

Anna Majcherska-Kwietniak, Małgorzata Czarny-Działak

Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Klinicznego

Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Dyrektor: prof. dr hab. W. Dutkiewicz

Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Urazowej Szpitala Miejskiego w Kielcach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

Ordynator: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

**TRUDNOŚCI LECZNICZE ZESPOŁU METABOLICZNEGO
W PRAKTYCE LEKARSKIEJ****STRESZCZENIE**

Zespół metaboliczny staje się coraz bardziej istotnym problemem zdrowotnym w krajach wysoko uprzemysłowionych. Dotyczy około 20% populacji. Do cech zespołu należą: aterogenna dyslipidemia z obniżeniem stężenia cholesterolu HDL i zwiększeniem stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, hiperinsulinemia, insulinooporność, nietolerancja glukozy. Obecność zespołu metabolicznego znacznie zwiększa ryzyko zapadalności na miażdżycę, chorobą niedokrwienną serca, cukrzycę typu 2. Leczenie tego zespołu polega na modyfikacji stylu życia (zmniejszenie wagi ciała, zwiększenie aktywności fizycznej) oraz na leczeniu farmakologicznym składowych zespołu.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość brzuszna, cukrzyca, modyfikacja stylu życia, leczenie dyslipidemii.

SUMMARY

Metabolic syndrome is becoming a more and more significant health problem in industrialized countries. It affects about 20% of the population. Typical features of metabolic syndrome are: atherogenic dyslipidemia with low HDL cholesterol concentration, increased triglycerides, arterial hypertension, visceral obesity, hyperinsulinemia/insulin resistance and glucose intolerance. Metabolic syndrome markedly increases the risk of atherosclerosis and coronary artery disease and also the risk of type 2 diabetes. Treatment of metabolic syndrome includes life style modification (weight reduction, increase of physical activity) and pharmacological treatment of metabolic syndrome components.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, dyslipidemia, visceral obesity, diabetes mellitus, life-style modification, treatment of dyslipidemia.

Lekarze praktycy, z obserwacji własnych pacjentów, dobrze wiedzą, że zaburzenia metaboliczne, takie jak: otyłość, hiperlipidemia, podwyższone stężenie glukozy we krwi i nadciśnienie tętnicze, często współistnieją ze sobą albo wszystkie razem, albo w różnych skojarzeniach. Po raz pierwszy zwrócił na to uwagę E. Kylin w 1923 r., sugerując celowość traktowania hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego, a także dny jako zespołu chorób [1]. W Polsce J. Węgieńko, w książce poświę-

conej cukrzycy, w 1958 r. użył pojęcia cukrzycy skojarzonej z otyłością, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca (ChNS) [2]. W latach 70. badacze niemieccy wprowadzili termin „zespół metaboliczny” i wskazali na jego związek z miażdżycą [3, 4]. Jednocześnie w Polsce Szostak w 1976 r. wysunął propozycję traktowania otyłości, cukrzycy i miażdżycy jako grupy chorób o wspólnych patomechanizmach, nadając im nazwę „metabolicznych chorób cywilizacyjnych” [5]. Następnie Ferranini i współpracownicy [6] uznali za przyczynę powyższych zaburzeń insulinooporność i w związku z tym zaproponowali nazwę „zespół oporności na insulinę”. W 1998 r. Reaven uznał również, że insulinooporność jest odpowiedzialna za współistnienie tych nieprawidłowości metabolicznych i wprowadził pojęcie zespołu X, nazwanego dla odróżnienia od podobnego zespołu kardiologicznego-metabolicznym [7, 8]. Po raz pierwszy Reaven podkreślił znaczenie związku pomiędzy nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami metabolicznymi, a zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W następnych latach pojęcie zespołu metabolicznego zostało znacznie rozszerzone. Kolejno włączane były inne elementy, takie jak: hiperurykemia, hiperhomocysteinemia, mikroalbuminuria, wzrost poziomu fibrynogenu, dysfunkcja śródbłonna, obecność małych gęstych lipoprotein LDL.

DIAGNOSTYKA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

W roku 1998 WHO przyjęła termin zespół metaboliczny (ZM) i podała jego definicję (tabela 1) [9]. Wśród sześciu kryteriów diagnostycznych znajduje się oporność na insulinę i mikroalbuminuria, co wymaga badań specjalistycznych. Znacznie prostszą definicję ZM (tabela 2), przydatną do jego rozpoznania w każdym gabinecie lekarskim, zaproponowali w 2001 r. eksperci amerykańscy w III Raporcie Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP), inaczej zwanym ATP III (Adult Panel Treatment III) [10]. Definicję tę zaakceptowali ostatnio eksperci europejscy w Europejskich Wytycznych na temat Prewencji Chorób Sercowo-Naczyniowych [11]. Według ekspertów ATP III charakterystyczną cechą zespołu metabolicznego jest również stan prozapalny. Jak widać z tabeli 2, rozpoznanie można zacząć od zmierzenia obwodu brzucha na wysokości talii. Jeśli u kobiety przekracza on 88 cm, a u mężczyzny 102 cm, należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi i wykonać lipidogram (trójglicerydy i cholesterol całkowity, cholesterol LDL i cholesterol HDL) i zmierzyć ciśnienie tętnicze. Do rozpoznania ZM wystarczą 3 spośród 5 objawów przedstawionych w tabeli 1. Tak więc również otyłość brzuszna nie zawsze musi być obecna.

Według definicji ekspertów Międzynarodowego Towarzystwa Miażdżycowego IAS, zespół metaboliczny charakteryzuje się występowaniem, oprócz insulinooporności, hiperinsulinizmu i otyłości centralnej jednej lub więcej spośród następujących cech: dyslipidemii, upośledzonej tolerancji glukozy, nadciśnienia tętni-

czego, hiperurykemii i dny, nadkrzepliwości i stłuszczenia wątroby [12]. Tak więc, jak dotąd, nie ma spójnej definicji zespołu metabolicznego, obejmującej kluczowe jego cechy. ZM jest bardzo często spotykany zarówno w praktyce lekarza ogólnego, jak i kardiologa, diabetologa i gastrologa. Przyczyny ZM są nabyte i uwarunkowane genetycznie. Do tych pierwszych należą stany prowadzące do upośledzonej wrażliwości na insulinę, takie jak: nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna i dieta bogata w węglowodany. Uwarunkowania genetyczne nie zostały jeszcze dokładnie zbadane. Wymienić tu można polimorfizmy genów PPAR gamma, interleukiny 10 i inne. Niektórzy autorzy podkreślają rolę stresu w rozwoju ZM poprzez aktywację osi podwzgórze – przysadka – nadnercza [13].

EPIDEMIOLOGIA

Badania epidemiologiczne wykazują dużą częstość występowania zespołu metabolicznego zarówno w USA [14, 15, 16], jak i w Europie [17] oraz w Polsce [18]. Obecność tego zespołu zwiększa się wraz z wiekiem u obu płci. Europejska Grupa ds. Badania Insulino-Oporności (EGIR) wykazała w badanych populacjach z różnych krajów Europy występowanie ZM (kryteria WHO) u 7–36% mężczyzn i u 5–22% kobiet w wieku 40–55 lat [17]. Ciekawe są, ze względu na obserwację wieloletnią, polskie dane pochodzące z badania Pol-MONICA [18]. W porównaniu z 1988 r., w roku 2001 zaobserwowano wzrost częstości występowania ZM (kryteria WHO) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z Warszawy w wieku 35–64 lata. O ile w 1988 r. był on spotykany u 5,7% kobiet i 9,3% mężczyzn, to w 2001 r. odpowiednio u 18,8% i 19,9%. Badanie to wykazuje także zwiększanie się odsetka ludzi dotkniętych tym zespołem wraz z wiekiem.

POSTĘPOWANIE PROFILAKTYCZNO-LECZNICZE

Redukcja masy ciała

Otyłość brzuszna zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [19, 20]. Przed rozpoznaniem rodzaju otyłości (brzuszna czy pośladkowo-udowa) należy określić tzw. wskaźnik masy ciała (BMI), poprzez podzielenie masy ciała pacjenta przez wzrost ($w\ m^2$). Wartości BMI pomiędzy 25–30 kg/m^2 określają nadwagę, a wartości BMI $> 30\ kg/m^2$ wskazują na obecność otyłości. Według badania Pol-MONICA (Warszawa) z 2001 r. u ponad 44% mężczyzn i 31% kobiet w wieku 20–74 lata występowała nadwaga. Częstość otyłości wynosiła odpowiednio u obu płci 28 i 29%. Tak więc łącznie 72% mężczyzn i 60% kobiet wykazywało nadwagę lub otyłość.

Leczenie pacjentów z ZM ma na celu zapobieganie chorobom układu krążenia oraz rozwojowi cukrzycy typu 2. Składa się na nie zmiana stylu życia i leczenie

farmakologiczne. Podstawowym zadaniem w leczeniu pacjentów jest eliminacja lub zmniejszenie przyczyn leżących u podstaw zespołu, tj. terapeutyczne zmiany stylu życia, obejmujące dietę małokaloryczną i redukcję nadwagi, a także zwiększenie aktywności fizycznej poprzez wdrożenie regularnych ćwiczeń fizycznych.

Redukcja masy ciała u osób z otyłością brzuszną jest fundamentem postępowania w zespole metabolicznym. Dla lekarzy praktyków oczywiste jest, że stanowi ona problem znacznie trudniejszy niż zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Truizmem jest wskazanie na zmniejszenie spożycia energii (dieta) i zwiększenie jej wydatkowania (wysiłek fizyczny), jako metody działania w tym celu. Dobrze wiadomo, że zarówno zmniejszenie masy ciała, jak i wzrost wysiłku fizycznego zmniejszają insulinooporność, a tym samym nasilenie jej metabolicznych konsekwencji, tj. powodują poprawę tolerancji glukozy i profilu lipoprotein oraz obniżają ciśnienie tętnicze. Eksperci amerykańscy w dokumencie „Kliniczne zalecenia na temat rozpoznania, oceny i leczenia nadwagi i otyłości u dorosłych” z 1998 r., zalecają jako wstępny cel leczenia redukcję masy ciała o około 10% wartości wyjściowej w czasie 6 miesięcy [21]. Należy podkreślić, że już 5–10% spadek przynosi wymierne korzyści metaboliczne. Aby to osiągnąć, zaleca się ograniczenie spożycia energii o 300–500 kcal na dobę, w stosunku do dotychczasowego spożycia [21]. W diecie, obok ograniczenia liczby kalorii, należy ograniczyć podaż węglowodanów prostych, ponieważ sprzyjają one produkcji triglicerydów i pogarszają profil lipidowy. Można zwiększyć ilość tłuszczów w diecie do 35% całkowitej liczby kalorii, pod warunkiem ograniczenia spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych na rzecz nienasyconych. Redukcja masy ciała, nawet niewielka, a także utrzymanie zredukowanej masy ciała, są bardzo istotne u pacjentów z ZM.

Leczenie dyslipidemii

Jak widać w tabelach 1 i 2 głównymi zaburzeniami lipidowymi w ZM jest zwiększone stężenie trójglicerydów i zmniejszone stężenie cholesterolu HDL. Towarzyszy temu obecność w osoczu nieprawidłowych cząsteczek LDL, tzw. małych gęstych LDL. Są to lipoproteiny, którym przypisuje się duże działanie aterogenne. Ta triada zaburzeń lipidowych nazywana jest „aterogenną dyslipidemią”. Zwiększone stężenie cholesterolu LDL nie jest charakterystyczne dla zespołu metabolicznego, pomimo to w postępowaniu z pacjentem należy zawsze brać pod uwagę docelowy poziom tego lipidu. Stężenie LDL-chol powinno być mniejsze niż 100 mg/dl. Chociaż ani w amerykańskich [10], ani w europejskich [11] wytycznych nie określono docelowych stężeń dla trójglicerydów i/lub cholesterolu HDL, to jednak hipertrójglicydemia i małe stężenie HDL-chol zostały uznane za markery ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Małe ryzyko choroby wieńcowej występuje u kobiet ze stężeniem HDL wyższym niż 65 mg/dl oraz u mężczyzn – z wyższym niż 55 mg/dl. Pożądane poziomy trójglicerydów we krwi dla wszystkich to

Tabela 1. Definicja zespołu metabolicznego według WHO

Otyłość: BMI > 30
Upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca
Oporność na insulinę
Podwyższone ciśnienie krwi $\geq 160/90$ mmHg
Podwyższony poziom trójglicerydów ≥ 150 mg/dl i/lub obniżenie cholesterolu HDL < 35 mg/dl u mężczyzn i 39 mg/dl u kobiet
Mikroalbuminuria (wydalenie albuminy z moczem ≥ 20 ug/min)

Tabela 2. Kliniczna charakterystyka zespołu metabolicznego według ATP III

Czynniki ryzyka	Wskaźniki
Otyłość brzuszna (obwód pasa) Mężczyźni kobiety	> 102 cm > 88 cm
Trójglicerydy	≥ 150 mg/dl
HDL cholesterol Mężczyźni Kobiety	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Ciężenie krwi	$\geq 130/ \geq 85$ mmHg
Glukoza na czczo	≥ 110 mg/dl

Tabela 3. Schemat postępowania w zespole metabolicznym

Postępowanie nefarmakologiczne			
Redukcja masy ciała			
Zwiększenie aktywności fizycznej			
Zaprzestanie palenia			
Ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych, cholesterolu, cukru, soli, unikanie alkoholu			
Zalecane leki			
Otyłość	Dyslipidemia	Nadciśnienie	Cukrzyca
Sibutramina – wpływa na ośrodek sytości w mózgu Orlistat – wpływa na ośrodek sytości w mózgu	Statyny i/lub fibraty	ACE inhibitory blokery receptora angiotensynyII	metformina glitazony

wartości poniżej 180 mg/dl. W zespole metabolicznym, jak powiedziano wyżej, podstawą postępowania powinna być redukcja masy ciała, jeśli pacjent jest otyły. Jest to skuteczna droga do redukcji poziomu TG. W połączeniu ze zwiększeniem aktywności fizycznej można efekt ten nasilić i ponadto uzyskać wzrost stężenia cholesterolu HDL. Pacjenci z hipertrójglicydemią powinni też unikać alkoholu pod każdą postacią, gdyż zwiększa on stężenie trójglicerydów oraz ograniczyć spożycie cukru. Redukcja zawartości LDL-chol w osoczu wymaga stosowania diety z dużym ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych (tłuszcze zwierzęce) i cholesterolu pokarmowego. Modelowym sposobem żywienia, nie tylko dla utrzymania lub redukcji cholesterolu LDL, ale dla profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, także poprzez inne mechanizmy (działanie przeciwkrzepliwe, antyoksydacyjne i antyarytmiczne), jest dieta śródziemnomorska [22].

Tradycyjna dieta śródziemnomorska

- codziennie powinniśmy spożywać: sery, jogurty, olej roślinny, owoce i warzywa, rośliny strączkowe, chleb, makaron, kasze i inne produkty zbożowe
- kilka razy w tygodniu: ryby, drób, jaja, słodycze
- kilka razy w miesiącu: czerwone mięso
- alkohol w umiarkowanych ilościach

Lekami pozwalającymi osiągnąć docelowe stężenie cholesterolu LDL (<100 mg/dl) u pacjentów z dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych są statyny. Wpływają one również na zmniejszenie zapadalności na cukrzycę typu 2. Badania HPS (simvastatyna) oraz badania ASCOT (atorwastatyna) udowodniły zmniejszenie cholesterolu całkowitego i LDL cholesterolu oraz wysoce znamienne zmniejszenie występowania incydentów wieńcowych i zawałów mięśnia serca zakończonych zgonem. Stwierdzono również korzyści z zastosowania statyn w grupie chorych z niskimi stężeniami cholesterolu całkowitego i LDL, wynikającymi prawdopodobnie z wielokierunkowego wpływu tych leków na metabolizm lipidów, poprawę funkcji śródbłonna, hamowanie procesu trombogenezy i aktywację fibrynolizy oraz ich działania przeciwzapalnego, immunomodulacyjnego i antyoksydacyjnego. Wszystkie działania statyn prowadzą do stabilizacji blaszki miażdżycowej, zapobiegając jej pęknięciu i następstwom procesu miażdżycowego. Choć dotychczas przypisywano statynom związek z miopatią i zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy, w badaniach tych nie stwierdzono różnic częstości obu tych patologii w grupie statyny i placebo. Nie było też istotnych różnic w występowaniu różnych typów nowotworów złośliwych. Lekami z wyboru w redukcji stężenia trójglicerydów i zwiększaniu cholesterolu HDL są fibraty. Ich wpływ na cholesterol LDL jest zróżnicowany. Najślabsze pod tym względem są gemfi-

brozyl i bezafibrat, najsilniejsze w kolejności fenofibrat i ciprofibrat. Leki te normalizują także skład i wielkość cząsteczek LDL, przesuwają ich spektrum w osoczu z małych gęstych postaci do normalnych. Z tych względów fibraty mogą być bardzo przydatne w leczeniu aterogenicznej dyslipidemii u ludzi z zespołem metabolicznym. Redukują one również stężenie w osoczu fibrynogenu, czynnika VII i kwasu moczowego oraz działają korzystnie na markery stanu zapalnego u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną. Wskazaniem do stosowania fibratów może być stężenie TG > 200 mg/dl i/lub mała zawartość cholesterolu HDL u pacjentów ze stężeniem LDL mniejszym niż 129 mg/dl. Leki te w takich przypadkach można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami.

Mimo wielu niepodważalnych dowodów, że redukcja stężenia LDL – cholesterolu ma związek ze zmniejszeniem śmiertelności, wciąż pozostajemy społeczeństwem z hipercholesterolemią i obciążonym znacznym ryzykiem miażdżycy. Dla wielu lekarzy problemem jest nadal wcielanie w życie aktualnych zaleceń terapii hipolipemizującej nawet u chorych najwyższego ryzyka. Niewątpliwie mają na to wpływ również czynniki ekonomiczne.

Leczenie nadciśnienia

Według rekomendacji ATP III, u osób z ZM należy dążyć do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego <130/85 mmHg [10]. Nieco niższe wartości, czyli <130/80 mmHg, proponuje w ostatnim stanowisku American Diabetes Association dla chorych na cukrzycę [23].

Nieodzownym elementem terapii chorych na nadciśnienie jest wprowadzenie prozdrowotnych zmian w stylu życia, a zwłaszcza w sposobie żywienia [24]. Jak wykazano, do najważniejszych modyfikacji należy redukcja masy ciała u osób otyłych i z nadwagą. Ponadto polecana jest dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Jak wynika z badań i metaanaliz, redukcja masy ciała o 10 kg pozwala obniżyć ciśnienie skurczowe o 5–20 mmHg. Dieta DASH, bogata w owoce, warzywa i niskotłuszczowe produkty nabiałowe o obniżonej zawartości tłuszczów nasyconych i całkowitej zawartości tłuszczów, może obniżyć ciśnienie skurczowe o 8–14 mmHg. Ograniczenie spożycia sodu do < 100 mmol na dobę (2,4 g sodu lub 6 g chlorku sodu) redukuje ciśnienie o 2–8 mmHg, a aktywność fizyczna w postaci regularnych wysiłków (np. szybki marsz co najmniej 30 minut dziennie przez większość dni tygodnia) o 4–9 mmHg. Ograniczenie spożycia alkoholu do 2 drinków u mężczyzn i jednego drinka u kobiet pijących alkohol pozwala obniżyć ciśnienie o 2–4 mmHg. Należy jednakże pamiętać, że osoby ze współistniejącą hipertrójglicydemią nie powinny spożywać żadnego alkoholu.

Modyfikacja stylu życia, poza obniżeniem ciśnienia tętniczego, zwiększa skuteczność leków hipotensyjnych i zmniejsza ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Przykładowo, dieta DASH o najmniejszej ze stosowanych

w tym badaniu zawartości sodu 1600 mg ma podobną skuteczność jak monoterapia farmakologiczna [25]. Ponadto dieta taka korzystnie wpłynęła na profil lipidowy, tzn. zmniejszyła stężenie cholesterolu całkowitego o 13,7 mg/dl i LDL cholesterolu o 10,7mg/dl. Wskazuje to, że długotrwałe stosowanie diety DASH korzystnie działa na czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca i sugeruje, że może obniżyć zachorowalność i umieralność na choroby sercowo-naczyniowe. U pacjentów z ZM i cukrzycą za najważniejszą grupę leków hipotensyjnych uznano inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), a ostatnio również podkreśla się korzystną pozycję terapeutyczną antagonistów receptora angiotensynowego (sartanów) [23, 26]. Diuretyki i betablokery mogą być stosowane, ale w małych dawkach, ze względu na zwiększanie insulinooporności i niekorzystny wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Celem leczenia nadciśnienia w ZM, tak jak i bez niego, jest redukcja zachorowalności i umieralności z powodu powikłań wywołanych makroangiopatią (choroba niedokrwienności serca, udar mózgu, niewydolność krążenia), jak i mikroangiopatią (nefropatia, retinopatia) oraz zmniejszenie zagrożenia neuropatią. Do leków, którym przypisywane jest najkorzystniejsze działanie, należą inhibitory ACE. Leki z tej grupy skuteczniej niż porównywane preparaty antagonistów wapnia redukowały powikłania sercowo-naczyniowe i zgony [27, 28]. Potwierdzają to także dane z badania HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29]. W badaniu uczestniczyło 6996 mężczyzn i 2545 kobiet w wieku powyżej 55 lat z jednym z następujących czynników: przebyty zawał serca, angina pectoris, po zabiegach na naczyniach (PTCA lub CABG), miażdżycza naczyń wieńcowych, obwodowych, mózgowych, cukrzyca lub inne. W grupie leczonej ramiprilem (n = 4645 osób), w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (n = 4652), poza redukcją ryzyka udarów (32%) i wszystkich zgonów (16%), stwierdzono także obniżenie o 34% występowania nowych przypadków cukrzycy typu 2 wykrytej w ciągu 5 lat oraz zahamowanie o 16% rozwoju nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą rozpoznaną w chwili włączenia do programu. Ponadto w podgrupie chorych na cukrzycę (n = 3577) stwierdzono redukcję pierwszorzędowych punktów (zawału, udaru lub zgonów sercowo-naczyniowych) o 25%. Na uwagę zasługuje również badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), w którym porównywano lek z grupy antagonistów receptorów angiotensynowych (losartan) z betablokerem (atenolol) [30]. Chorzy leczeni losartanem uzyskali większe korzyści kliniczne niż leczeni atenololem, zwłaszcza chorzy na cukrzycę. Redukcja ryzyka złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar) w całej grupie wynosiła 13%, a u chorych na cukrzycę 25%. Śmiertelność całkowita była niższa odpowiednio o 10% i 39%. Ponadto stwierdzono, iż występowanie nowych przypadków cukrzycy obniżyło się o 25% w grupie leczonej losartanem.

Reasumując, można zatem przyjąć, iż w świetle dotychczasowych danych lekami hipotensyjnymi pierwszego rzutu są inhibitory ACE i/lub inhibitory receptorów angiotensynowych. Współczesne podejście do chorego z nadciśnieniem

tętnicznym i zespołem metabolicznym powinno obejmować również leczenie współistniejących zaburzeń lipidowych. Każdy chory na nadciśnienie tętnicze powinien mieć wykonany lipidogram i w zależności od typu dyslipidemii zastosowane w leczeniu statyny lub fibraty. Podkreślane są również korzyści wynikające z podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego, chociaż leczenie antyagregacyjne może być prowadzone jedynie u osób z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętnicznym.

Leczenie cukrzycy

Podobnie jak w przypadkach dyslipidemii czy nadciśnienia, u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy zmiana stylu życia jest podstawowym elementem profilaktyki cukrzycy i leczenia [31]. Zwiększenie aktywności fizycznej i zmiana sposobu żywienia obniżają ryzyko występowania cukrzycy u ludzi z upośledzoną tolerancją glukozy lub zwiększonym ryzykiem cukrzycy. W trzech badaniach dotyczących prewencji cukrzycy u osób z upośledzoną tolerancją glukozy za pomocą leków, obserwowano istotne zahamowanie występowania cukrzycy. W badaniu DPP po zastosowaniu metforminy ryzyko cukrzycy zmniejszyło się o 31%, w badaniu pod akronimem STOP-NIDDM po zastosowaniu akorbozy o 32% i w badaniu pod akronimem TRIPOD po zastosowaniu troglitazonu o 56% [32, 33].

Z dotychczasowych danych klinicznych wynika, iż w zespole metabolicznym do leczenia zaburzeń metabolizmu glukozy lekami z wyboru są metformina i glitazony [34, 35, 36]. Metformina zmniejsza produkcję glukozy w wątrobie i oporność na insulinę. Korzystnie wpływa na redukcję masy ciała, co jest istotne w zespole metabolicznym. Glitazony również redukują produkcję glukozy w wątrobie i obniżają oporność na insulinę w mięśniach. Efektem tego działania jest zmniejszenie stężenia glukozy i insuliny w surowicy. Glitazony ponadto wykazują inne korzystne mechanizmy działania: hamują rozrost i migrację komórek w uszkodzonych naczyniach, obniżają ciśnienie krwi poprzez zmniejszanie oporu naczyń obwodowych, w związku z poprawą funkcji śródbłonna, zwiększają stężenie cholesterolu HDL oraz powodują spadek stężenia trójglicerydów. Wykazano, iż po zastosowaniu tych leków może wzrosnąć stężenie cholesterolu we frakcji LDL, ale bez wzrostu poziomu apolipoproteiny B. Dowodzi to, że wzrasta rozmiar cząsteczek LDL, a nie ich liczba, co prawdopodobnie nie zwiększa aterosklerozy. Inne leki hipoglikemiczne, tj. pochodne sulfonilomocznika czy inhibitory alfa-glukozydazy, mają słabsze uzasadnienie do stosowania w ZM, chociaż mogą one także znaleźć swoje miejsce w indywidualnych przypadkach. Na uwagę zasługuje ostatnio opublikowana praca Gaede i wsp. [37], w której wykazano, iż intensywna terapia chorych na cukrzycę typu 2, polegająca na zastosowaniu leków korygujących czynniki ryzyka, takie jak: hiperglikemia (metformina, gliklazyd lub insulina), nadciśnienie (kaptopril lub losartan lub inne) i dyslipidemia (statyna lub fi-

brat), oraz zastosowanie witamin C, E, kwasu foliowego, chromu i aspiryny powoduje redukcję ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych o 53%, ryzyka nefropatii o 61%, ryzyka retinopatii o 58% i neuropatii o 63%. Wyniki tej pracy dostarczają dowodów dla praktyki klinicznej, iż leczenie składowych zespołu metabolicznego redukuje istotne powikłania sercowo-naczyniowe oraz powikłania cukrzycy.

PODSUMOWANIE

Obserwacje epidemiologiczne z ostatnich lat wskazują, iż narasta częstość występowania zespołu metabolicznego w krajach wysoko rozwiniętych (dotyczy około 20% populacji). Sprzyja temu nieprawidłowy sposób żywienia i siedzący tryb życia. Postępowanie polegające na wprowadzeniu nefarmakologicznych metod terapii, a więc zmian w stylu życia, redukcja nadwagi i zwiększenia aktywności fizycznej, a także leczenie farmakologiczne mogą wpływać na eliminację czynników wchodzących w skład zespołu metabolicznego, a w konsekwencji mogą zmniejszyć zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego i na cukrzycę typu 2. Wprowadzenie modyfikacji dotyczących nieprawidłowego trybu życia jest jednak najtrudniejsze, ale efekty mogą być bardzo spektakularne. Każdy dorosły człowiek powinien znać i kontrolować swoją masę ciała, obwód brzucha, ciśnienie tętnicze oraz stężenia w surowicy cholesterolu i glukozy.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Kylin E.: Studien ueber das Hypertonic Hyperglykamiesyndrom. 1923; 44: 105–127.
- [2] Węgierko J.: Cukrzyca. Warszawa 1958.
- [3] Haller H.: Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinamien (Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: 124–128.
- [4] Singer P.: Zur Diagnostic der primaren Hyperlipoproteinamien (Diagnosis of primary hyperlipoproteinemia). *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: 129–133.
- [5] Szostak W. B.: Metaboliczne choroby cywilizacyjne. Znaczenie społeczne i związki ze sposobem żywienia. *Pol. Tyg. Lek.* 1976; 31: 245–247.
- [6] Ferrannini E., Haffner S. M., Mitchell B. D., Stern M. P.: Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–422.
- [7] Reaven G. M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- [8] Reaven G. M.: Syndrom X. *Blood Press Suppl.* 1992; 4: 13–16.
- [9] Alberti K. G. M., Zimmet P. Z.: For the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO Consultation *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- [10] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel

- III). National Heart, Lung and Blood. Institute National Institutes of Health. NIH Publication No 02-5215, September 2002 Med Prakt wydanie specjalne 2003; 4: 1-96.
- [11] De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K.: Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610.
- [12] Coronary Heart Disease 1998; 205-271.
- [13] Bjorntorp P.: Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? 2001; 73-86.
- [14] Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H.: Prevalence of metabolic syndrome among adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-359.
- [15] Aleksander M., Landsman P., Teutsch S. M., Haffner S. M.: NCEP - defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 year and older. Diabetes 2003; 52: 1210-1214.
- [16] Meigs J. B., Wilson P. W., Nathan D. M. i wsp.: Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. Diabetes 2003; 52: 2160-2167.
- [17] The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28: 365-376.
- [18] Broda G., Szcześniewska D., Rywik S.: Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. Med Metab 2003; 7: 25-29.
- [19] Vague J., Vague P., Tramon M. i wsp.: Obesity and diabetes. Acta Diabetol. Lat 1980; 17: 87-99.
- [20] Bjorntorp P.: The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta Med Scand Suppl. 1988; 723: 121-134.
- [21] Kłosiewicz-Latoszek L., Cybulska B.: Zespół metaboliczny. Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Profilaktyka i leczenie. Kardiologia Pol 2003; 59: 59-65.
- [22] Szostak W. B., Cybulska B.: Profilaktyczny wpływ diety śródziemnomorskiej na choroby układu krążenia. W: Kardiologia zapobiegawcza, M. Naruszewicz (red.). PTBnM. Szczecin 2000: 286-296.
- [23] American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 80-86.
- [24] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
- [25] Sacks F. M., Svetkey L. P., Vollmer W. M. i wsp.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.
- [26] Vijan S., Hayward R. A.: Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med 2003; 138: 593-602.
- [27] Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. i wsp.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension (ABCD) N Engl J Med 1998; 338: 645-652.
- [28] Tatti P., Pahor M., Byington R. P.: Outcome results of the lisinopril versus Amiodipine Cardiovascular Event; Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM Diabetes Care 1998; 21: 597-602.
- [29] Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on Cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus results of the HOPE study and MICRO-HOPE Substudy Lancet 2000; 355: 253-259.
- [30] Dahioef B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.

- [31] American Diabetes Association: Evidence-base nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetic and related complication (Position Statement). *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl. 1), S51–S61.
- [32] Diabetes Prevention Program Research Group. Reductions in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 391–403.
- [33] American Diabetes Association and National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases. The prevention of delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742–749.
- [34] Sieradzki J.: Renesans metforminy. *Przegl. Lek.* 1997; 56: 331–337.
- [35] Gouda B. P., Asnani S., Fonseca V. A.: Effects of thiazolidinones on Cardiovascular risk factors. *Compr Ther* 2002; 28: 200–206.
- [36] Ginsberg H. N.: Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl.): 29E–39E.
- [37] Gaede P., Vedel P., Larsen N. i wsp.: Multifactorial intervention and Cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.