

Received: 2007.11.14
Accepted: 2008.08.26
Published: 2008.10.16

Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2

The metabolic syndrome. Part I: Definitions and diagnostic criteria for its identification. Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk

Marta Pacholczyk¹, Tomasz Ferenc¹, Jan Kowalski²

¹ Zakład Biologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Termin zespół metaboliczny (MS) określa współwystępowanie powiązanych ze sobą czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2. Do zespołu metabolicznego zalicza się: insulinooporność, hiperinsulinemię, otyłość brzuszna, upośledzoną tolerancję glukozy, cukrzycę typu 2, mikroalbuminurię, hipertrójglicerydemię, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze, stan prozapalny i prozakrzepowy. Kryteria diagnostyczne, w oparciu o które identyfikuje się pacjentów z zespołem metabolicznym zostały opracowane m.in. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Europejską Grupę Badań Insulinooporności (EGIR). Dużą popularność zyskała definicja przedstawiona w Trzecim Raporcie Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych (NCEP-ATP III). Nowe uniwersalne kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego zaproponowali w 2005 r. eksperci Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF). Wymienione organizacje zgadzają się, że głównymi składowymi zespołu metabolicznego są: otyłość, insulinooporność, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Kryteria przedstawione przez te organizacje są pod wieloma względami podobne, a zasadnicze różnice dotyczą określenia głównych elementów zespołu metabolicznego. W pracy przedstawiono ewolucję definicji zespołu metabolicznego oraz krytyczne uwagi na temat istoty i zasadności istnienia pojęcia zespołu metabolicznego. Ponadto przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące zespołu metabolicznego oraz jego związek z ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe:

zespół metaboliczny • definicje • kryteria rozpoznawania • epidemiologia • ryzyko sercowo-naczyniowe

Summary

The term metabolic syndrome (MS) refers to a clustering of risk factors of metabolic origin that promote the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Metabolic syndrome includes

such pathological factors as insulin resistance, hyperinsulinemia, abdominal obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, microalbuminuria, high level of triglycerides, low level of HDL cholesterol, elevated blood pressure, and proinflammatory and prothrombotic state. Several organizations have recommended clinical criteria for the diagnosis of metabolic syndrome. The most widely accepted were the worked out by the World Health Organization (WHO), the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), and the National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III). In 2005, IDF experts proposed a universally accepted diagnostic tool that is easy to use in clinical practice and does not rely on measurements available only in research settings. All groups agreed on the core components of the metabolic syndrome: obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. Their criteria are similar in many aspects, but they also reveal fundamental differences in their positioning of the predominant causes of the syndrome. This study provides a brief overview of current definitions of metabolic syndrome, with particular reference to the differences between them, and presents critical remarks on the concept of metabolic syndrome and its usefulness. It also presents epidemiological data which consider metabolic syndrome and its association with increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes.

Key words: metabolic syndrome • definitions • diagnostic criteria for its identification • epidemiology • relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870363>

Word count: 6051

Tables: 6

Figures: –

References: 52

Adres autorki: mgr Marta Pacholczyk, Zakład Biologii i Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź; e-mail: marta-mp17@o2.pl

Stosowane skróty: **AACE** – Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (American Association of Clinical Endocrinologist); **ADA** – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association); **AHA** – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **CVD** – choroby sercowo-naczyniowe (cardiovascular diseases); **EASD** – Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes); **EGIR** – Europejska Grupa Badań Insulinooporności (European Group for the Study of Insulin Resistance); **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high-density lipoproteins); **HOMA-IR** – homeostatyczny model oceny insulinooporności (homeostasis model assesment for insulin resistance); **IDF** – Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation); **IFG** – nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo (impaired fasting glucose); **IGT** – upośledzona tolerancja glukozy (impaired glucose tolerance); **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low-density lipoproteins); **MS** – zespół metaboliczny (metabolic syndrome); **NCEP-ATP III** – Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III – ATP III); **NHLBI** – Narodowy Instytut Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii (National Heart, Lung, and Blood Institute); **OGTT** – doustny test tolerancji glukozy (oral glucose tolerance test); **PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation).

WPROWADZENIE

Terminem zespół metaboliczny (**metabolic syndrome** – **MS**) określa się współwystępowanie powiązanych ze sobą czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz cukrzycy typu 2 [22, 37]. Uważa się, że najważniejszym czynnikiem etiopatologicznym zespołu metabolicznego jest insulinooporność i towarzysząca

jej kompensacyjna hiperinsulinemia, które są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Do najczęściej rozpoznawanych elementów składowych zespołu metabolicznego należy upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, otyłość brzuszna, aterogenna dyslipidemia tj. hipertrójglicerydemia i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (**high density lipoproteins** – **HDL**) oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. U pacjentów, u których stwierdza się powyższe nieprawidłowości, obserwuje się

także stan prozapalny i prozakrzepowy [13, 37]. Zespół metaboliczny ma obecnie olbrzymie znaczenie epidemiologiczne ze względu na swoje rozpowszechnienie i stale wzrastającą liczbę zachorowań oraz kliniczne, gdyż jego obecność zwiększa ryzyko wystąpienia miażdżycy i cukrzycy typu 2, a także ich następstw – zachorowań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [4,16,23,25]. Mimo znacznego postępu w diagnostyce, leczeniu i prewencji, choroby sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym pozostają główną przyczyną śmierci w populacjach zindustrializowanych [9]. Zainteresowanie badaczy przyczynami występowania tego zespołu rosło nie tylko ze względu na coraz częstsze jego występowanie, ale także z powodu pojawiających się wątpliwości diagnostycznych wynikających z istnienia kilku definicji i dowolności w doborze kryteriów jego rozpoznawania [13,27].

HISTORIA BADAŃ ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Mimo że pojęcie zespołu metabolicznego istnieje w medycynie od ponad 80 lat, to za twórcę koncepcji MS uważany jest Gerald Reaven, który wspólne występowanie takich czynników jak: insulinooporność, hiperinsulinemia, upośledzona tolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia określił jako „zespół X”. Autor ten zauważył ponadto, że insulinooporność i towarzysząca jej kompensacyjna hiperinsulinemia wraz z pojawiającą się upośledzoną tolerancją glukozy lub pełnoobjawową cukrzycą stanowią niezależne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które są również czynnikami etiologicznymi pozostałych elementów opisywanego przez siebie zespołu [40]. Publikacja Reavena w 1988 r. poprzedzona była pracami wielu badaczy, którzy dostrzegali występowanie istotnych zależności między otyłością, hiperinsulinemią, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią a przyspieszonym rozwojem miażdżycy. Często współwystępowanie takich zaburzeń metabolicznych jak otyłość brzuszna, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej (hiperglikemia), hiperurykemia, po raz pierwszy w latach dwudziestych ub.w. opisał szwedzki badacz Eskil Kylin. W 1947 r. Vague zaobserwował związek otyłości brzusznej z nieprawidłowościami metabolicznymi związanymi z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi [13]. Grupa badaczy niemieckich w latach 70 ub.w. wykazała związek zespołu metabolicznego z miażdżycą [3]. Należy zauważyć, że mimo opisywanych związków otyłości z insulinoopornością, w skład zdefiniowanego przez Reavena zespołu X nie została włączona otyłość, ponieważ badacz ten zaobserwował występowanie zespołu X u osób o prawidłowej masie ciała [40]. Na otyłość zwrócił uwagę Kaplan, który wspólne zestawienie otyłości wisceralnej, upośledzonej tolerancji glukozy, hipertrójglicerydemii oraz nadciśnienia tętniczego określił jako tzw. śmiertelny kwartet (deadly quartet) [28]. Jednak badacz ten do wymienionych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie zaliczył insulinooporności, która wg Reavena i innych badaczy odgrywa istotną rolę w patogenie zespołu metabolicznego [40,45]. Zaobserwowano, że wspólnym mechanizmem patogenetycznym cukrzycy typu 2 i miażdżycy jest insulinooporność. Na tej podstawie grupę współzależnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 określono terminem „zespół oporności na insulinę” (insulin resistance syndrome) [21,22]. Inni badacze współlistnienie metabolicznych czyn-

ników ryzyka określili mianem zespołu metabolicznego [21]. Tak więc terminy „zespół X”, „zespół oporności na insulinę” i „zespół metaboliczny” dotyczą tej samej grupy współzależnych zaburzeń metabolicznych [22]. W następnych latach pojawiło się wiele przesłanek naukowych, przemawiających za tym, że insulinooporność nie jest jedyną przyczyną pojawienia się wszystkich elementów zespołu metabolicznego [27]. W związku z tym na określenie skojarzonych czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (cardiovascular diseases – CVD) przyjęto termin „zespół metaboliczny”, ponieważ nie wskazuje on na jedyny patomechanizm współwystępujących zaburzeń metabolicznych. W kolejnych latach do zespołu metabolicznego włączono otyłość wisceralną, będącą główną przyczyną insulinooporności, a następnie do listy elementów składowych dodano także zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, hiperurykemię (wzrost stężenia kwasu moczowego) i mikroalbuminurię [34].

W 1998 r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation – WHO) przyjęła jeden z powyższych terminów „zespół metaboliczny” na określenie współwystępowania ściśle ze sobą związanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i podała jego definicję.

DEFINICJE I KRYTERIA ROZPOZNAWANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Celem rozpoznawania zespołu metabolicznego jest identyfikacja osób o zwiększonym ryzyku chorób sercowo-naczyniowych oraz objęcie tych osób właściwą opieką medyczną w celu prewencji i leczenia powikłań zespołu metabolicznego. W związku z tym w ostatnich latach opracowano kilka definicji tego zespołu. Kryteria diagnostyczne podały organizacje, takie jak WHO, Europejska Grupa Badań Insulinooporności (European Group for the Study of Insulin Resistance – EGIR), opublikowane zostały w Trzecim Raportcie Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u osób dorosłych NCEP-ATP III (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 – ATP III), propozycję przedstawiło także Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (American Association of Clinical Endocrinologist – AACE), oraz Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation – IDF). Kryteria diagnostyczne zaproponowanych definicji zespołu metabolicznego wydają się podobne, jednak przyjęte wartości progowe tzw. punkty odcięcia, wymienionych elementów składowych różnią się. Inny jest także sposób orzekania zespołu metabolicznego na podstawie przedstawionych kryteriów.

Pierwszą organizacją, która nakreśliła kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego była WHO [1]. W definicji WHO, której ostateczne brzmienie nadano w 1999 r., położono nacisk na wykrywanie insulinooporności. Jako główne kryterium wyodrębniono cechy oporności na insulinę, które wg WHO obejmują cukrzycę typu 2, podwyższone stężenie glukozy na czczo, upośledzoną tolerancję glukozy lub podwyższone stężenie insuliny. Kryteriami dodatkowymi są: nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie trójglicerydów, małe stężenie cholesterolu frakcji HDL, otyłość i mikroalbuminuria. Warunkiem rozpoznania ze-

Tabela 1. Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez WHO [1]

Warunek niezbędny do rozpoznania – 1 z następujących czynników:
Cukrzyca typu 2 stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Upośledzona tolerancja glukozy stężenie glukozy na czczo < 126 mg/dl (7 mmol/l) lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) i < 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Nieprawidłowa glikemia na czczo stężenie glukozy na czczo ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l) i < 126 mg/dl (7 mmol/l) lub glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)
Insulinooporność zużycie glukozy poniżej najniższego kwartyla właściwego dla populacji badanej w warunkach klamry euglikemiczno-hiperinsulinemicznej
oraz co najmniej 2 z wymienionych poniżej czynników:
Otyłość centralna WHR $> 0,9$ mężczyźni; $> 0,85$ kobiety i/lub BMI > 30 kg/m ²
Dyslipidemia trójglicerydy $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dl) i/lub HDL $< 0,9$ mmol/L (< 35 mg/dL) mężczyźni; $< 1,0$ mmol/L (< 39 mg/dL) kobiety
Cisnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mmHg (zweryfikowane z $\geq 160/90$ mmHg) i/lub leczone nadciśnienie tętnicze
Mikroalbuminuria (wydalanie albumin z moczem) ≥ 20 μ g/min lub stosunek stężenia albuminy do kreatyniny ≥ 30 mg/g

Tabela 2. Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez EGIR [6]

Warunek niezbędny do rozpoznania:
Insulinooporność Stężenie insuliny w osoczu krwi > 75 percentyla
oraz co najmniej 2 z wymienionych poniżej czynników:
Otyłość centralna Obwód talii ≥ 94 cm mężczyźni; ≥ 80 cm kobiety
Dyslipidemia Trójglicerydy ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L) i/lub HDL < 39 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) u kobiet i mężczyzn
Cisnienie tętnicze krwi $\geq 140/90$ mmHg i/lub leczone nadciśnienie tętnicze
Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dL ($\geq 6,1$ mmol/L) IGF lub IGT, ale nie cukrzyca

społu metabolicznego, oprócz cech insulinooporności jest stwierdzenie co najmniej dwóch z wyżej wymienionych zaburzeń (tabela 1). Zaletą definicji WHO jest uwypuklenie patogenezы zespołu metabolicznego, którą niewątpliwie jest insulinooporność. Definicja ta pozwala przede wszystkim zidentyfikować osoby szczególnie narażone na wystąpienie cukrzycy typu 2, u których jednocześnie rozwijają się czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. WHO stała na stanowisku, że każdy element składowy zespołu metabolicznego stanowi ryzyko wystąpienia CVD, oraz że wspólne występowanie tych składników powoduje większe zagrożenie dla zdrowia niż suma jego poszczególnych elementów. Z tego względu, powodem diagnozowania MS była identyfikacja osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia CVD [41]. Uważa się, że rozpoznawanie zespołu metabolicznego w badaniach rutynowych i epidemiologicznych powinno się odbywać w sposób prosty i powszechnie dostępny. W tym kontekście można wskazać wady definicji WHO, której kryteria wymagają prze-

prowadzenia specjalistycznych badań diagnostycznych, m.in. wykonania doustnego testu tolerancji glukozy (oral glucose tolerance test – OGTT) u pacjentów, u których nie stwierdzono nieprawidłowego (podwyższonego) stężenia glukozy na czczo (impaired fasting glucose – IFG). Z kolei u osób, u których nie stwierdzono upośledzonej tolerancji glukozy (impaired glucose tolerance – IGT) konieczne jest określenie oporności na insulinę, albo na podstawie pomiaru stężenia insuliny na czczo, albo testem z zastosowaniem klamry euglikemiczno-hiperinsulinemicznej lub ocenianej pośrednio za pomocą wzoru homeostatycznego modelu oceny insulinooporności (homeostasis model assesment for insuline resistance – HOMA-IR) [23]. W związku z tym stosowanie definicji WHO w codziennej praktyce klinicznej jest ograniczone.

W tym samym czasie Europejska Grupa Badań Insulinooporności (EGIR) [6, 7] przedstawiła kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego będące modyfikacją

Tabela 3. Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez NCEP-ATP III [15, 37]

Warunek niezbędny do rozpoznania – brak co najmniej 3 z 5 wymienionych poniżej czynników:
Otyłość centralna obwód talii – mężczyźni: >102 cm; kobiety: >88 cm
Stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L)
Stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: <40 mg/dL (<1,04 mmol/L); kobiety: <50 mg/dL (<1,3 mmol/L)
Ciśnienie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mmHg
Stężenie glukozy na czczo ≥ 110 mg/dL ($\geq 6,1$ mmol/L); również cukrzyca

definicji WHO. Podobnie jak WHO eksperci z EGIR uznali, że głównym czynnikiem patogenetycznym jest insulinooporność, wobec tego na określenie zespołu metabolicznego użyli terminu „zespół insulinooporności”. Rozpoznanie zespołu metabolicznego według kryteriów EGIR wymaga stwierdzenia oporności na insulinę lub hiperinsulinemii i dodatkowo co najmniej dwóch spośród wymienionych nieprawidłowości: otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie trójglicerydów lub obniżone stężenie cholesterolu HDL, hiperglikemia na czczo (tabela 2). EGIR w większym stopniu niż WHO skupiła się na otyłości brzusznej, ocenianiej na podstawie obwodu talii, zrezygnowano także z mikroalbuminurii jako kryterium mało przydatnego w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego. Są to niewątpliwie zalety kryteriów EGIR, ponieważ wiadomo, że otyłość brzuszna ze względu na zwiększoną objętość tkanki tłuszczowej trzewnej przyczynia się do wystąpienia zespołu metabolicznego [32]. Jednak ograniczenie w dalszym ciągu stanowiła konieczność oceny oporności na insulinę. Krytycznie odniesiono się także do wykluczenia z definicji osób chorych na cukrzycę, ponieważ w wielu pacjentów chorych na cukrzycę stwierdza się objawy zespołu metabolicznego [6,22].

W 2001 r. autorzy Trzeciego Raportu Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej na temat wykrywania, oceny i leczenia hipercholesterolemii u dorosłych (NCEP-ATP III), przedstawili alternatywne kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego [15, 37]. Celem opracowania kryteriów NCEP-ATP III była identyfikacja osób zagrożonych wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym oraz zapoczątkowanie postępowania prewencyjnego, w mniejszym stopniu skupiono się na cukrzycy typu 2. Należy zaznaczyć, że w przeciwieństwie do kryteriów WHO i EGIR, w kryteriach NCEP-ATP III zrezygnowano z wykazania insulinooporności. Uznano bowiem, że pomiar insulinooporności, a także mniej swoisty test tolerancji glukozy nie jest rutynowo stosowany w codziennej praktyce klinicznej. Dzięki temu definicja NCEP-ATP III jest bardziej użyteczna klinicznie i pozwala w prosty sposób zdiagnozować zespół metaboliczny. W raporcie NCEP-ATP III uznano zespół metaboliczny jako zbiór lipidowych i pozalipidowych czynników ryzyka o podłożu metabolicznym, wyrażono także stanowisko, że zespół ten jest ściśle związany z insulinoopornością. Nie sformułowano jednak wniosku o jednym czynnikiem patogenetycznym, co znajduje odzwierciedlenie w określeniu kryteriów diagnostycznych [15]. Definicja NCEP-ATP III nie wskazuje głównego kryterium rozpoznawczego, wszystkie składowe

MS są traktowane równoważnie, nie mniej jednak uznano otyłość centralną za czynnik ryzyka leżący u podstaw rozwoju zespołu metabolicznego [22]. Według kryteriów NCEP-ATP III rozpoznanie MS opiera się na stwierdzeniu przynajmniej trzech z pięciu składowych zespołu, takich jak: podwyższone stężenie glukozy na czczo (lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2), otyłość brzuszna oparta na pomiarze obwodu talii, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (tabela 3).

W definicji NCEP-ATP III nie ma insulinooporności, jednak podkreśla się znaczenie otyłości centralnej, która jest ściśle skorelowana z opornością na insulinę. Eksperci ATP III w definicji zespołu metabolicznego do oceny otyłości centralnej użyli pomiaru obwodu talii, uważając że jest on lepszym wskaźnikiem ilości tkanki tłuszczowej zgromadzonej brzusznie niż wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI). Niektórzy badacze uważają jednak, że obwód talii ściśle koreluje ze wskaźnikiem BMI, metoda określenia jest bardziej powtarzalną i efektywną metodą służącą temu celowi [27, 33]. Wartości progowe otyłości centralnej użyte w definicji NCEP-ATP III zaczerpnięto z wytycznych Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute of Health) dotyczących identyfikacji, oceny i leczenia otyłości, które mieszczą się w górnym kwartyle wartości dla populacji USA. Stwierdzenie otyłości centralnej na podstawie tych wartości progowych (zob. tabela 3), nie jest warunkiem koniecznym do rozpoznania MS. U niektórych osób i grup etnicznych, (np. Azjaci, szczególnie mieszkańcy Azji Południowej), stwierdza się cechy MS, mimo że obwód talii nie przekracza wartości progowych podanych w definicji NCEP-ATP III. Nie uwzględnienie różnic rasowych i etnicznych w ocenie otyłości brzusznej stanowi niewątpliwą wadę definicji NCEP-ATP III [22]. Twórca pojęcia „zespół X” G. Reaven uważa, że włączenie otyłości oceniane na podstawie obwodu talii do kryteriów diagnostycznych MS wydaje się bezzasadne, ponieważ w przeciwieństwie do innych kryteriów, otyłość centralna nie jest wynikiem insulinooporności, natomiast wywiera szkodliwy wpływ na gospodarkę węglowodanową zależną od insuliny, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo rozwoju zaburzeń związanych z insulinoopornością [23]. Istnieją prace, których wyniki wskazują, że otyłość centralna jest głównym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [7,16,29,31]. Z opublikowanych wyników prospektywnego badania The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) wynika, że najbardziej istotnym czynnikiem zespołu metabolicz-

Tabela 4. Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez AACE [14]

Warunek niezbędny do rozpoznania:
IGT lub IGF
oraz jakiegokolwiek z poniżej wymienionych czynników:
Nadwaga lub otyłość: BMI ≥ 25 kg/m ²
Dyslipidemia stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L) i/lub stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: < 40 mg/dL ($< 1,04$ mmol/L); kobiety: < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L)
Ciężenie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mmHg
IGT lub IGF, ale nie cukrzyca
Inne czynniki ryzyka: dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, zespół policystycznych jajników, siedzący tryb życia, podeszły wiek, przynależność do grupy etnicznej o wysokim ryzyku zachorowania na cukrzycę typu 2

nego jest obwód talii (> 88 cm u kobiet i > 102 cm u mężczyzn), zwiększający prawie 2-krotnie ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego (względne ryzyko – OR 1,7/11 cm; 95% PU 1,3–2,0) [7]. Stosowanie kryteriów NCEP-ATP III umożliwia szybką i łatwą diagnostykę MS. Jednak rezygnacja z oceny oporności na insulinę jest uważana za wadę tej definicji. Zdaniem niektórych badaczy, w tym i Reavena, zespół metaboliczny określany przez kryteria NCEP-ATP III, nie jest równoznaczny z zespołem oporności na insulinę [33,42]. Zdaniem wielu badaczy insulinooporność jest wyrazem stanu przedcukrzycowego, jest także głównym czynnikiem patogenetycznym cukrzycy, decydującym o jej przebiegu. Odgrywa ona także istotną rolę w patogenezie chorób układu krążenia, oprócz takich czynników jak hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, upośledzenie funkcji śródbłonna, czy zwiększona krzepliwość. Wpływa ponadto na inicjację i dalszy rozwój powikłań cukrzycy o charakterze makroangiopatii [13].

Kolejną próbę przedstawienia kryteriów diagnostycznych podjęto w 2003 r. Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (AACE) [14]. Opracowano definicję, która miała na celu ponowne uwypuklenie insulinooporności jako głównego czynnika patogenetycznego, podobnie jak w definicji EGIR [6] użyto terminu „zespół oporności na insulinę”. Eksperti AACE uznali, że ich kryteria nie dotyczą osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Kryteria te są swego rodzaju wypadkową kryteriów opracowanych przez NCEP-ATP III i WHO. Głównymi kryteriami rozpoznawczymi są: upośledzona tolerancja glukozy, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze i otyłość (tabela 4). W zaleceniach diagnostycznych AACE nie sprecyzowano liczby kryteriów wymaganych do rozpoznania zespołu metabolicznego, diagnoza jest pozostawiona ocenie klinicznej. Definicję zespołu insulinooporności wg AACE, uzupełniają dodatkowe czynniki ryzyka zespołu metabolicznego, niektóre z nich, takie jak brak aktywności fizycznej są trudne do oceny ilościowej, zależą jedynie od oceny indywidualnej. Zalecenia diagnostyczne AACE nie są szeroko stosowane z powodu braku precyzyjnie określonych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego.

Przedstawione wyżej kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego nie opracowano na podstawie prospektywnych obserwacji klinicznych, nie są też wynikiem badań eksperymentalnych, ustalono je arbitralnie i są odzwierciedleniem przemyśleń międzynarodowych grup ekspertów [41,43]. Należy zwrócić uwagę, że trzy główne definicje zespołu metabolicznego, tj. WHO, EGIR i NCEP-ATP III identyfikują nie do końca te same subpopulacje osób z grupy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Porównania częstości występowania MS z zastosowaniem kryteriów diagnostycznych WHO, EGIR i NCEP-ATP III w grupie liczącej ponad 4000 mężczyzn i prawie 5000 kobiet dokonał Qiao i wsp. [39]. Stwierdzono, że częstość występowania zespołu metabolicznego różniła się w zależności od zastosowanej definicji i wynosiła 16,5–24,7% wśród mężczyzn oraz 15,2–20,9% wśród kobiet. W grupie tej jedynie 31% mężczyzn i 34% spełniało kryteria zespołu metabolicznego uwzględnionych we wszystkich trzech definicjach. Pracę zakończono wnioskiem, że zgodność między kryteriami diagnostycznymi jest niewielka, istnieje więc potrzeba opracowania uniwersalnej definicji zespołu metabolicznego. Również autorzy porównujący częstość występowania zespołu metabolicznego na podstawie dwóch definicji WHO i NCEP-ATP III [17] wnioskują o konieczności sformułowania jednolitych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego. Precyzyjna i jednoznaczna definicja w zamyśle ekspertów powinna być także uzupełniona o wytyczne dotyczące postępowania z chorymi z rozpoznaniem zespołem metabolicznym [27]. Stanowisko to przyczyniło się do podjęcia próby opracowania jednolitych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego, które stanowiłyby użyteczne narzędzie badawcze, np. w badaniach epidemiologicznych oraz byłyby proste w zastosowaniu w codziennej praktyce klinicznej [2].

W 2005 r. grupa ekspertów z Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) podała kryteria diagnostyczne rozpoznawania zespołu metabolicznego, które stanowią kolejną modyfikację kryteriów NCEP-ATP III [2]. Według IDF, warunkiem niezbędnym do rozpoznania zespołu metabolicznego jest otyłość centralna. Należy zauważyć, że podobnie jak w definicji NCEP-ATP III, wśród kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez IDF nie ma insulinooporności, która jest trudna do wykazania w codziennej

Tabela 5. Definicja zespołu metabolicznego opracowana przez IDF [2]

Warunek niezbędny do rozpoznania:
Otyłość centralna obwód talii – mężczyźni: >94 cm; kobiety: >80 cm w populacji europejskiej; i wartości swoiste dla innych grup etnicznych. Jeżeli BMI wynosi >30 kg/m ² , pomiar obwodu talii nie jest konieczny do orzeczenia otyłości centralnej
co najmniej 2 z 4 wymienionych poniżej czynników:
Stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L) lub leczenie hipertrójglicydemii
Stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: <40 mg/dL (<1,03 mmol/L); kobiety: <50 mg/dL (<1,29 mmol/L) lub leczenie niskiego stężenia HDL-C
Ciśnienie tętnicze krwi: skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg, lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego
Stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L); lub wcześniej rozpoznana cukrzyca. Jeżeli stężenie glukozy na czczo ma wartość wyższą niż podana powyżej, wymagane jest przeprowadzenie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT), który nie jest niezbędny do orzeczenia zespołu metabolicznego

praktyce lekarskiej. Autorzy definicji uznali, że uwzględniona w kryteriach diagnostycznych otyłość centralna jest na tyle ściśle związana z insulinopornością, że jeżeli zostanie rozpoznana, to laboratoryjna ocena cech oporności na insulinę nie jest konieczna. O rezygnacji z pomiaru insulinoporności zdecydowały także względy praktyczne. Według definicji IDF rozpoznawanie zespołu metabolicznego opiera się na stwierdzeniu otyłości brzusznej i dodatkowo 2 spośród 4 składowych określanych podobnie jak we wcześniejszych kryteriach NCEP-ATP III (tabela 5). Wprowadzone zmiany w stosunku do poprzedniej definicji dotyczą przede wszystkim otyłości wisceralnej, w ocenie której kryteria IDF uwzględniają różnice rasowe i etniczne. Zróżnicowane kryteria oceny otyłości brzusznej dla Europejczyków wynoszą ≥ 94 cm dla mężczyzn i ≥ 80 cm dla kobiet, natomiast w populacji azjatyckiej z wyjątkiem Japończyków otyłość centralną stwierdza się jeżeli obwód talii wynosi ≥ 90 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet. Należy zaznaczyć, że otyłość brzuszna, rozpoznawana według różnych wartości granicznych w zależności od grupy etnicznej w dalszym ciągu uniemożliwia opracowanie jednolitej ogólnowświatowej definicji [2]. Warto również zauważyć, że zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (American Diabetes Association – ADA) i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (American Heart Association – AHA) we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI), w definicji IDF została obniżona dolna granica nieprawidłowego stężenia glukozy na czczo ze 110 do 100 mg/dl [5,22]. Zaletą definicji IDF jest jej prostota. Wprowadzone zmiany miały na celu ułatwienie diagnostyki MS i identyfikacji osób o zwiększonym ryzyku rozwoju chorób serca i naczyń oraz cukrzycy typu 2, które wymagają natychmiastowej zmiany stylu życia i ewentualnej terapii farmakologicznej. Definicja WHO i EGIR dobrze służy celom badań naukowych, określanie zespołu metabolicznego na podstawie definicji NCEP-ATP III i ACE sprawdziła się w badaniach epidemiologicznych, natomiast nowa definicja IDF doskonale wypełnia potrzeby badawcze, a jednocześnie stanowi przystępne narzędzie diagnostyczne. Definicja IDF podkreśla znaczenie otyłości brzusznej jako głównego elementu zespołu metabolicznego. Istnieją przekonywujące dane pochodzące z badań epi-

demiologicznych i klinicznych, które potwierdzają słuszność tego założenia. Wykazano związek między otyłością brzuszną a innymi składowymi zespołu metabolicznego: aterogenną dyslipidemią, insulinopornością, hiperglikemią i podwyższonym ciśnieniem krwi. Przemawia to za udziałem otyłości brzusznej w patogenezie zespołu metabolicznego. Eksperci IDF przedstawili listę dodatkowych kryteriów, tzw. „platynowy standard”, związanych z zespołem metabolicznym, niektóre z nich to: stężenie leptyny i adiponektyny w osoczu krwi, stężenie apolipoproteiny B, małych gęstych LDL (low-density lipoproteins – LDL), podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein – CRP), cytokin prozapalnych, stężenie czynników układu krzepnięcia i fibrynolizy, np. inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plazminogen activator inhibitor 1 – PAI-1). Oznaczenie kryteriów dodatkowych, powinno – zdaniem autorów definicji IDF – być uwzględniane w badaniach epidemiologicznych i naukowych nad zespołem metabolicznym w celu weryfikacji ich wartości predykcyjnej dla chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Parametry te mogą także stanowić punkt odniesienia do dalszych modyfikacji definicji zespołu metabolicznego i dostosowania jej kryteriów do różnych grup etnicznych [2]. W definicji IDF kontrowersje budzi przyjęcie założenia, że zespół metaboliczny może występować jedynie u osób z otyłością brzuszną, możliwość występowania zespołu metabolicznego u osób bez otyłości dopuszcza natomiast definicja NCEP-ATP III.

W 2005 r. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne – AHA i Narodowy Instytut Kardiologii, Pulmonologii i Hematologii – NHLBI, uwzględniając powyższy głos krytyczny, przedstawiły nieznacznie zmodyfikowaną wersję kryteriów NCEP-ATP III (tabela 6).

Obie organizacje decyzję swoją oparły na stwierdzeniu, że kryteria NCEP – ATP III są łatwe do stosowania w praktyce klinicznej i nie kładą nacisku na jeden czynnik patogenniczny zespołu metabolicznego. Podkreślono, że u niektórych pacjentów stwierdza się cechy insulinoporności i zespołu metabolicznego przy niewielkim wzroście obwodu talii, tj. między 94 a 101 u mężczyzn i między 80 a 87 cm u kobiet, a więc osoby takie mogą nie spełnić kryte-

Tabela 6. Zmodyfikowane kryteria NCEP-ATP III zespołu metabolicznego według ANA/NHLBI [22]

Warunek niezbędny do rozpoznania – brak co najmniej 3 z 5 wymienionych poniżej czynników:
Otyłość centralna obwód talii – mężczyźni: ≥ 102 cm; kobiety: ≥ 88 cm
Stężenie trójglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/L) lub leczenie hipertrójglicydemii
Stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L); kobiety: < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) lub leczenie obniżonego stężenia cholesterolu HDL
Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi: skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie hipotensyjne pacjentów chorych z nadciśnieniem tętniczym
Stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,9$ mmol/L) lub stosowanie leków obniżających stężenie glukozy

riów IDF. Uwzględniono jednak zalecenia IDF dotyczące różnic etnicznych i w uaktualnionej wersji definicji NCEP-ATP III wyodrębniono kryteria otyłości brzusznej dla Amerykanów pochodzenia azjatyckiego, a także dla osób z predyspozycją do rozwoju insulinooporności. Jako granicę nieprawidłowej glikemii na czczo przyjęto, podobnie jak w kryteriach IDF wartość 100 mg/dl, zalecaną przez ADA. Zarówno ADA, jak i NHLBI w swym stanowisku podkreśliły znaczenie zespołu metabolicznego jako groźnego czynnika ryzyka chorób serca i naczyń oraz cukrzycy typu 2. Stwierdzono, że osoby leczone z powodu dyslipidemii, hiperglikemii lub nadciśnienia tętniczego również spełniają kryteria NCEP – ATP III [22]. W związku z tym, że w ostatnim czasie pojawiło się wiele definicji zespołu metabolicznego, przeprowadzono kilka naukowych dyskusji o dużym znaczeniu praktycznym na temat zespołu metabolicznego, zwrócono uwagę na niepełną wiedzę na temat jego patofizjologii i przyczynach występowania [2,13,27]. Jednocześnie ze względu na niesprecyzowane kryteria diagnostyczne w ostatnim czasie podważa się przydatność kliniczną rozpoznawania zespołu metabolicznego [41,43]. W opublikowanym niedawno artykule Kahn i wsp. [27] przedstawili wnioski z przeprowadzonych dyskusji naukowych, które w dużej mierze są odzwierciedleniem wspólnego stanowiska Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (European Association for the Study of Diabetes – EASD). U źródła obowiązujących definicji leży założenie, że każdy z elementów zespołu metabolicznego wiąże się z insulinoopornością będącą wspólnym czynnikiem etiopatogenetycznym. Uważa się m.in., że kryteria stosowane przez NCEP-ATP III nie pozwalają na wytypowanie osób z insulinoopornością, ponieważ nie wymagają pomiaru wrażliwości na insulinę, przez co nie identyfikują wielu osób z ryzykiem rozwoju cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego [33]. W tym miejscu należy podkreślić, że uwzględniona w obowiązujących definicjach otyłość centralna wyrażona pomiarem obwodu talii, jest przyczyną, a nie konsekwencją insulinooporności. Ponadto trzeba mieć na względzie to, że u części osób otyłych nie stwierdza się insulinooporności, a obniżenie masy ciała u tych osób nie prowadzi do uzyskania widocznych korzyści klinicznych [27,43]. Uważa się, że niektóre obowiązujące kryteria diagnostyczne są niejednoznaczne. Istniejące definicje zespołu metabolicznego nie precyzują czy dla określenia kryterium nadciśnienia tętniczego należy stwierdzić przekroczenie podanej wartości granicznej dla

ciśnienia skurczowego i jednocześnie rozkurczowego, czy też nadciśnienie tętnicze ma być rozpoznawane na podstawie przekroczenia wskazanej wartości ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego [27]. W definicjach nie określa się czy pacjenci z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, którzy są normotensyjni, spełniają kryteria definicji zespołu metabolicznego. Niejednoznaczność dotyczy także przeprowadzania pomiaru otyłości brzusznej. Najczęściej stosowana definicja NCEP-ATP III podkreśla znaczenie obwodu talii w ocenie tkanki tłuszczowej, wskazując, że jest on lepszym od wskaźnika masy ciała (BMI) miernikiem otyłości centralnej. Na podstawie dostępnych w literaturze badań poszukujących miarodajnej metody oceniającej stopień otyłości brzusznej można wnioskować, że obwód talii ściśle koreluje ze wskaźnikiem BMI, a określenie wskaźnika masy ciała jest bardziej powtarzalną i efektywną metodą służącą temu celowi [27,33,43]. Wykazano bowiem, że 4 najczęściej stosowane metody pomiaru obwodu talii prowadzą do uzyskania całkiem różnych wartości [49]. Dyskutuje się także o tym, że rozpoznawanie zespołu metabolicznego w praktyce klinicznej nie rozróżnia tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej, które może być dokonane jedynie z zastosowaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego [13]. Wątpliwości budzą także różnice w kryteriach oceny insulinooporności w obowiązujących definicjach [27]. Na przykład insulinooporność mierzona metodą klamry metabolicznej jest podstawowym kryterium wg definicji WHO, natomiast w pozostałych definicjach w ogóle nie została uwzględniona. W kryteriach NCEP-ATP III wystarczające jest stwierdzenie podwyższonego stężenia glukozy na czczo, WHO akceptuje każde zaburzenie związane z insulinoopornością, natomiast IDF jako kryterium wymienia stężenie glukozy na czczo powyżej 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub uprzednio rozpoznaną cukrzycę. Poza tym, należy uwzględnić to, że bardzo często pomiar stężenia insuliny w celu określenia hiperinsulinemii, insulinooporności może być obarczony błędem diagnostycznym, m.in. z powodu stosowania różnych metod w poszczególnych laboratoriach. Różnice te są znaczne, a wynika to z tego, że pomiar stężenia insuliny nie jest wystandaryzowany [27]. Wprowadzone przez ADA pojęcie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) jest jednym z kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego. Kwestionuje się jednak użyteczność oznaczania IFG do identyfikacji osób z insulinoopornością, zagrożonych wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2 [43]. Wykazano bowiem, że test IFG, mimo du-

żej swoistości wynoszącej 97%, charakteryzuje się bardzo małą, zaledwie 10% czułością. Czułość identyfikacji osób z insulinopornością wzrasta trzykrotnie, w wyniku zastosowania doustnego testu tolerancji glukozy w celu wykrycia upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) [48]. Do definicji zespołu metabolicznego włącza się także czynniki ryzyka, które cechuje słaby związek z insulinopornością lub hiperinsulinemią, takie jak np. ciśnienie tętnicze. Zaliczenie nadciśnienia tętniczego do kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego wynika prawdopodobnie z tego, że u około 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się insulinoporność i jednocześnie są to pacjenci najbardziej zagrożeni wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych [43,46]. Na podstawie dostępnych wyników badań uważa się, że ryzyko CVD związane z nadciśnieniem tętniczym krwi jest znacznie wyższe, kiedy zaburzeniom hemodynamicznym towarzyszy insulinoporność. Zatem, z klinicznego punktu widzenia, ważniejsze jest skoncentrowanie się na tym czy nadciśnienie tętnicze współistnieje z insulinopornością, a także dyslipidemią, niż odpowiedź na pytanie czy dany pacjent spełnia kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego [26,43]. Ponadto w obowiązujących definicjach ignoruje się inne czynniki bezpośrednio związane z insulinopornością (np. stężenie czynnika martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor – TNF α) i innych cytokin prozapalnych, czy małe stężenie adiponektyny) [27]. Pominięto także niektóre parametry aterogennej dyslipidemii, będącej także wynikiem insulinoporności (stężenie małych gęstych LDL, stężenie lipoprotein resztkowych bogatych w trójglicerydy), które istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia chorób serca i naczyń [43]. Powyższe czynniki uwzględnia dopiero zestaw dodatkowych kryteriów diagnostycznych przedstawionych przez autorów definicji IDF [2].

Mając na uwadze powyższe wątpliwości wokół zespołu metabolicznego zebrane i opublikowane przez Kahna i wsp. [27], można stwierdzić, że medyczna wartość diagnozy zespołu metabolicznego jest wątpliwa. Rodzi się pytanie czy pacjent z rozpoznanym zespołem metabolicznym według kryteriów IDF (obwód talii: 94 cm, stężenie glukozy: 103 mg/dl i trójglicerydów: 155 mg/dl), jest w większym stopniu zagrożony wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych, niż inny pacjent (obwód talii: 93 cm, stężenie glukozy: 203 mg/dl, trójglicerydów: 193 mg/dl), który według kryteriów IDF nie kwalifikuje się do takiej diagnozy? Postawić należy także pytanie czy użyteczne klinicznie jest orzekanie MS u pacjentów z cukrzycą typu 2 [41]. Występowanie zespołu metabolicznego wśród chorych na cukrzycę typu 2 jest częste i wynosi około 75%, a obecność cukrzycy i tylko jednego elementu składowego zespołu metabolicznego 2-krotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z pacjentami z jedynie rozpoznaną cukrzycą. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę z zespołem metabolicznym nie wydaje się większe niż suma ryzyka związanego z jego poszczególnymi elementami [11]. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA) i Europejskie Towarzystwo Badań Cukrzycy (EASD) poddały w wątpliwość zasadność rozpoznawania zespołu metabolicznego u pacjentów z cukrzycą lub chorobami sercowo-naczyniowymi. Obie organizacje stoją na stanowisku, że należy unikać etykietowania pacjentów diagnozą zespołu metabolicznego, a stwierdzenie jakiegokolwiek czynnika ryzyka wystąpienia chorób ser-

cowo-naczyniowych powinno skłaniać do poszukiwania innych możliwych czynników ryzyka [27].

Trzeba jednak pamiętać, że nie są znane dokładne przyczyny występowania zespołu metabolicznego, nie do końca poznano mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw jego rozwoju, niepełna jest także wiedza o możliwych powikłaniach tego zespołu. Nie ma zatem podstaw, aby zrezygnować z identyfikacji osób z zespołem metabolicznym [42].

EPIDEMIOLOGIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO I ZWIĄZEK Z RYZYKIEM WYSTĄPIENIA CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO I CUKRZYCY TYPU 2

Zespół metaboliczny stanowi jedną z najpoważniejszych przyczyn chorób serca i naczyń oraz cukrzycy typu 2. Szacuje się, że obecność zespołu metabolicznego dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i aż pięciokrotnie podnosi ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [20]. Poznanie częstości występowania zespołu metabolicznego ma zatem istotne znaczenie kliniczne.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na znaczne rozpowszechnienie występowania zespołu metabolicznego zarówno w USA [18,36], jak i w Europie [7,8,44], w tym również w Polsce [51,52]. Ocenia się, że wśród dorosłych mieszkańców krajów rozwiniętych 20–25% osób w średnim wieku spełnia kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego [18,47]. Współistnienie odmiennych definicji i kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego utrudnia badania jego epidemiologii i porównywanie częstości występowania w poszczególnych krajach [17,39]. Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych przez Forda i wsp. [17], którzy częstość występowania zespołu metabolicznego oceniali w oparciu o definicję WHO i NCEP-ATP III wynika, że ocena rozpowszechnienia zespołu metabolicznego jest zależna od przyjętych kryteriów diagnostycznych. Mimo że częstości występowania zespołu metabolicznego rozpoznawanego na podstawie dwóch różnych definicji są zbliżone, odmiennie wyniki w ocenie częstości uzyskano szczególnie wśród mężczyzn po 40 roku życia, a także wśród różnych grup etnicznych, gdzie różnice te wzrastają wraz z wiekiem. Rok wcześniej ta sama grupa badawcza opublikowała wyniki badań częstości występowania zespołu metabolicznego w USA, którą oceniano na podstawie definicji NCEP – ATP III. Autorzy zanalizowali dane badania NHANES III (The Third Health and Nutrition Examination Survey) przeprowadzonego w latach 1988–1994 w grupie 8814 kobiet i mężczyzn w wieku powyżej 20 lat. Oszacowano, że zespół metaboliczny występuje u około 24% dorosłych mieszkańców USA. Autorzy oceniali także wpływ wieku i płci na występowanie zespołu metabolicznego. Wykazano, że częstość występowania zespołu metabolicznego wzrasta wraz z wiekiem. W grupie wiekowej 20–29 lat zespół metaboliczny stwierdzono u niespełna 7% osób, podczas gdy w grupie powyżej 60 roku życia częstość ta wzrosła powyżej 40%. Częstość występowania zespołu metabolicznego była podobna u obu płci. Badania epidemiologiczne wykazały także rasowe i etniczne różnice częstości występowania zespołu metabolicznego, a także czynników jego ryzyka [18]. Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego szacowano także w innych badaniach amerykańskich: FOS (Framingham

Offspring Study) i SAHS (San Antonio Heart Study), które objęły prawie 6 tysięcy osób rasy białej w wieku 30–79 lat. W badaniach tych stosując kryteria diagnostyczne WHO i NCEP-ATP III stwierdzono następującą częstość występowania zespołu metabolicznego: FOS – 24% wg obydwu definicji; SAHS – 23 i 21% wśród osób rasy białej odpowiednio wg WHO i NCEP-ATP III oraz 31 i 30% wśród Amerykanów pochodzenia meksykańskiego odpowiednio wg WHO i NCEP-ATP III. Różnice uwzględniające płeć zaobserwowano jedynie w populacji Amerykanów pochodzenia meksykańskiego, u których zespół metaboliczny występował częściej u kobiet niż u mężczyzn [36]. Również bardzo częste występowanie zespołu metabolicznego obserwuje się w niektórych krajach europejskich. Europejska Grupa ds. Badania Insulinooporności (EGIR), na podstawie kryteriów WHO, w kilku populacjach różnych krajów Europy oceniła występowanie tego zespołu u osób w wieku 40–55 lat na 7–36% u mężczyzn i 5–22% u kobiet [7]. Znane są także wyniki badań epidemiologicznych w poszczególnych krajach europejskich. W badaniu WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), oceniano częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji mężczyzn w Szkocji [44]. Autorzy w swojej pracy przyjęli kryteria NCEP-ATP III, z tym że zamiast obwodu talii >102 cm, otyłość stwierdzano na podstawie wskaźnika masy ciała – BMI >28,2 kg/m². Na tej podstawie stwierdzono, że zespół metaboliczny występował u około 26% spośród 6,5 tysiąca badanych. Badanie DESIR dostarczyło danych dotyczących częstości występowania zespołu metabolicznego we Francji. Zaobserwowano, że zespół metaboliczny występuje u 16,3% mężczyzn i 11,4% kobiet. Natomiast w grupie wiekowej 60–64 lata zespół ten występował znacznie częściej, odpowiednio 33,8 i 25,8% [8]. Dane o rozpowszechnieniu zespołu metabolicznego w Polsce uzyskano dzięki badaniu NATPOL PLUS [52] oraz WOBASZ [51]. W obydwu badaniach częstość występowania zespołu metabolicznego oceniano kryteriami NCEP-ATP III z 2001 r. [37] oraz ich najnowszej wersji z 2005 r. [22]. Badanie reprezentatywnej próby mieszkańców Polski w programie WOBASZ objęło 6114 mężczyzn i 6894 kobiet w wieku 20–74 lata. Na podstawie uzyskanych danych można stwierdzić, że zespół metaboliczny występuje średnio u co piątej osoby dorosłej, co stanowi prawie 6 mln mieszkańców Polski. Zespół metaboliczny według kryteriów NCEP-ATP III rozpoznano u 19,5% mężczyzn i u 18,6% kobiet, natomiast po obniżeniu wartości granicznej hiperglikemii na czczo do wartości ≥ 100 mg/dl i uwzględnieniu osób otrzymujących leki z powodu nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i hiperglikemii, kryteria zespołu metabolicznego spełniało 23% mężczyzn i 20% kobiet [51]. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu NATPOL PLUS, w którym częstość występowania zespołu metabolicznego oceniana w grupie liczącej 2329 kobiet i mężczyzn w wieku ≥ 18 lat na podstawie kryteriów NCEP-ATP III wynosi 20% [52]. Autorzy licznych prac badawczych udowodnili wyraźny wpływ wieku na częstość występowania zespołu metabolicznego [18,51]. W Polsce także zaobserwowano, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wyraźnie rośnie wraz z wiekiem, a trend ten jest bardziej widoczny w grupie kobiet. W badaniu WOBASZ zanotowano prawie 12-krotny wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego wraz z wiekiem wśród kobiet. Analiza występowania poszczególnych objawów zespołu wykazała największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego [51]. Podobne

dane uzyskano we Francji [8], natomiast u osób z zespołem metabolicznym w USA najczęściej stwierdzanym zaburzeniem była otyłość [18].

Częstość występowania zespołu metabolicznego stale wzrasta. Z analizy NHANES III przeprowadzonej w latach 1999–2000 wynika, że zespołem metabolicznym jest dotkniętych 27% dorosłych mieszkańców USA, natomiast po uwzględnieniu zaleceń ADA i AHA/NHLBI zawartych w zmodyfikowanej definicji NCEP-ATP III odnośnie nowego kryterium nieprawidłowej glikemii na czczo ≥ 100 mg/dl wykazano, że rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wynosi 32%. Na podstawie wyników tego badania szacuje się, że liczba osób z zespołem metabolicznym w Stanach Zjednoczonych wynosi 64 mln i ciągle zwiększa się, co jak udowodniono wiąże się ze wzrostem otyłości [19]. Również na podstawie wieloletniej obserwacji populacji polskiej objętej międzynarodowym badaniem Pol-MONICA można powiedzieć, że częstość występowania zespołu metabolicznego zwiększa się. W 2001 r. zespół metaboliczny stwierdzono u około 20% mieszkańców Warszawy, odsetek ten zwiększył się znacznie w stosunku do 1988 r., w którym zanotowano 2-krotnie mniejszą częstość zespołu metabolicznego u mężczyzn i 3-krotnie mniejszą u kobiet [10]. U dzieci i młodzieży zespół metaboliczny rozpoznaje się rzadziej niż u dorosłych, brak jest jednak jednolitych kryteriów diagnostycznych do oceny występowania tego zespołu w przedziale wiekowym 4–20 lat. Weiss i wsp. [50] wykazali, że w tej grupie wiekowej rozpowszechnienie zespołu jest skorelowane z otyłością i wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała. Do oszacowania częstości zespołu metabolicznego zastosowano zmodyfikowane kryteria WHO i NCEP-ATP III. Oszacowano, że wśród dzieci z umiarkowaną otyłością (skala BMI – 2,0–2,5) częstość występowania zespołu metabolicznego wynosi 38,7%, i zwiększa się do 49,7% u dzieci z otyłością olbrzymią (skala BMI >2,5). Wykazano także, że istotnym mechanizmem patogenetycznym w rozwoju tego zespołu, podobnie jak u osób dorosłych jest insulinooporność. Autorzy pracy wnioskują, że wobec gwałtownie wzrastającej liczby dzieci otyłych, konieczne jest zdefiniowanie jednolitych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego w tej grupie wiekowej.

Istnieją przekonujące dowody naukowe, pochodzące z badań epidemiologicznych, które wskazują, że zespół metaboliczny stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2, a także zwiększa śmiertelność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych [16,25,30]. Zgony sercowo-naczyniowe występują u chorych z zespołem metabolicznym 3,5–5,5-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [25,30]. Najcenniejszych informacji na temat ryzyka związanego z zespołem metabolicznym dostarczają długotrwałe badania prospektywne odpowiednio licznych i właściwie dobranych grup populacyjnych. Na uwagę pod tym względem zasługuje badanie przeprowadzone przez Lakka i wsp. [30], w którym obserwacji trwającej średnio 11 lat poddano 1209 zdrowych mężczyzn w wieku 42–60 lat. W tym czasie stwierdzono, że u osób z zespołem metabolicznym, rozpoznawanym na podstawie kryteriów NCEP-ATP III i WHO, zgony z powodu choroby wieńcowej i z przyczyn sercowo-naczyniowych występowały ponad 3-krotnie częściej, niż u osób zdrowych, natomiast śmiertelność ogólna wzrosła 2-krotnie wśród osób z zespołem metabolicznym. W badaniu Botnia Study pod-

czas 7-letniej obserwacji 4,5 tys. osób w wieku 35–70 lat wykazano, że zespół metaboliczny trzykrotnie zwiększał ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu [25]. Obecność zespołu metabolicznego w jeszcze większym stopniu przyczyniła się do wzrostu częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (12 vs. 2,2%). Z kolei w badaniu obejmującym ponad 10 tysięcy osób z bazy danych NHANES III, wśród których oceniano częstość występowania zespołu metabolicznego, wykazano silny związek między zespołem metabolicznym a zawałem mięśnia sercowego i/lub udarem [38]. Wyniki wykazały, że wśród osób z zespołem metabolicznym zawał serca i udar mózgu występują 2-krotnie częściej w porównaniu z osobami bez tego zespołu. Rezultaty tego badania wskazują, że poszczególne elementy zespołu metabolicznego, takie jak insulinooporność, małe stężenie cholesterolu HDL, nadciśnienie tętnicze i hipertrójglicerydemia należą do samodzielnych czynników ryzyka. W cytowanym wyżej badaniu szkockim WOSCOPS przeprowadzonym u mężczyzn z dyslipidemią, oprócz częstości występowania zespołu metabolicznego oceniano ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i cukrzycy. Na podstawie wyników uzyskanych podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono, że obecność zespołu metabolicznego rozpoznawana na podstawie zmodyfikowanych kryteriów NCEP-ATP III (BMI zamiast obwodu talii), zwiększa prawie 2-krotnie ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i ponad 3-krotnie ryzyko wystąpienia cukrzycy. Natomiast w grupie mężczyzn spełniających 4 lub 5 kryteriów zespołu metabolicznego ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej i cukrzycy wzrasta i jest 3,7 razy większe dla CHD i aż 24,5 razy większe dla cukrzycy, w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami [44]. Podobne wyniki uzyskali badacze amerykańscy, którzy w oparciu o badania NHANES II oceniali wpływ zespołu metabolicznego na śmiertelność z powodu choroby wieńcowej i innych chorób sercowo-naczyniowych. Wśród kobiet i mężczyzn z zespołem metabolicznym zaobserwowano 2-krotnie większą śmiertelność z powodu choroby wieńcowej i innych chorób sercowo-naczyniowych. Zwiększone ryzyko dotyczyło także osób, u których rozpoznano 1 lub 2 elementy składowe zespołu metabolicznego [35]. W innym badaniu amerykańskim [4] oceniano częstość występowania choroby wieńcowej (CHD) u osób po 50 r.ż. z zespołem metabolicznym ocenianym na podstawie kryteriów NCEP-ATP III z rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy. Wykazano bardzo częste występowanie zespołu metabolicznego w tej grupie wiekowej, która wynosiła 44%. Choroba wieńcowa serca występowała z częstością 8,7% u osób bez zespołu metabolicznego i bez cukrzycy. Nie zanotowano wzrostu częstości CHD u osób z cukrzycą (7,5%). Wzrost częstości CHD zaobserwowano u osób z zespołem metabolicznym oraz z zespołem metabolicznym i cukrzycą, częstość ta wynosi-

ła odpowiednio 13,9 i 19,2%. W tej samej pracy wykazano, że częstość występowania zespołu metabolicznego u osób po 50 roku życia zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się stopnia tolerancji glukozy (wzrostem insulinooporności), u osób z prawidłową glikemią na czczo częstość ta wynosi 26% i rośnie do 86% u chorych na cukrzycę [4]. W pięcioletniej prospektywnej obserwacji 822 pacjentów w badaniu IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), zespół metaboliczny oceniany według różnych definicji stanowił czynnik rokowniczy cukrzycy typu 2 w stopniu porównywalnym do upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) [24]. Klein i wsp. [29] zaobserwowali, że u osób z zespołem metabolicznym ryzyko chorób układu krążenia i cukrzycy zwiększało się proporcjonalnie do liczby składowych zespołu metabolicznego. Choroby sercowo-naczyniowe i cukrzyca typu 2 występowała odpowiednio u 2,5 i 1,1% osób, u których stwierdzono jeden element zespołu metabolicznego, częstość ta wynosiła 15 i 18% w grupie pacjentów spełniających 4 lub więcej kryteriów tego zespołu. Metaanaliza przeprowadzona przez Forda i wsp. [16] na podstawie wyników prospektywnych badań epidemiologicznych, których wyniki opublikowano między rokiem 1998 a 2004 wykazały, że obecność zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko śmierci z przyczyn ogólnych o 6–7%. Natomiast prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w wyniku powikłań cukrzycy wynosi odpowiednio 12–17 i 30–52%. Metaanalizę zakończono wnioskiem o potrzebie dalszych badań oceniających wartość rokowniczą zespołu metabolicznego w szacowaniu ryzyka śmiertelności związanej z chorobami układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w różnych populacjach i grupach etnicznych [16]. Istnieją także doniesienia, które wskazują, że zespół metaboliczny jest nie tylko czynnikiem sprawczym chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2, ale stanowi on także wieloukładowy czynnik ryzyka rozwoju nowotworów zwłaszcza raka jelita grubego [12].

PODSUMOWANIE

Na podstawie omówionych wyników badań można stwierdzić, że zespół metaboliczny występuje od kilkunastu do dwudziestu kilku procent dorosłych mieszkańców krajów rozwiniętych, a jego częstość wzrasta wraz z wiekiem. Przedstawione dane wskazują na rosnący problem epidemii zespołu metabolicznego na świecie i konieczność podjęcia intensywnych działań prewencyjnych i terapeutycznych. Właściwe określenie charakteru i użyteczności w praktyce lekarskiej klinicznych cech zespołu metabolicznego wymaga dalszych badań obejmujących duże grupy populacyjne. Celem nadrzędnym jest zapobieganie występowaniu powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz rozwoju cukrzycy u pacjentów z zespołem metabolicznym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] 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 WHO consultation. *Diabetes Med.*, 1998; 15: 539–553
- [2] Alberti G., Zimmet P.Z., Shaw J., Grundy S.M., International Diabetes Federation 2006: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (05.09.2008)
- [3] Alexander C.M.: The coming of age of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2003; 26: 3180–3181
- [4] Alexander C.M., Landsman P.B., 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
- [5] American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2004; 27(Suppl.1): S5–S10
- [6] Balkau B., Charles M.A.: Comment of the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.*, 1999; 16: 442–443

- [7] Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Wareham N., Yudkin J.S., Morris R., Zavaroni I., van Dam R., Feskens E., Gabriel R., Diet M., Nilsson P., Hedblad B.: The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.*, 2002; 28: 364–376
- [8] Balkau B., Vernay M., Mhamdi L., Novak M., Aroncl D., Vol S., Tichet J., Eschwège E., The D.E.S.I.R. Study Group: The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.*, 2003; 29: 526–532
- [9] Braunwald E.: Shattuck lecture – cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 1360–1369
- [10] Broda G., Szczeńiewska D., Rywik S.: Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. *Med. Metab.*, 2003; 7: 225–229
- [11] Bruno G., Merletti F., Biggeri A., Bargero G., Ferrero S., Runzo C., Prina Cerai S., Pagano G., Cavallo-Perin P.: Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2689–2694
- [12] Cowey S., Hardy R.W.: The metabolic syndrome. A high-risk state for cancer? *Am. J. Pathol.*, 2006; 169: 1505–1522
- [13] Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1415–1428
- [14] Einhorn D., Reaven G.M., Cobin R.H., Ford E., Ganda O.P., Handelsman Y., Hellman R., Jellinger P.S., Kendall D., Krauss R.M., Neufeld N.D., Petak S.M., Rodbard H.W., Seibel J.A., Smith D.A., Wilson P.W.: American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr. Pract.*, 2003; 9: 237–252
- [15] 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
- [16] Ford E.S.: Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1769–1778
- [17] Ford E.S., Giles W.H.: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*, 2003; 26: 575–581
- [18] 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
- [19] Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H.: Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2444–2449
- [20] Grundy S.M.: Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practise? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 1248–1251
- [21] Grundy S.M., Brewer H.B.Jr, Cleeman J.I., Smith S.C.Jr, Lenfant C.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438
- [22] Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Spertus J.A., Costa F.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735–2752
- [23] Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C., Cleeman J.I., Kahn R.A.: Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 2004; 109: 551–556
- [24] Hanley A.J., Karter A.J., Williams K., Festa A., D'Agostino R.B.Jr, Wagenknecht L.E., Haffner S.M.: Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definition of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2005; 112: 3713–3721
- [25] Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001; 24: 683–689
- [26] Jeppesen J., Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F.: Low triglycerides, high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischaemic heart disease: *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 361–366
- [27] Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2289–2304
- [28] Kaplan N.M.: The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 1989; 149: 1514–1520
- [29] Klein B.E.K., Klein R., Lee K.E.: Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1790–1794
- [30] 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
- [31] Lemieux I., Pascot A., Couillard C., Lamarche B., Tchernof A., Alméras N., Bergeron J., Gaudet D., Tremblay G., Prud'homme D., Nadeau A., Després J.P.: Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small dense LDL) in men? *Circulation*, 2000; 102: 179–184
- [32] Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A.: Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002; 23: 201–229
- [33] Liao Y., Kwon S., Shaughnessy S., Wallace P., Hutto A., Jenkins A.J., Klein R.L., Garvey W.T.: Critical evaluation of Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2004; 27: 978–983
- [34] Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M.: Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol. Rev.*, 1998; 20: 157–172
- [35] Malik S., Wong N.D., Franklin S.S., Kamath T.V., L'Italien G.J., Pio J.R., Williams G.R.: Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all causes in United States adults. *Circulation*, 2004; 110: 1245–1250
- [36] Meigs J.B., Wilson P.W., Nathan D.M., D'Agostino R.B.Sr, Williams K., Haffner S.M.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 2003; 52: 2160–2167
- [37] National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002: 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: 3143–3421
- [38] Ninomiya J.K., L'Italien G., Criqui M.H., Whyte J.L., Gamst A., Chen R.S.: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2004; 109: 42–46
- [39] Qiao Q., Pyörälä K., Tuomilehto J., Gao W.G., Hu G., Peltonen M., Dekker J.M., Alberti K.G.M.M. – The Decode Study Group: Comparison of three different definitions for the metabolic syndrome in non-diabetic Europeans. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.*, 2005; 5: 161–168
- [40] Reaven G.M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595–1607
- [41] Reaven G.M.: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006; 83: 1237–1247
- [42] Reaven G.: The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2004; 33: 283–303
- [43] Reaven G.M.: The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin. Chem.*, 2005; 51: 931–938
- [44] 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
- [45] Schmidt M.I., Duncan B.B., Watson R.L., Sharrett A.R., Brancati F.L., Heiss G.: A metabolic syndrome in whites and African-Americans. The Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. *Diabetes Care*, 1996; 19: 414–418
- [46] Sheu W.H., Jeng C.Y., Shieh S.M., Fuh M.M., Shen D.D., Chen Y.D., Reaven G.M.: Insulin resistance and abnormal electrocardiograms in patients with high blood pressure. *Am. J. Hypertens.*, 1992; 5: 444–448
- [47] Stern M.P., Williams K., Gonzáles-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M.: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 2004; 27: 2676–2681

- [48] Tuan C., Abbasi F., Lamendola C., McLaughlin T., Reaven G.: Usefulness of plasma glucose and insulin concentrations in identifying patients with insulin resistance. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 92: 606–610
- [49] Wang J., Thornton J.C., Bari S., Williamson B., Gallagher D., Heymsfield S.B., Horlick M., Kotler D., Laferrère B., Mayer L., Pi-Sunyer F.X., Pierson R.N. Jr.: Comparison of waist circumferences measured at 4 sites. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003; 77: 379–384
- [50] Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., Tamborlane W.V., Taksali S.E., Yockel C.W., Allen K., Lopes M., Savoye M., Morrison J., Sherwin R.S., Caprio S.: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 2362–2374
- [51] Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E., Biela U., Drygas W., Tykarski A., Kozakiewicz K., Broda G.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.*, 2005; 63(Supl.4): S1–S4
- [52] Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P., Konarski R., Manikowski A., Wołkiewicz E., Jakubowski Z., Łysiak-Szydłowska W., Bautembach S., Wyrzykowski B.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.*, 2004, 61(Supl.IV): IV1–IV26