ARLETA DOŁOWACKA^{B–D, F}

Zespół metaboliczny jako kolejna choroba cywilizacyjna

Metabolic Syndrome as Another Disease of Affluence

Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych;
D – napisanie artykułu; E – krytyczne recenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Pojęcie „zespół metaboliczny” oznacza wszystkie czynniki, które współistniejąc w organizmie, zwiększają ryzyko wystąpienia miażdżycy, cukrzycy typu 2 oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Do czynników tych należą: hiperinsulinemia, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość i hipercholesterolemia. Liczne badania, które obejmowały ponad 900 000 pacjentów wykazały, że w przypadku osób, u których rozpoznano zespół metaboliczny istniało 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, a całkowity wskaźnik zgonów w tej grupie chorych był 1,5-krotnie wyższy. Badania te dowiodły także, że częstość pojawienia się epizodów sercowo-naczyniowych była większa u kobiet chorujących na zespół metaboliczny niż u mężczyzn. Coraz częściej zespół metaboliczny jest rozpoznawany wśród ludzi dorosłych cierpiących na otyłość. Śmiało można stwierdzić, że w przyszłości zespół metaboliczny może wyprzedzić palenie będące wiodącym czynnikiem ryzyka chorób serca. Aby uniknąć takiej sytuacji, co jest bardzo możliwe, i zmniejszyć zapadalność na zespół metaboliczny należy głównie zmienić styl życia. Zdrowy styl życia to zobowiązanie na całe życie. Trzeba pamiętać, że kontrolowanie pacjenta, u którego rozpoznano zespół metaboliczny wymaga bardzo dużo czasu, wysiłku oraz pracy zespołowej wielu osób z zakresu opieki zdrowotnej (Piel. Zdr. Publ. 2016, 6, 3, 241–245).

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, insulinooporność, reaktywne formy tlenu.

Abstract

The term “metabolic syndrom” refers to the co-existing factors in the body that increase the risk of atherosclerosis, type 2 diabetes and cardiovascular complications. These factors include: hyperinsulinemia, insulin resistance, hypertension, diabetes, obesity and hypercholesterolemia. Numerous studies that included over 900 000 patients showed that in people with metabolic syndrome the risk of cardiovascular disease was twice as high and their death rate overall 1.5 times higher than in healthy ones. The incidence of cardiovascular events was higher in women with metabolic syndrome than in men. Metabolic syndrome is becoming more common due to a rise in obesity rates among adults. In the future, metabolic syndrome may overtake smoking as the leading risk factor for heart disease. It is possible to prevent or delay metabolic syndrome, mainly with lifestyle changes. A healthy lifestyle is a lifelong commitment. A long-term effort and cooperation with health care providers is required to successfully control metabolic syndrome (Piel. Zdr. Publ. 2016, 6, 3, 241–245).

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, reactive oxygen species.

W ostatnich latach zespół metaboliczny wzbudza coraz większe zainteresowanie, gdyż jest związany z występowaniem wielu chorób cywilizacyjnych, m.in.: cukrzycy typu 2, miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych. Choć nie jest jeszcze usta-

lona jedna definicja tej choroby, to znane są kryteria jej rozpoznawania. Zostały ustanowione przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) oraz Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Fe-*

deration – IDF) i są znane jako NCEP-ATP III. Kryteria te obejmują otyłość brzuszną (obwód talii u mężczyzn ≥ 94 cm, a u kobiet ≥ 80 cm) oraz dodatkowo współistnienie co najmniej 2 z wymienionych zaburzeń:

- stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dL,
- dyslipidemia,
- stężenie HDL < 40 mg/dL u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet,
- ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg,
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dL,
- cukrzyca typu 2,
- nadciśnienie tętnicze.

Dokładne definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego przedstawiono w tabeli 1 [3–6].

Aby rozpoznać zespół metaboliczny, konieczne muszą być spełnione 3 lub więcej z wyżej wymienionych kryteriów. U dzieci natomiast choroba ta może być zdiagnozowana od 10. r.ż. na podstawie występowania 3 lub więcej z takich czynników ryzyka, jak: otyłość centralna (obwód pasa $\geq 90\%$), stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l), stężenie cholesterolu HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l), ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mg/dl i stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub rozpoznana cukrzyca typu 2 [1–6].

Na skutek szybkiego postępu cywilizacyjnego, łatwiejszej dostępności do wyrobów gotowych i bardziej przetworzonych oraz nadmiernej kon-

sumpcji produktów zwiększa się zachorowalność na choroby cywilizacyjne, takie jak: nadwaga, otyłość, nadciśnienie, dyslipidemia, hiperglikemia i cukrzyca. Można śmiało powiedzieć, że stanowią one solidną podstawę do stwierdzenia, że dany pacjent cierpi na zespół metaboliczny. Warto wspomnieć, że obecnie do zespołu można już wliczyć także takie jednostki chorobowe, jak zespół bezdechu sennego oraz osteoporoza. W ciągu ostatnich kilku lat większość ekspertów wciąż próbuje określić proste kryteria diagnostyczne, które mogłyby wykorzystać w praktyce klinicznej do lepszego diagnozowania pacjentów mających objawy zespołu metabolicznego. Dzisiaj w praktyce lekarskiej lekarz musi kierować się jasnymi wytycznymi dotyczącymi odpowiedniej terapii konkretnych jednostek lub zespołów chorobowych. Niestety, zespół metaboliczny pozostaje „zmarą lekarską” ze względu na brak przejrzystych wytycznych oraz zmieniający się dynamicznie obraz, wciąż powstają nowe definicje tej choroby opracowane przez niezależne zespoły naukowe. Kontrowersje występują już na poziomie usystematyzowania zespołu metabolicznego, które składowe powinny tworzyć jego definicję oraz wciąż spotykane wątpliwości, czy poszczególne objawy, które występują u pacjenta to już zespół metaboliczny, czy jedynie konstelacja niezależnie występujących chorób, nieprawidłowych wyników lub różnych zaburzeń metabolicznych [1, 2, 6].

Tabela 1. Definicje zespołu metabolicznego i kryteria jego rozpoznania [3–6]

Table 1. The definitions of the metabolic syndrome and the criteria for its diagnosis [3–6]

WHO (1998)	Insulinooporność i/lub cukrzyca typu 2 lub zaburzenie metabolizmu glukozy oraz 2 z następujących składowych: – otyłość centralna (stosunek obwodu talii do obwodu bioder u mężczyzn $> 0,9$ i u kobiet $> 0,85$) i/lub BMI > 30 kg/m ² – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 35 mg/dl u mężczyzn i < 39 mg/dl u kobiet – ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg – mikroalbuminuria (wydalanie albumin z moczem ≥ 20 g/min lub stosunek stężenia albuminy do kreatyniny ≥ 30 mg/g)
NCEP: ATP III (2001)	dowolne 3 z następujących składowych: – obwód talii u mężczyzn > 102 cm, u kobiet > 88 cm – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet – ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg – glukoza na czczo ≥ 110 mg%
IDF (2005)	obwód talii u Europejczyków – w przypadku mężczyzn ≥ 94 cm, a w przypadku kobiet ≥ 80 cm oraz 2 z następujących składowych: – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie hipolipemizujące – ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg lub leczenie hipotensyjne – glukoza na czczo ≥ 100 mg% lub leczenie hipoglikemizujące
IDF (2005)	dowolne 3 z następujących składowych: – nieprawidłowy obwód talii (zależnie od populacji) – stężenie TG w osoczu ≥ 150 mg/dl lub HDL < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub leczenie hipolipemizujące – ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg lub leczenie hipotensyjne – glukoza na czczo ≥ 100 mg% lub leczenie hipoglikemizujące

Cień zespołu metabolicznego – „zespół insulinooporności”?

Poznanie częstości występowania zespołu metabolicznego ma znaczenie kliniczne. Na podstawie badań przeprowadzonych przez epidemiologów można zaobserwować narastające występowanie zespołu metabolicznego w USA [7] oraz w Europie [2, 8], w tym również w Polsce. Ocenie są poddawane osoby dorosłe w średnim wieku, mieszkańcy krajów rozwiniętych, którzy spełniają kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego. Współzależność odmiennych definicji oraz kryteriów diagnozowania zespołu metabolicznego utrudnia zarówno badanie jego epidemiologii, jak i porównywanie częstości występowania w poszczególnych krajach. Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych przez Forda et al. [9], którzy oceniali częstość występowania zespołu metabolicznego z zastosowaniem definicji WHO i NCEP-ATP III wynika, że choć ocena diagnozowania zespołu metabolicznego zależy od zastosowanych kryteriów, to rozpoznanie jest niezależne od grupy etnicznej, a dotyczy głównie mężczyzn po 40. r.ż. [10, 11].

Insulinooporność i hiperinsulinemia są ważnymi, ale nie jedynymi składowymi zespołu metabolicznego (ryc. 1) [12]. Zjawisko insulinooporności oznacza zaburzenie metabolizmu glukozy polegające na zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę [11, 13, 14]. Receptory insulinowe komórki nie rozpoznają bądź słabo rozpoznają sygnał związany z obecnością insuliny, co powoduje, że kanały błonowe nie zostają otwarte i glukoza nie może wnikać do wnętrza komórki. W pierwszym etapie insulinooporności organizm jest

w stanie przełamać tę oporność przez zwiększenie wydzielania insuliny. Wówczas stężenie insuliny zwiększa się we krwi, doprowadzając do hiperinsulinemii, dzięki czemu komórki są w stanie przyjąć glukozę [13–16]. Wraz z postępowaniem zespołu metabolicznego komórki trzustki nie są w stanie wytwarzać większych ilości insuliny. Glukoza, która nie zostanie wykorzystana przez komórki pozostaje we krwi, a jej stężenie zwiększa się, powodując wystąpienie cukrzycy typu 2 [9]. Insulinooporność jest ponadto ściśle związana z tkanką tłuszczową jamy brzusznej. Jest to aktywna metabolicznie tkanka wydzielająca szeroką gamę substancji prozapalnych [14, 17, 18]. Większość z nich jest odpowiedzialna za wystąpienie insulinooporności.

Przyczyną rozwoju insulinooporności jest również stres oksydacyjny oraz dodatni bilans energetyczny, gdyż zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz glukozy nasila powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT) [11, 13, 15, 18]. Na skutek tego komórki wydzielają czynniki obronne przed RFT i usuwają je, ale tym samym zmniejszają dopływ substratów energetycznych. Powoduje to zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych wewnątrz komórek, co wpływa negatywnie na przekazywanie sygnałów w obrębie receptorów insulinozależnych, prowadząc do wzrostu insulinooporności oraz zmniejszenia wychwytu glukozy [11, 17, 18]. Najprawdopodobniej zwiększenie natężenia stresu oksydacyjnego jest ściśle powiązane z zaburzeniem komórek naczyń krwionośnych, co powoduje ich uszkodzenie i sprzyja rozwojowi chorób układu krążenia. W rezultacie wzrasta ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego [17–19].

Zespół metaboliczny łączy się również z częstszym występowaniem stłuszczenia wątroby. Insulinooporność jest przyczyną wzmożonej lipolizy tkanki tłuszczowej, a w rezultacie zwiększonego napływu kwasów tłuszczowych do wątroby. Hiperinsulinemia sprzyja też gromadzeniu się tłuszczu w wątrobie, ponieważ zmniejsza wątrobową produkcję ApoB100, prowadząc do zaburzenia syntezy VLDL, czyli zaburzenia wydzielania tłuszczu z wątroby [11, 18, 20]. Tłuszcz zgromadzony w jamie brzusznej działa aterogennie oraz w sposób niezależny od zwiększonej masy ciała i otyłości. Iloraz obwodów w talii i biodrach jest lepszym predyktorem zawału serca lub udaru mózgu aniżeli sam wskaźnik masy ciała (BMI) [16, 18]. Mimo wykazanej liniowej korelacji między obwodem talii a ilością tłuszczu trzewnego, zwiększenie ilości tego tłuszczu od 0,5 do 2 kg może być wystarczające, aby spowodować zaburzenie adipocytów. U danego pacjenta może jednak nie wpłynąć na zwiększenie obwodu talii do wielkości spełniającej kryteria zespołu metabolicznego [18, 20, 21].

Ryc. 1. Schemat przedstawiający przyczyny i skutki zespołu metabolicznego powodowanego przez otyłość trzewną [12]

Fig. 1. The schema showing the cause and the effects of metabolic syndrome caused by visceral obesity [12]

Podsumowanie

Zespół metaboliczny dotyczy od kilkunastu do dwudziestu kilku procent osób dorosłych zamieszkujących kraje wysoko zurbanizowane, a ryzyko jego wystąpienia zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta. Zespół metaboliczny może prowadzić do wystąpienia tzw. śmiertelnego kwartetu, tj.: cukrzycy typu 2, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości, a w rezultacie do chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci, u których rozpoznano zespół metaboliczny powinni przede wszystkim stosować dietę ubogą w cukry i tłuszcze, a bogatą

w witaminy oraz makro- i mikroelementy [18, 22]. Redukcja masy ciała może wpłynąć na polepszenie parametrów biochemicznych krwi, m.in. lipidogramu. Należy jednak podkreślić, że zmiana nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej mogą przynieść korzyści pod postacią poprawy parametrów lipidowych, redukcji nadciśnienia i większej wrażliwości na insulinę, i niekoniecznie jest to związane z redukcją masy ciała [13, 16, 22]. Wszystkie czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u danego pacjenta powinny być ponadto indywidualnie diagnozowane i leczone [18, 22].

Piśmiennictwo

- [1] **Gami A.S., Witt B.J., Howard D.E.:** Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49, 403–414.
- [2] **Mottillo S., Filion K.B., Genest J.:** The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 56, 1113–1132.
- [3] World Health Organization wg **Alberti K.G., Zimmet P.Z.:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998, 15, 539–553.
- [4] National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III wg Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285, 2486–2497.
- [5] International Diabetes Federation wg **Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.:** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366, 1059–1062.
- [6] American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute wg **Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Jr.:** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120, 1640–1645.
- [7] **Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287, 356–359.
- [8] **Forouhi N.G., Sattar N., McKeigue P.M.:** Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int. J. Obes.* 2001, 25(9), 1327–1331.
- [9] **Ford E.S., Giles W.H.:** A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diab. Care* 2003, 26, 575–581.
- [10] **Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M.R., Groop L.:** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab. Care* 2001, 24, 683–689.
- [11] **Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T.:** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, 288, 2709–2716.
- [12] **Hussain A., Hydrie M.Z.I., Claussen B., Asghar S.:** Type 2 diabetes and obesity: A review. *J. Diabetol.* 2010, 2, 1, 1–6.
- [13] **Gumprecht J.:** Zespół metaboliczny – czas na krytyczne spojrzenie. *Przew. Lek.* 2006, 3, 16–18.
- [14] **Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Bandoz P.:** Zespół metaboliczny w Polsce. *Kardiologia Polska* 2005, 62 (Supl. 2), 30–35.
- [15] **Kinalska I.:** Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. WIG-PRESS, Warszawa 2005, 40–170.
- [16] **Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S., Haffner S.M., Isles C., Macfarlane P.W., Packard C.J., Cobbe S.M., Shepherd J.:** Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003, 108, 414–419.
- [17] **Kahn R., Buse J., Ferrannini E.:** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab. Care* 2005, 28, 2289–2304.
- [18] **Tatoń J., Czech A., Bernas M.:** Otyłość – zespół metaboliczny. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2006, 97–115.
- [19] **Sattar N., McConnachie A., Sharper A.G.:** Can metabolic syndrome predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008, 371, 1927–1935.
- [20] **Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R.:** Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112, 2735–2752.
- [21] **Reaven G.M.:** The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J. Intern. Med.* 2011, 269, 127–136.
- [22] **Musialik K., Strażyńska A.:** Zespół metaboliczny od przeszłości do przyszłości. *Now. Lek.* 2009, 78, 45–54.

Adres do korespondencji:

Arleta Dołowacka
Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej UMW
ul. Borowska 211A
50-556 Wrocław
e-mail: arleta.dolowacka@gmail.com

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do redakcji: 1.09.2015 r.

Po recenzji: 1.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 7.12.2015 r.

Received: 1.09.2015

Revised: 1.10.2015

Accepted: 7.12.2015