1245.
71. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation*. 1992;85(1):37-45.
72. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102(1):21-27.

73. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2006;368(9545):1415 and 1420]. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-1861.
74. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial) [published correction appears in *Am J Cardiol*. 2006;98(3):427-428]. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):462-468.
75. Davidson MH. Statin/fibrate combination in patients with metabolic syndrome or diabetes: evaluating the risks of pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(1):145-156.
76. Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, et al, ACCORD Study Group. Evolution of the Lipid Trial Protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 18;99(12A):561-671. Epub 2007 Apr 12.
77. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes*. 2002;51(8):2377-2386.
78. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-1255.
79. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583-1592.
80. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins [published corrections appear in *Circulation*. 2004;110(23):3615 and 2005;111(24):e466]. *Circulation*. 2004 Dec 7;110(23):3512-3517. Epub 2004 Nov 10.
81. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al, Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1568-1576.
82. National Institutes of Health. AIM-HIGH: Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events. *ClinicalTrials.gov* Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00120289>. Accessed June 26, 2008.
83. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
84. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al, Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):323-332.
85. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-1118.
86. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796-2803.
87. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-1105.
88. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007;357(1):100]. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-2471. Epub 2007 May 21.
89. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al, RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5;357(1):28-38. Epub 2007 Jun 5.
90. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-1188.
91. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al, PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 2;299(13):1561-1573. Epub 2008 Mar 31.
92. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-522.
93. National Institutes of Health, Texas Diabetes Institute. Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW). *ClinicalTrials.gov* Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220961?term=diabetes&rank=32>. Accessed June 26, 2008.
94. Brook RD, Bard RL, Glazewski L, et al. Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1012-1016.
95. Hu FB. Diet and cardiovascular disease prevention the need for a paradigm shift [editorial]. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):22-24. Epub 2007 Jun 18.
96. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1455-1461.
97. Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):14-21. Epub 2007 Jun 18.
98. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial [published correction appears in *JAMA*. 2007;298(6):627]. *JAMA*. 2007;297(19):2092-2102.
99. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 15;48(4):677-685. Epub 2006 Jul 24.
100. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-785.
101. Trichopoulos A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005 Apr 30;330(7498):991. Epub 2005 Apr 8.
102. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of the metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*. 2007 Nov;30(11):2957-2959. Epub 2007 Aug 21.
103. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-1446.
104. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchiolli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):324-332.
105. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al, Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [published correction appears in *Lancet*. 2007;370(9583):220]. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-1098.
106. Nassif GP, Papatokou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism*. 2005;54(11):1472-1479.
107. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):505-512. Epub 2005 Jul 11.
108. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):373-380.
109. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):83-88.
110. Lavie CJ, Milani RV. Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005; 25(2):59-66.
111. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(7):1226-1232.
112. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282(15):1433-1439.
113. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(19):2296-2304.
114. Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(19):2081-2091.
115. Lee IM. Dose-response relation between physical activity and fitness: even a little is good; more is better [editorial]. *JAMA*. 2007;297(19):2137-2139.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Roman Junik
Klinika Endokrynologii
i Diabetologii, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum
w Bydgoszczy

Blaha i wsp. opisują w swoim artykule różne aspekty zespołu metabolicznego. Zaznaczają, że nie ma jednego uniwersalnego parametru upoważniającego do rozpoznania tego zespołu, ale równocześnie podkreślają, że dzięki ocenie pozostałych wymienionych w artykule kryteriów można wyselekcjonować osoby, u których ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej jest zwiększone. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których ryzyko to oceniono jako małe, stosując skalę Framingham.

Autorzy zwracają uwagę, że w profilaktyce powikłań zakrzepowych kwas acetylosalicylowy można stosować w dawkach mniejszych niż dotychczas zalecane – raczej 75-81 mg/dobę niż 162 mg. Uważają, że lek wykazuje wówczas podobne działanie przeciwzakrzepowe, natomiast związane z nim ryzyko krwawienia jest zdecydowanie mniejsze.

Autorzy podkreślają również, że leczenie nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od inhibitorów ACE lub sartanów ze względu na ich korzystny wpływ na insulinowrażliwość. U pacjentów stosujących β -adrenolityki lub diuretyki tiazydowe zaobserwowano zwiększenie insulinooporności, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania leków z obu grup.

Przekonanie pacjenta do stosowania leku obniżającego stężenie cholesterolu, gdy parametr ten mieści się w granicach wartości prawidłowych, może być trudne. Autorzy podkreślają, że w przypadku cholesterolu LDL jest to konieczne, gdyż w zespole metabolicznym problemem jest nie tyle ilość, ile jakość cholesterolu LDL. Jego cząsteczki są małe, gęściej upakowane, łatwiej dostają się do ścian naczyń, a przez to wykazują większą aterosogenność. Intensywność obniżania stężenia cholesterolu LDL zależy od tego, czy jest to prewencja pierwotna, czy wtórna. Leczenie należy zaczynać już przy niskich wartościach cholesterolu LDL, a największe korzyści z takiego postępowania odnoszą pacjenci z zespołem metabolicznym. Blaha i wsp. zwracają uwagę, że ponad połowa zdarzeń sercowych dotyczy pacjentów z prawidłowym stężeniem cholesterolu LDL.

Autorzy omawiają korzyści terapii łączonej statyna-fibrat, piszą też o jej możliwych powikłaniach, np. o rabdmiolizie.

Szczególnie eksponują tu rolę gemfibrozylu i fenofibratu. W większości przypadków rabdmioliza była spowodowana przez cerywastatynę wycofaną z tego powodu z rynku. Przypadki rabdmiolizy u pacjentów stosujących jednocześnie statynę i fibrat były przeważnie związane ze stosowaniem cerywastatyny z gemfibrozylem. Z fenofibratem na szczęście takich kłopotów nie było, ale gdy stosowane są większe dawki statyny i fibratu, trzeba częściej oceniać ryzyko możliwych powikłań.

Kolejne metody leczenia hiperlipidemii, dotychczas stosunkowo rzadko stosowane w Polsce, to połączenie statyny z kwasami tłuszczowymi omega-3. Jeżeli połączenie statyny i fibratu nie daje oczekiwanych wyników, należy rozważyć włączenie pochodnych kwasu nikotynowego (niacyny), pamiętając jednak, że lek ten w dawce > 1500 mg/24h obniża tolerancję glukozy. Autorzy nie wspominają o działaniach niepożądanych niacyny – należy pamiętać o objawach, takich jak zaczerwienienie i suchość skóry, uczucie gorąca, odczyny alergiczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Poza podwyższaniem glikemii niacyna zwiększa również stężenie kwasu moczowego. Może spowodować nawrót choroby wrzodowej i upośledzenie czynności wątroby. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych rośnie wraz z dawką, której zakres w hiperlipidemii wynosi 3-6 g/24h.

Oczywiście same leki nie wystarczą, konieczna jest również zmiana stylu życia. Autorzy podkreślają korzystny wpływ diety o niskim indeksie glikemicznym u pacjentów z hiperinsulinemią i zespołem metabolicznym. Zwracają też uwagę na wyższość diety śródziemnomorskiej nad ubogotłuszczową. Mają oczywiście rację, jednak dostęp do zdrowego pożywienia jest coraz bardziej ograniczony. Można je znaleźć w restauracji czy przygotować samemu, ale są to czasochłonne rozwiązania. Wokół nas jest natomiast coraz więcej barów szybkiej obsługi oferujących żywność tłustą i niezdrową oraz kiosków sprzedających batony, chipsy i gazowane, słodzone napoje. Produkty będące połączeniem tłuszczu z cukrem są reklamowane jako bardzo odżywcze przekąski dla dzieci. Być może ze względu na małe spożycie ryb autorzy proponują rutynowe zażywanie kwasów omega-3.

Jeszcze trudniejsza niż stosowanie zdrowej diety jest systematyczna aktywność fizyczna. Tym bardziej należy podkreślić, że nawet niewielki, ale systematyczny wysiłek fizyczny ma bardzo duże znaczenie. Autorzy proponują, aby podobnie jak w kontroli parametrów metabolicznych czy ciśnienia tętniczego wyznaczać pacjentom cele, takie jak mierzona za pomocą krokomierza długość spaceru; ma to zwiększać motywację.

Blaha i wsp. w sposób bardzo praktyczny przybliżają nam sposób postępowania z pacjentami z zespołem metabolicznym z grupy małego ryzyka, a więc dotychczas przeważnie nieleczonymi. Uzupełniają w ten sposób lukę między prewencją pierwotną a wtórną.