

Received: 2007.11.14
Accepted: 2008.08.26
Published: 2008.10.16

Zespół metaboliczny. Część III: postępowanie prewencyjne i terapeutyczne w zespole metabolicznym

Metabolic syndrome. Part III: Its prevention and therapeutic management

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

Zespół metaboliczny (MS), na który składają się hiperinsulinemia, insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy, otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia przyczynia się do przyspieszonego rozwoju zmian miażdżycowych i choroby niedokrwiennej serca oraz cukrzycy typu 2. Z tego powodu zespół metaboliczny stał się jednym z największych wyzwań w programach zdrowia publicznego na świecie. Nadrzędnym celem postępowania klinicznego w zespole metabolicznym jest obniżenie ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym, takich jak zawał serca, udar mózgu, czy miażdżycy naczyń obwodowych oraz cukrzycy typu 2. Pierwszym etapem postępowania prewencyjnego w zespole metabolicznym jest identyfikacja osób szczególnie zagrożonych jego wystąpieniem. Istotnym elementem postępowania leczniczego w tym zespole jest przede wszystkim zmiana stylu życia, w tym stosowanie diety niskokalorycznej, redukcja nadwagi, systematyczna aktywność fizyczna. Leczenie farmakologiczne powinno się rozważyć u pacjentów szczególnie zagrożonych wystąpieniem chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2 oraz u chorych z już rozpoznanymi miażdżycopochodnymi schorzeniami układu krążenia i cukrzycą typu 2. W terapii pacjentów z zespołem metabolicznym wymagana jest korekta wszystkich elementów składowych tego zespołu. Postępowanie terapeutyczne w zespole metabolicznym obejmuje głównie leczenie otyłości, insulinooporności, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. W terapii lekowej zespołu metabolicznego najczęściej stosowane są leki zwiększające wrażliwość na insulinę: metformina i tiazolidinediony. Na liście leków znajdują się także fibraty i statyny odgrywające istotną rolę w terapii dyslipidemii oraz leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi, głównie inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEI) oraz antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (ATRB). W pracy omówiono najważniejsze aspekty metod postępowania prewencyjnego i terapeutycznego u pacjentów z zespołem metabolicznym, z uwzględnieniem najnowszych metod leczenia elementów składowych tego zespołu.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny • prewencja • terapia

Summary

Metabolic syndrome (MS), which is composed of such factors as hyperinsulinemia, insulin resistance, glucose intolerance, abdominal obesity, arterial hypertension, and dyslipidemia, contributes to accelerated development of atherosclerosis, coronary artery disease, and type 2 diabetes. It has thus become one of the major public-health challenges worldwide. The primary goal of its clinical management is to reduce the risk for cardiovascular diseases related to atherosclerosis, especially myocardial infarction, stroke, and peripheral vascular disease, and to lower the

risk for type 2 diabetes. The first stage in its successful preventive management is identification of the population at high risk of developing metabolic syndrome. The therapeutic approach to metabolic syndrome consists first of all of lifestyle modification, i.e. the introduction of a low-calorie diet, weight reduction, and regular physical activity. For people at high risk for cardiovascular diseases and type 2 diabetes as well as those with coronary artery disease and/or type 2 diabetes, pharmacological therapy should be considered. Pharmacological management must address the multipathological process of metabolic syndrome, with each component identified and properly treated. Current therapies for metabolic syndrome treat first of all obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. The pharmacological agents most often suggested are those which increase insulin resistance (metformin and thiazolidinediones). Among the medications used in metabolic syndrome therapy are also fibrates and statins for atherogenic dyslipidemia and those lowering blood pressure, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. This review presents the most important aspects of the prevention and treatment of patients with metabolic syndrome, including new therapeutic strategies.

Key words: metabolic syndrome • prevention • therapy

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=870370>

Word count: 6645

Tables: –

Figures: –

References: 71

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: **ACE** – enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin converting enzyme); **ACEI** – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin converting enzyme inhibitors); **ADA** – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association); **ATRB** – antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (angiotensin receptor blockers); **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high-density lipoproteins); **HOMA-IR** – homeostatyczny model oceny insulinooporności (homeostasis model assesment for insulin resistance); **IFG** – nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo (impaired fasting glucose); **IRS** – białko substratowe receptora insulinowego (insulin receptor substrat); **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); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1); **PI3K** – kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (phosphatidyloinositol-3 kinase); **PPAR** – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów (peroxisome proliferator activated receptors); **RAS** – układ renina-angiotensyna (renin-angiotensin system); **TZDs** – tiazolidinediony (thiazolidinediones); **VLDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins).

LECZENIE ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Wprowadzenie do praktyki klinicznej pojęcia zespołu metabolicznego (metabolic syndrome – MS) ma niezwykle istotne znaczenie. Rozpoznanie tego zespołu w oparciu o proste kryteria diagnostyczne pozwala przeprowadzić wczesną identyfikację osób narażonych na wystąpienie chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2 oraz opracować skuteczne sposoby leczenia. Zagrożenie, jakie powikłania zespołu metabolicznego stanowią dla zdrowia i życia stwarza konieczność podjęcia postępowania terapeutycznego [41]. Celem prewencji i terapii zespołu metabolicznego jest przede wszystkim obniżenie ryzyka wystąpienia cho-

rób układu krążenia i cukrzycy typu 2 [16]. Choroby te stanowią główną przyczynę przedwczesnych zgonów w większości populacji europejskich i w populacji amerykańskiej [23,41,63]. Metody postępowania prewencyjnego i terapeutycznego w zespole metabolicznym w dużej mierze zależą od stopnia ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. Do oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji europejskiej stosowana jest najczęściej skala ryzyka SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe oceniane jest na podstawie łatwych do oszacowania parametrów: palenia papierosów, skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, stężenia cholesterolu całkowitego,



stężenia cholesterolu frakcji HDL (**high density lipoproteins** – HDL), wieku, płci, oraz innych znaczących czynników ryzyka, takich jak cukrzyca [42]. Zaobserwowano, że niektórzy pacjenci z zespołem metabolicznym charakteryzują się wysokim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym w perspektywie krótszej niż 10 lat, inni pacjenci w tym okresie mają niewielkie ryzyko zachorowania, ale znajdują się w grupie wysokiego ryzyka w perspektywie dłuższej niż 10 lat. Podstawowym postępowaniem u chorych z zespołem metabolicznym w celu ograniczenia powikłań jest modyfikacja stylu życia polegająca głównie na stopniowej redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej. Pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia w krótkim okresie oraz ci, u których promocja zdrowego stylu życia nie przynosi oczekiwanych rezultatów wymagają terapii skojarzonej, tj. zmiany stylu życia wraz z leczeniem farmakologicznym poszczególnych elementów zespołu metabolicznego [15,42].

Modyfikacja stylu życia

Otyłość brzuszna jest podstawowym elementem zespołu metabolicznego i koreluje ze wszystkimi najważniejszymi jego komponentami [8,15,42]. Z przeprowadzonego niedawno dużego badania prospektywnego wynika, że wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (**body mass index** – BMI) istotnie wzrasta częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i podwyższonego poziomu cholesterolu [61]. Na tej podstawie uznano, że nadwaga i otyłość są głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano także, że mimo znacznego udziału czynników genetycznych w rozwoju zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym, u wielu pacjentów zespół ten prawie zawsze towarzyszy otyłości i dotyczy osób prowadzących siedzący tryb życia [25]. Z tego względu podstawę postępowania leczniczego w MS stanowi zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Zarówno wysiłek fizyczny, jak i redukcja masy ciała stanowią najbezpieczniejszy, najbardziej efektywny i zalecany sposób zmniejszenia insulinooporności tkanek [42]. W wyniku znaczącego obniżenia masy ciała korzystnej modyfikacji ulegają także pozostałe zaburzenia metaboliczne towarzyszące insulinooporności, obserwuje się zmniejszenie glikemii, ciśnienia tętniczego krwi i stężenia lipidów [15,19]. W 1998 r. opublikowano „Kliniczne rekomendacje na temat rozpoznawania, oceny i leczenia nadwagi i otyłości u dorosłych”, w których eksperci amerykańscy zalecają stopniowe zmniejszanie masy ciała o około 7–10% wartości wyjściowej w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia. Autorzy podkreślają, że obniżenie masy ciała już o 5–10% prowadzi do istotnych korzyści klinicznych w postaci poprawy parametrów metabolicznych. Cel ten pomaga osiągnąć odpowiednio dobrana dieta ograniczająca spożycie kalorii o 500–1000 kalorii dziennie i systematyczna aktywność ruchowa. Nie mniej ważna jest kontynuacja zmodyfikowanego trybu życia w długim okresie czasu i podtrzymanie wydatkowania energii podczas ćwiczeń fizycznych. Zwraca się także uwagę na konieczność dalszej obserwacji pacjentów po utracie masy ciała w celu stabilizacji osiągniętych wyników [10]. Wykazano, że regularna aktywność fizyczna korzystnie modyfikuje wszystkie elementy składowe zespołu metabolicznego i wiąże się z obniżeniem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym [62] oraz ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 u osób z nieprawidłową tolerancją gluko-

zy [34]. Wytyczne dotyczące aktywności fizycznej zalecają umiarkowane i regularne ćwiczenia dostosowane do możliwości pacjenta. Zwiększenie stopnia aktywności fizycznej prowadzi do osiągnięcia dalszych korzyści i poprawy stanu zdrowia [10]. Pacjentom z zespołem metabolicznym zaleca się dietę polegającą nie tylko na ograniczeniu liczby kalorii. Oprócz stałego niedoboru energetycznego powinno się także przestrzegać ścisłych zaleceń dietetycznych obejmujących ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, tłuszczów trans i cholesterolu na korzyść tłuszczów nienasyconych, unikanie cukrów prostych, soli, zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz produktów z pełnego ziarna, a także mięsa ryb morskich [15,25].

Skuteczność niefarmakologicznego leczenia otyłości poprzez eliminację czynników środowiskowych, mających znaczenie w patogenezie zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2, została potwierdzona w badaniach epidemiologicznych. Rezultaty badania przeprowadzonego z udziałem ponad 80 tysięcy amerykańskich pielęgniarek wskazują, że otyłość stanowi ważny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2, a ryzyko to zmniejszał prozdrowotny styl życia oparty na odpowiednio dobranej diecie [29]. Przeprowadzone w ostatnich latach badania fińskie Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) [63] i amerykańskie Diabetes Prevention Program (DPP) [34] dowiodły, że podczas trwającej prawie 3 lata obserwacji, intensywna zmiana stylu życia obejmująca dietę i zwiększoną aktywność fizyczną pozwoliła u osób otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy o 58%. Należy podkreślić, że wymierne korzyści kliniczne były związane z obniżeniem masy ciała. W badaniu FDPS redukcję masy ciała uzyskano u 43% chorych, a aktywność fizyczną zwiększyło 36% pacjentów. Natomiast w badaniu DPP redukcję masy osiągnęło 50% pacjentów, u 74% uczestników odnotowano zwiększenie aktywności fizycznej. W obydwu badaniach zaobserwowano, że nawet niewielka redukcja nadwagi lub otyłości (w badaniu FDPS spadek wagi wynosił $4,2 \pm 5,1$ kg, w DPP średnia utrata masy wyniosła 5,6 kg) pozwala zwiększyć wrażliwość tkanek na insulinę, co korzystnie wpływa na metabolizm glukozy i lipidów oraz na ciśnienie tętnicze krwi. Wyniki powyższych badań dają podstawę do wdrożenia takiego postępowania również w zespole metabolicznym. Modyfikacja stylu życia powinna mieć trwały charakter u osób zagrożonych wystąpieniem pełnych objawów MS i jego powikłań.

POSTĘPOWANIE LECZNICZE W ZESPOLE METABOLICZNYM

Leczenie farmakologiczne powinno się rozważyć u pacjentów szczególnie zagrożonych wystąpieniem chorób układu krążenia i cukrzycy typu 2, u których stwierdzone zaburzenia metaboliczne w znacznym stopniu odbiegają od normy. Intensywnego leczenia poszczególnych elementów składowych MS za pomocą środków farmakologicznych wymagają także chorzy z już rozpoznanymi miażdżycopochodnymi schorzeniami układu krążenia i cukrzycą typu 2. Dodatkowym kryterium kwalifikującym do terapii farmakologicznej jest brak skuteczności modyfikacji stylu życia [15,25].

Leczenie otyłości

Farmakologiczną terapię otyłości należy rozważyć u pacjentów z BMI powyżej 27 kg/m^2 , zwłaszcza w przypadku

otyłości brzusznej, oraz gdy stwierdza się występowanie powikłań otyłości w postaci cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. Obecnie w leczeniu otyłości są stosowane dwa leki o odmiennych mechanizmach działania: sibutramina i orlistat. Sibutramina hamuje wchłanianie zwrotne norepinefryny i serotoniny. Lek ten zmniejsza uczucie głodu i zwiększa poposiłkowe uczucie sytości, co prowadzi do ograniczenia ilości spożywanych pokarmów i redukcji masy ciała [58]. Skuteczność działania sibutraminy potwierdzają wyniki licznych randomizowanych badań prospektywnych [46]. Analiza trzech badań wykazała, że pacjenci otrzymujący sibutraminę w okresie nie krótszym niż 1 rok osiągnęli spadek masy ciała o 5% większy w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo [38]. Orlistat jest inhibitorem lipazy żołądkowej i trzustkowej, zmniejsza wchłanianie tłuszczów w przewodzie pokarmowym o około 30% [35]. Zebrane wyniki wielu badań prospektywnych wskazują, że pacjenci leczeni orlistatem w ciągu 1 roku uzyskują o 3% większą redukcję masy ciała niż pacjenci, którym podawano placebo [46]. Orlistat niezależnie od redukcji masy ciała, obniża stężenie cholesterolu i lipoprotein o małej gęstości LDL (low-density lipoproteins – LDL), korzystnie modyfikuje zaburzenia gospodarki węglowodanowej u osób z cukrzycą typu 2 i inne elementy zespołu metabolicznego. Leczeniu orlistatem powinna towarzyszyć suplementacja witamin, ze względu na zmniejszoną absorpcję witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [58].

Leczenie insulinooporności i hiperglikemii

Z punktu widzenia patofizjologii zespołu metabolicznego uzasadnione jest stosowanie leków obniżających stężenie glukozy i zwiększających wrażliwość na insulinę. Celem leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zespole metabolicznym jest zahamowanie rozwoju cukrzycy typu 2 lub opóźnienie jej pojawienia się [15], a także zapobieganie powikłaniom ze strony układu krążenia [18]. Liczne dane wskazują, że ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo lub upośledzoną tolerancją glukozy obniżają metformina i tiazolidynediony [14,62].

Znanym lekiem zwiększającym wrażliwość na insulinę o właściwościach obniżających stężenie glukozy, który jest z powodzeniem stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 i rekomendowanym w zapobieganiu jej wystąpienia jest metformina [32]. Skuteczność działania metforminy wykazano w cytowanych wyżej badaniach amerykańskim DPP i fińskim FDPS [34,63]. W badaniu DPP, w podgrupie chorych z otyłością brzuszną, u których wystąpiło obniżenie masy ciała, obserwowano spadek częstości ujawniania się cukrzycy typu 2 aż o 78%, a w podgrupie leczonej metforminą o 50% [34]. Natomiast w badaniu FDPS, w grupie osób leczonych metforminą ryzyko wystąpienia cukrzycy było mniejsze o 31%. Największą skuteczność w zapobieganiu cukrzycy uzyskano wśród osób najmłodszych (25–44 lata) i z największym stopniem otyłości (BMI >35 kg/m²) [63]. Mechanizm hipoglikemizującego działania metforminy polega na ingerencji w łańcuch oddechowy w mitochondriach, co w rezultacie prowadzi do obniżenia glukoneogenezy w wątrobie, nasileniu ekspresji transporterów glukozy i zwiększaniu aktywności kinazy tyrozynowej receptora insulinowego, powodując zwiększenie utyliza-

cji glukozy w mięśniach szkieletowych. Ponadto metformina hamuje proces glikogenolizy, zmniejsza absorpcję glukozy w przewodzie pokarmowym, a także – wskutek obniżenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, uwrażliwia komórki β trzustki na glukozę. Następnym działaniem metforminy jest wzrost wrażliwości tkanek na insulinę. Stosowanie metforminy przynosi korzyści zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą typu 2, której towarzyszy nadwaga lub otyłość, ponieważ jak wykazały badania, chociaż zwykle lek nie wpływa na współczynnik BMI, to może zmniejszać masę ciała zarówno u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, jak i u osób bez cukrzycy. Spadek masy ciała pod wpływem metforminy przypisuje się zmniejszeniu łaknienia i tym samym ilości przyjmowanych pokarmów. Uważa się także, że redukcja masy ciała jest wynikiem zmniejszenia hiperinsulinemii związanego ze wzrostem wrażliwości na insulinę u otyłych pacjentów [32].

Obecnie w użyciu jest nowa grupa leków zmniejszających insulinooporność – tiazolidynediony (thiazolidinediones – TZDs), do których zalicza się m.in. troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon. Pierwszy lek z grupy tiazolidynedionów, troglitazon, został wycofany z użycia, ponieważ wykazywał samoistną hepatotoksyczność. Dwa inne leki tej grupy, rosiglitazon i pioglitazon stosowane obecnie w Stanach Zjednoczonych, wydają się nie stwarzać takiego niebezpieczeństwa [5]. Mechanizm działania TZDs polega na aktywacji receptorów jądrowych gamma aktywowanych proliferatorami peroksysomów (peroxisome proliferator activated receptor – PPAR γ), które tworząc heterodimery z receptorem X kwasu retinoidowego wiążą się w regionach promotorowych genów docelowych wpływając na ich transkrypcję. Do genów, których ekspresja jest regulowana aktywatorami receptorów PPAR γ należą m.in. geny: glukokinazy, GLUT4, lipazy lipoproteinowej, białka transportującego wolne kwasy tłuszczowe, mitochondrialne białka rozprzegające i wiele innych, których produkty białkowe zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę [6]. W rezultacie aktywatory receptorów PPAR γ poprawiają wychwyt glukozy i jej utylizację w mięśniach szkieletowych, pobudzają glikolizę oraz hamują glukoneogenezę w wątrobie, wpływają także na poprawę wydzielania insuliny w komórkach β trzustki. Jak wykazały badania kliniczne, skutkiem działania tych leków jest obniżenie stężenia glukozy na czczo, hiperglikemii poposiłkowej oraz zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi. Uważa się, że głównym miejscem działania tiazolidynedionów jest tkanka tłuszczowa, jednak dokładny mechanizm wpływu tych leków na insulinooporność nie został jeszcze poznany [68]. Zaobserwowano, że pod wpływem działania TZDs wzrasta liczba małych adipocytów oraz objętość tkanki tłuszczowej podskórnej, zwiększa się pobór i magazynowanie wolnych kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej, co zapobiega lipotoksycznemu działaniu tych kwasów na inne tkanki insulinooporne, takie jak mięśnie szkieletowe i wątroba, a także na komórki β trzustki [36,68]. Opisany jest również pośredni wpływ tiazolidynedionów na wzrost insulinooporności. Wykazano, że aktywacja receptorów PPAR γ pod wpływem TZDs wpływa na ekspresję i uwalnianie mediatorów insulinooporności powstających w tkance tłuszczowej [36,68]. W badaniach *in vitro* wykazano, że agoniści receptorów PPAR γ nasilają ekspresję adiponektyny w tkance tłuszczowej, a podawanie tiazolidynedionów istotnie zwiększa stężenie adiponek-



tyny w osoczu krwi zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi [39,47]. Przypuszcza się, że TZDs zwiększają biosyntezę adiponektyny przez stymulowanie powstawania małych adipocytów, które syntetyzują i wydzielają duże ilości adiponektyny [66] i/lub bezpośrednio aktywując transkrypcję genu adiponektyny [30]. Ponieważ adiponektyna uwrażliwia tkanki na działanie insuliny [67], uzasadnione jest przypuszczenie, że działanie TZDs zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę polega, przynajmniej w części, na podwyższeniu stężenia adiponektyny w osoczu krwi. Istnieją doniesienia, które wskazują, że TZDs (pioglitazon) obniżają ekspresję TNF- α i rezystyny w tkance tłuszczowej, czego wynikiem jest zmniejszenie insulinooporności mięśni szkieletowych [36]. Na uwagę zasługują także badania, których wyniki wskazują, że rosiglitazon zwiększa tolerancję glukozy zarówno zależnie od adiponektyny, jak i niezależnie od jej działania. Nawrocki i wsp. [43] w doświadczeniach z udziałem zwierząt zaobserwowali, że myszy z defektem genu kodującego leptynę *ob/ob* (homozygoty) wykazywały znacznie lepszą tolerancję glukozy po podaniu rosiglitazonu, w porównaniu z myszami, którym oprócz genu leptyny usunięto także gen adiponektyny (*Adn KO, ob/ob*). Myszy pozbawione genu leptyny i adiponektyny tylko częściowo poddawały się leczeniu rosiglitazonem i nadal wykazywały upośledzoną tolerancję glukozy. W badaniu przeprowadzonym przez Durbina [14] oceniano wpływ tiazolidynedionów na częstość występowania cukrzycy u 172 pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy i insulinoopornością. Początkowo pacjentom podawano troglitazon, ale ze względu na jego hepatotoksyczne działanie lek ten zastąpiono rosiglitazonem i pioglitazonem. Po trwającej trzy lata terapii hipoglikemizującej, zaobserwowano, że TZDs obniżają aż o 89% ryzyko wystąpienia cukrzycy ($p < 0,001$). W licznych badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptorów PPAR γ próbowano uzyskać odpowiedź na pytanie czy leki z grupy tiazolidynedionów zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od działania hipoglikemizującego. Na szersze omówienie zasługuje badanie PROACTIVE (The **P**rospective **P**ioglitazone **C**linical **T**rial in **M**acrov**a**scular **E**vents), dotyczące zagadnienia prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie chorych na cukrzycę, która jest szczególnie zagrożona ich wystąpieniem [13]. W badaniu PROACTIVE oceniano wpływ pioglitazonu na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 oraz bezpieczeństwo stosowania leku i jego tolerancję w badanej grupie chorych. W badaniu tym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby uczestniczyło 5238 chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącymi powikłaniami makronaczyniowymi. Chorych podzielono na dwie grupy. 2605 pacjentom, oprócz dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego, podawano pioglitazon w dawce dziennej 15–45 mg, zaś druga grupa licząca 2633 pacjentów otrzymywała placebo. Stosowanie leku uwrażliwiającego tkanki na działanie insuliny, spowodowało znamienne obniżenie stężenia glukozy i trójglicerydów, podwyższenie stężenia cholesterolu HDL oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi. Jednak w ciągu prawie trzech lat obserwacji, w grupie otrzymującej pioglitazon nie udało się wykazać istotnego obniżenia względnego ryzyka wystąpienia pierwotnych punktów końcowych (primary endpoints), tj. śmiertelności całkowitej, zawałów mięśnia sercowego, udarów, ostrych zespołów wieńcowych oraz konieczności zabiegów rewaskula-

ryzacji naczyń. Ogólnie odnotowano 177 zgonów wśród pacjentów leczonych pioglitazonem i 186 zgonów w grupie przyjmującej placebo. Korzystne działanie pioglitazonu zaobserwowano natomiast odnośnie drugorzędowych punktów końcowych (secondary endpoints), tj. śmiertelności ogólnej, zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i udarów. Bezpieczeństwo i tolerancja leku była dobra. Około 6% badanych (149 pacjentów przyjmujących pioglitazon i 108 placebo) było hospitalizowanych z powodu niewydolności mięśnia sercowego; śmiertelność w wyniku niewydolności mięśnia sercowego nie różniła się pomiędzy grupami. Pioglitazon powodował przyrost masy ciała, wzrost stężenia cholesterolu LDL oraz częste epizody niewydolności serca i zapalenia płuc w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Badanie zakończono wnioskiem, że pioglitazon obniżał śmiertelność całkowitą, częstość zawałów serca niezakończonych zgonem i udarów u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z rozpoznanymi powikłaniami makronaczyniowymi.

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy można powiedzieć, że tiazolidynediony są lekami skutecznie zmniejszającymi stężenia insuliny w osoczu krwi w wyniku redukcji insulinooporności. Dzięki temu osłabione zostają objawy cukrzycy, i być może także zredukowane zostaje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Mimo to, że coraz więcej danych wskazuje, iż TZDs korzystnie wpływają także na układ krążenia, określenie w jakim stopniu poprawiają one stan układu krążenia, pozostaje nadal przedmiotem badań. Należy jednak pamiętać, że stosowanie tiazolidynedionów jest związane ze zwiększeniem masy ciała, co należy brać pod uwagę w terapii pacjentów z zespołem metabolicznym, któremu towarzyszy otyłość [68].

Skuteczność zwiększania wrażliwości na insulinę wykazano także w stosunku do aktywatorów receptorów PPAR α – fibratów. Nadrzędnym efektem działania fibratów jest poprawa profilu lipidowego – wzrost stężenia cholesterolu HDL i obniżenie stężenia trójglicerydów [59]. Eksperymenty przeprowadzone z udziałem zwierząt laboratoryjnych, u których wywołano insulinooporność wykazały, że fibraty skutecznie obniżały hiperinsulinemię i hiperglikemię poprawiając działanie insuliny i zwiększając spalanie glukozy w tkankach. Zauważono także, że fenofibrat hamował wzrost masy ciała i ilość tkanki tłuszczowej u zwierząt pozostających na diecie bogatotłuszczowej. W omawianym badaniu zaobserwowano istotne zmiany w transkrypcji genów, których ekspresja zależy od aktywacji receptorów PPAR α , podczas gdy poziom ekspresji genów regulowanych przez PPAR γ nie zmienił się [27]. W badaniu dotyczącym farmakologicznej prewencji cukrzycy, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z insulinoopornością, oceniano wpływ bezafibratu na częstość rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy. Zaobserwowano, że bezafibrat zmniejszył częstość konwersji podwyższonej glikemii na czczo w pełnoobjawową cukrzycę oraz wydłużał czas jej rozwoju wśród pacjentów leczonych bezafibratem, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Niektórzy pacjenci przyjmujący bezafibrat nie przerwali dotychczasowej terapii inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin converting enzyme inhibitors – ACEI). Autorzy omawianej pracy sugerują, że skojarzona terapia bezafibratem i inhibitorami enzymu konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme – ACE) lub statynami może się oka-

zać skuteczna w zapobieganiu cukrzycy [57]. Wniosek ten wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem licznych grup pacjentów. Obecnie trwają badania nad wpływem terapii aktywatorami receptorów PPAR α na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych u osób z rozpoznaniem zespołem metabolicznym lub cukrzycą typu 2. Uzyskane dotychczas wyniki prowadzonych badań nie rozstrzygają jednoznacznie czy fibraty zmniejszają częstość chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym [56].

W nadziei na możliwość leczenia pacjentów z zespołem metabolicznym, insulinoopornością lub cukrzycą typu 2, opracowano nową generację leków aktywujących jednocześnie receptory PPAR α i PPAR γ , łącząc tym samym wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Badano klinicznie tesaglitazar, lek z grupy tzw. podwójnych agonistów. Oceniając wpływ nowego leku na metabolizm lipidów i glukozy u pacjentów z udokumentowaną insulinoopornością, zanotowano istotny spadek wartości insulinemii na czczo oraz obniżenie stężenia glukozy w osoczu krwi. Często obserwowanymi działaniami niepożądanymi tesaglitazaru były zaburzenia układu pokarmowego i częstsze infekcje układu oddechowego. Mimo to uznano, że tesaglitazar jest dobrze tolerowany przez pacjentów i wysoce skuteczny w zwiększaniu wrażliwości na insulinę. Autorzy sądzą, że stosowanie tego leku u pacjentów z insulinoopornością może zapobiegać powikłaniom sercowo-naczyniowym, a także opóźnić rozwój pełnoobjawowej cukrzycy [20]. Inny lek działający na receptory PPAR α i PPAR γ – muraglitazar, którego zadaniem jest obniżanie stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 wprowadzono do użytku we wrześniu 2005 r. Zauważono jednak, że lek ten może wywoływać działania niepożądane zwiększając częstość incydentów sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym [45]. Zdaniem autorów pracy, lek ten nie powinien być zatwierdzony do leczenia cukrzycy, dopóki nie zostanie udokumentowane bezpieczeństwo jego stosowania na podstawie badań występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

W ramach poszukiwań nowych strategii leczenia insulinooporności, w wielośrodkowym badaniu RIO-North America oceniano skuteczność działania selektywnego blokera receptorów kanabinoidu CB1 – rimonabantu. Receptory CB1 są umiejscowione głównie w mózgu, a także w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych. Aktywacja układu kanabinoidu wpływa na sposób odżywiania, metabolizm i równowagę energetyczną organizmu. W opisywanym badaniu RIO-North America, rimonabant skutecznie obniżał masę ciała i zmniejszał obwód talii, a także redukował czynniki ryzyka chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych. W porównaniu z grupą przyjmującą placebo, u pacjentów leczonych rimonabantem w dawce 20 mg dziennie, obserwowano korzystne zmiany w profilu lipidowym (wzrost stężenia HDL, obniżenie stężenia trójglicerydów), spadek stężenia insuliny na czczo i wzrost insulino-wrażliwości oceniany metodą zamkniętej pętli z zastosowaniem modelu homeostatycznego oceny insulinooporności (**homeostasis model assesment for insuline resistance** – HOMA-IR). Zmiany te były prawie dwa razy większe niż spodziewano się osiągnąć w wyniku utraty masy ciała, co sugeruje bezpośrednie działanie farmakologiczne rimonabantu na metabolizm lipidów

i glukozy. Innym potwierdzeniem bezpośredniego działania rimonabantu jest to, że u pacjentów przyjmujących lek w ciągu dwóch lat obserwowano stały wzrost stężenia HDL, podczas gdy masa ciała ustabilizowała się wcześniej. Jednocześnie zaobserwowano, że rimonabant był ogólnie dobrze tolerowany, a działania niepożądane były przeważnie łagodne lub umiarkowane [49]. Powyższe obserwacje pozwalają twierdzić, że rimonabant stanowi innowacyjną strategię leczenia insulinooporności i wielu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zależnie i niezależnie od utraty masy ciała.

Coraz większa liczba danych wskazuje, że na insulinooporność mają wpływ także leki o udokumentowanym działaniu hipotensyjnym, blokujące układ renina-angiotensyna (**renin-angiotensin system** – RAS) [37,69,70]. Do leków tych należą inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (**angiotensin receptor blockers** – ATRB). Dotychczas nie wyjaśniono w pełni mechanizmu, na podstawie którego hamowanie aktywności układu RAS zwiększa tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę, a tym samym zapobiega rozwojowi cukrzycy u osób w stanie przedcukrzycowym. Przypuszcza się, że jednym z takich mechanizmów może być aktywacja przekaźników sygnału dla insuliny na poziomie komórkowym. Hamowanie aktywności układu RAS może ograniczać interakcje pomiędzy angiotensyną II a insuliną zakłócając tym samym wpływ angiotensyny II na przekazywanie sygnałów przez insulinę. Pobudzenie białek substratowych receptora insulinowego IRS1 i IRS2 (**insulin receptor substrat** – IRS) aktywuje kinazę fosfatydylinozytolu 3 (**phosphatidyloinositol-3 kinase** – PI3K), podczas gdy angiotensyna II hamuje szlak sygnałowy kinazy PKI3. Aktywacja układu RAS może więc hamować metaboliczne działanie insuliny w tkankach [50].

Pojawiły się doniesienia o zwiększeniu tolerancji glukozy i insulino-wrażliwości oraz o zmniejszeniu ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 u chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) i blokerami receptorów angiotensyny II (ATRB). W badaniu HOPE (**Heart Outcomes Prevention Evaluation**) wykazano, że ramipryl stosowany w dawce 10 mg/d w ciągu 5 lat znacznie obniżył ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych pacjentom z objawami choroby wieńcowej [69,70], ale oprócz tego w całej grupie pacjentów leczonych ramiprylem w porównaniu z placebo zanotowano także zmniejszenie o 34% częstości występowania nowych przypadków cukrzycy oraz zahamowanie o 16% rozwoju powikłań związanych z tym schorzeniem [69,70]. Na uwagę zasługują również rezultaty badania LIFE (**Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension**), w którym porównywano działanie antagonisty receptora AT1 angiotensyny II – losartanu i beta-blokera – atenololu u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i przerostem lewej komory serca oraz z cukrzycą typu 2. Zarówno w grupie leczonej losartanem, jak i atenololem uzyskano podobne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Jednak u chorych leczonych losartanem uzyskano większe korzyści kliniczne niż u leczonych atenololem, dotyczy to zwłaszcza pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaobserwowano, że losartan zmniejszał częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów o 13% w całej grupie badanej, a u chorych na cukrzycę o 25%. Stwierdzono również, że wśród osób leczonych



losartanem liczba nowych przypadków cukrzycy zmniejszyła się o 25% w porównaniu z grupą przyjmującą atenolol [11,37]. Na podstawie przedstawionych wyników badań klinicznych można stwierdzić, że leki z grupy antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (ATRB) wykazują wiele właściwości analogicznych do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i wywierają podobne działanie metaboliczne. Trudno tłumaczyć uzyskanie tak istotnych korzyści klinicznych tylko działaniem hipotensyjnym omawianych leków. Przypuszcza się, że mechanizm, dzięki któremu zarówno inhibitorzy enzymu ACE, jak i blokery receptorów AT1 angiotensyny II podnoszą insulinowrażliwość, polega na zwiększaniu ekspresji białka transportującego glukozę GLUT4, czego rezultatem jest zwiększony pobór glukozy przez mięśnie szkieletowe. Odbywa się to dzięki nasileniu fosforylacji reszt tyrozynowych białka IRS1 oraz wzrostowi aktywności bradykininy i tlenku azotu (nitric oxide – NO) [50]. Uważa się także, że blokada układu RAS poprawia przepływ krwi ułatwiając tym samym dostarczenie insuliny do tkanek aktywnych metabolicznie, czego wynikiem jest zwiększony metabolizm glukozy [38]. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) oraz blokery receptora AT1 angiotensyny II (ATRB) mogą znaleźć nowe zastosowanie kliniczne w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2 u osób z zespołem metabolicznym. Zasadność stosowania tych leków u osób z zespołem metabolicznym prawdopodobnie potwierdzą wyniki trwającego obecnie (>9000 pacjentów) badania NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), mającego na celu ocenę skuteczności działania blokerów receptorów AT1 angiotensyny II w zapobieganiu nowym przypadkom cukrzycy, opóźnieniu jej rozwoju oraz w zmniejszaniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z insulinopornością lub o wysokim ryzyku zachorowania na chorobę sercowo-naczyniową [60]. W 2006 r. ukazała się praca opisująca zdolność jednego z metabolitów losartanu do aktywacji receptorów PPAR γ [55]. Wykazano, że metabolit losartanu EXP3179 aktywował receptory PPAR γ wykazując 51% skuteczność pioglitazonu – pełnego liganda receptorów PPAR γ . Mimo że EXP3179 zaklasyfikowano do częściowych agonistów receptorów PPAR γ , zaobserwowano, że metabolit losartanu indukował proces różnicowania się adipocytów *in vitro* oraz znacząco stymulował ekspresję genów zależnych od aktywacji receptorów PPAR γ . Nowo odkryte działanie metabolitu losartanu może wyjaśnić mechanizm molekularny, dzięki któremu losartan zmniejszał liczbę nowych przypadków cukrzycy [11,37]. Odkrycie związków aktywujących receptory PPAR γ o podobnej strukturze chemicznej do blokerów receptorów AT1 angiotensyny II pozwoli w przyszłości opracować nową generację leków będących jednocześnie ligandami receptorów AT1 i PPAR γ , które znajdą wskazanie kliniczne do jednoczesnego leczenia nadciśnienia tętniczego i insulinoporności lub cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym.

Leczenie dyslipidemii

Aterogenna dyslipidemia jest zaburzeniem często stwierdzanym u pacjentów z zespołem metabolicznym i obejmuje, oprócz ujętego w kryteriach diagnostycznych podwyższonego stężenia trójglicerydów (>150 mg/dl) i obniżonego stężenia cholesterolu HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn i <50 mg/dl u kobiet), również podwyższenie poziomu apolipo-

proteiny B (apo B) i obecność w osoczu małych gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, często bez zmian jego stężenia. Każdy z wymienionych czynników wykazuje silne działanie aterogenne [2,15]. Intensywne leczenie obniżające stężenie lipidów może zahamować rozwój zmian w naczyniach wieńcowych i ograniczyć występowanie powikłań układu krążenia [44]. Eksperti amerykańscy w Trzecim Raporcie 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), mając poparcie wielu dowodów klinicznych, uznali, że zasadniczą przyczyną choroby wieńcowej w zespole metabolicznym jest duże stężenie cholesterolu LDL [19] i chociaż zwiększone stężenie cholesterolu LDL nie należy do zaburzeń lipidowych charakterystycznych dla zespołu metabolicznego, to jest głównym celem leczenia hipolipemizującego. Ze stanowiska amerykańskich ekspertów wynika, że jeśli zespołowi metabolicznemu towarzyszy choroba niedokrwienna serca lub inna choroba o podłożu miażdżycowym, cukrzyca typu 2, albo ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat wynosi >20%, to docelowe stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić <100 mg/dl. Jeżeli ryzyko incydentu wieńcowego w ciągu 10 lat wynosi <20% i nie stwierdzono współistnienia wymienionych chorób, docelowe stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić <130 mg/dl [19].

Lekami z wyboru stosowanymi w leczeniu aterogennej dyslipidemii są fibraty. Fibraty stanowią grupę leków, których mechanizm działania polega na aktywacji receptorów PPAR α [54] i regulacji ekspresji genów, których produkty białkowe są odpowiedzialne za spadek stężenia trójglicerydów i wzrost stężenia cholesterolu HDL [23]. Leki te normalizują także skład i wielkość cząsteczek LDL, powodują przekształcenie małych gęstych postaci LDL do postaci prawidłowych [17]. Z powyższych względów fibraty mogą się okazać przydatne w leczeniu aterogennej dyslipidemii u osób z zespołem metabolicznym, ponieważ oczekuje się, że leki te zmniejszają ryzyko rozwoju choroby układu krążenia. Skuteczność fibratów w obniżaniu ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oceniano w badaniach klinicznych. Obserwacje poczynione w badaniu BIP, w którym uczestniczyło ponad 3000 pacjentów, nie przyniosły spodziewanych rezultatów [59]. Głównymi kryteriami kwalifikującymi do badania były nieprawidłowy profil lipidowy oraz przebycie zawału mięśnia sercowego lub udokumentowana dusznica bolesna. Podczas 6-letniej terapii bezafibratem, najbardziej znaczące zmiany w profilu lipidowym uzyskano w stosunku do stężenia trójglicerydów (spadek o 21%) oraz w stosunku do stężenia cholesterolu HDL (wzrost o 18%). Zaobserwowano jednak, że bezafibrat w niewielkim stopniu zmniejszał częstość ponownego wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Kliniczną skuteczność fibratów w redukcji powikłań sercowo-naczyniowych dowiedziono w badaniu VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial), w którym uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i małym stężeniem cholesterolu HDL (≤ 40 mg/dl). W celu zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji HDL pacjentom podawano gemfibrozil w dawce 1200 mg dziennie. Stwierdzono, że

w wyniku trwającej 5 lat terapii gemfibrozilem, liczba incydentów sercowo-naczyniowych zmniejszyła się o 22% i była tym mniejsza im większy był wzrost stężenia cholesterolu HDL [52]. Dokładna analiza wyników badania VA-HIT wykazała, że największe korzyści z leczenia gemfibrozilem odnieśli pacjenci z nadwagą i otyłością chorujący na cukrzycę. U pacjentów z cukrzycą częstość występowania incydentów wieńcowych uległa redukcji o 32%, podczas gdy u osób bez cukrzycy jedynie o 18%. Gemfibrozil okazał się również najskuteczniejszy u pacjentów niecholesterolowych na cukrzycę, ale z podwyższonym stężeniem insuliny. U osób, w których wartości stężenia insuliny były największe stwierdzono zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych o 35% [53]. Obserwacje te są niezwykle ważne, ponieważ wskazują, że terapia fibratami daje najlepsze rezultaty u osób z cechami zespołu metabolicznego lub chorych na cukrzycę typu 2, która często towarzyszy zespołowi metabolicznemu, a także może być jego następstwem.

U pacjentów z zespołem metabolicznym, często podejmując się leczenie skojarzone ze względu na korzystny wpływ zarówno statyn, jak i fibratów na zaburzenia lipidowe określane mianem aterogennej dyslipidemii. Stosowanie fibratów jednocześnie ze statynami skuteczniej normalizuje profil lipidowy, ale niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci miopatii. Możliwość zaistnienia takich działań wynikających z łącznego stosowania statyn wraz z fibratami zaobserwowano przede wszystkim w stosunku do gemfibrozilu. Ponadto, ostatnie doniesienia wskazują, że gemfibrozil interferuje z procesem katabolizmu statyn w wątrobie, co może prowadzić do wzrostu stężenia tych leków w osoczu krwi, stwarzając tym samym predyspozycję do wystąpienia miopatii. Wyniki niedawno przeprowadzonych badań wskazują, że stosowanie fenofibratu w połączeniu ze statynami zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia miopatii niż stosowanie gemfibrozilu. Przeciwwskazaniem do terapii skojarzonej są: podeszły wiek, upośledzona funkcja nerek lub wątroby oraz przyjmowanie wielu leków (politerapia) [15,26].

Lekami stosowanymi w terapii hipolipemizującej są także statyny. Mechanizm działania statyn polega na hamowaniu aktywności enzymatycznej reduktazy HMG-CoA działającej na szlaku biosyntezy cholesterolu. Wpływ statyn na lipidy i lipoproteiny osocza wynika z ich zdolności zarówno do usuwania lipoprotein o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins – VLDL) i LDL z osocza, jak i na hamowaniu biosyntezy lipoprotein zawierających apolipoproteinę B w wątrobie. W rezultacie statyny są bardzo skuteczne w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL, a także frakcji małych gęstych LDL [24]. Oprócz obniżania stężenia cholesterolu LDL, statyny wykazują wiele działań plejotropowych o dużym znaczeniu klinicznym. Statynom przypisuje się działanie poprawiające funkcję śródbłonna. Wykazano, że leki te zwiększają biosyntezę NO w naczyniach i osłabiają działanie czynników zwężających naczyń, takich jak endotelina I i angiotensyna II. Udowodniono także, że statyny stabilizują blaszki miażdżycowe. Mechanizm tego działania polega na obniżaniu stężenia metaloproteinaz, utlenionych cząsteczek cholesterolu LDL (oxLDL), zmniejszaniu ilości lipidów i makrocząstek oraz zwiększaniu zawartości kolagenu w blaszce miażdżycowej. Zaobserwowano również, że statyny wyka-

zują właściwości przeciwzapalne wpływając na wiele procesów związanych z rozwojem stanu zapalnego, m.in. hamując ekspresję cytokin i cząsteczek adhezyjnych, obniżając stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein – CRP). Innym ważnym działaniem statyn jest hamowanie powstawania zakrzepów. Przypuszcza się, że pod wpływem statyn obniżona zostaje ekspresja czynnika tkankowego, inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1), zmniejsza się także agregacja płytek krwi. Rezultatem wielokierunkowego działania statyn jest spowalnianie procesu miażdżycowego i zapobieganie powikłaniom choroby niedokrwiennej [40].

Dostępne wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem statyn nie dotyczą co prawda ich wpływu na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole metabolicznym, jednak u chorych z cukrzycą typu 2, która często towarzyszy temu zespołowi, obserwuje się korzystne działanie leków z tej grupy. W badaniu Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [51] po 5 latach leczenia stwierdzono, że simwastatyna obniżała ryzyko śmierci z przyczyn ogólnych o 43% u pacjentów z cukrzycą i o 29% u pacjentów bez cukrzycy, natomiast ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zmniejszyło się o 55% w grupie pacjentów z cukrzycą i o 32% w grupie bez cukrzycy. W trwającej 6 lat obserwacji LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) wykazano, że u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo (impaired fasting glucose – IFG) lub cukrzycą typu 2, prawastatyna w dawce 40 mg dziennie obniżała o ponad 20% ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [31]. Porównywano także skuteczność leczenia dużymi i umiarkowanymi dawkami statyn. W badaniu DALI (Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention study) [12] z udziałem pacjentów chorych na cukrzycę porównywano wpływ intensywnego (80 mg dziennie) i umiarkowanego (10 mg dziennie) leczenia atorwastatyną, mającego na celu obniżenie dużego stężenia trójglicerydów w osoczu. Po trwającym 30 tygodni badaniu stwierdzono 35% zmniejszenie stężenia trójglicerydów w grupie leczonej dużymi dawkami atorwastatyny. Natomiast w grupie pacjentów otrzymujących mniejsze dawki leków i przyjmujących placebo stężenie trójglicerydów obniżyło się o 25%. Zauważono także, że atorwastatyna w dawce 80 mg dziennie jeszcze skuteczniej obniżała stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B. W innym badaniu, przeprowadzonym z udziałem ponad 4000 pacjentów hospitalizowanych z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, stosowano 80 mg atorwastatyny dziennie lub 40 mg prawastatyny dziennie. Oceniano wpływ terapii obniżającej stężenie cholesterolu LDL na śmiertelność ogólną, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, udaru i udokumentowanej dusznicy bolesnej. Podczas leczenia trwającego 18–36 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących 40 mg prawastatyny dziennie osiągnięto obniżenie średniego stężenia cholesterolu LDL do wartości 95 mg/dl, natomiast w grupie pacjentów leczonych dużymi dawkami atorwastatyny średnie stężenie cholesterolu LDL było mniejsze i wynosiło 62 mg/dl. Jednocześnie wykazano, że intensywna terapia statynami w większym stopniu obniża ryzyko śmierci i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem umiarkowanym. Uzyskane wyniki wskazują, że leczenie hipolipemizujące spowodowało nie tylko obni-



żenie średniego stężenia cholesterolu LDL w obu grupach, ale także znaczne zahamowanie progresji zmian miażdżycowych u pacjentów leczonych intensywnie atorwastatyną, u których wartość stężenia cholesterolu LDL była znacznie mniejsza od wartości zalecanej [7]. Niedawno opublikowano wyniki analizy podsumowującej rezultaty 22 badań porównujących wpływ intensywnego (80 mg dziennie atorwastatyny) i standardowego (40 mg dziennie prawastatyny) leczenia hipolipemizującego na częstość ponownego wystąpienia ostrego incydentu wieńcowego u pacjentów z cukrzycą lub bez. Wykazano w niej, że zarówno wśród pacjentów z cukrzycą, jak i bez, intensywne leczenie dużymi dawkami atorwastatyny w większym stopniu obniżało względne ryzyko wystąpienia głównych zdarzeń wieńcowych, w tym liczbę zawałów mięśnia sercowego, w stosunku do terapii standardowej [1]. Niedawno zakończyły się kolejne duże badania oceniające skuteczność działania statyn oraz porównujące leczenie dużymi i umiarkowanymi dawkami tych leków. Wyniki dużych projektów badawczych, których celem jest dokładna ocena wpływu terapii hipolipemizującej na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego pozwolą dokładniej wyjaśnić rolę statyn w prewencji chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. W 2006 r. opublikowano wyniki badania ASPEN (The Atrovastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints), w którym udział wzięło 2410 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub bez. W badaniu tym w ciągu 4 lat oceniano skuteczność leczenia atorwastatyną w dawce 10 mg dziennie. W wyniku terapii, względne ryzyko zawału mięśnia sercowego zmniejszyło się ogólnie o 27% natomiast wśród pacjentów, którzy wcześniej przebyli zawał mięśnia sercowego o 36%. Mimo to autorzy badania nie wykazali istotnej statystycznie redukcji częstości występowania złożonych punktów końcowych. Osiągnięto jednak 29% redukcję stężenia cholesterolu LDL, co pozwala wnioskować, że chorzy z cukrzycą typu 2 zagrożeni powikłaniami choroby wieńcowej powinni być poddawani terapii hipolipemizującej [33]. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki badania IDEAL (The Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering), w którym porównywano skutki działania dużych dawek atorwastatyny (80 mg dziennie) ze standardowymi dawkami simwastatyny (20 mg dziennie) wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i stwierdzoną chorobą wieńcową [48]. Rezultaty badania IDEAL nie wskazują na istotne zmniejszenie częstości nagłej śmierci wieńcowej i zawałów mięśnia sercowego, wydaje się jednak, że intensywna terapia atorwastatyną może się przyczynić do redukcji ryzyka wystąpienia złożonych drugorzędowych punktów końcowych oraz zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem.

Mimo że opublikowano liczne wyniki badań, z których wynika, że intensywne leczenie obniżające stężenie cholesterolu LDL hamuje rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach i może ograniczać powikłania w postaci incydentów sercowo-naczyniowych, nie udało się ostatecznie wyjaśnić roli statyn w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. W badaniu WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) zaobserwowano, że w grupie 6000 mężczyzn w wieku 45–64 lata, prawastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy o 30%. Autorzy badania uważają, że obserwowane

nie działanie prawastatyny nie jest rezultatem jej wpływu hipolipemizującego i jednocześnie sugerują, że rozwojowi insulinooporności związanej z otyłością centralną, do wystąpienia której przyczyniają się cytokiny prozapalne pochodzące z tkanki tłuszczowej zapobiegają przeciwzapalne właściwości prawastatyny [22]. Istnieją dane literaturowe, które nie potwierdzają powyższych wyników [31]. We wspomnianym wyżej badaniu LIPID prawastatyna nie zapobiegała konwersji nieprawidłowej glikemii na czczo do pełnoobjawowej cukrzycy [31]. Konieczne są dalsze badania, które pozwolą rozstrzygnąć czy statyny zmniejszają ryzyko rozwoju cukrzycy u osób z zespołem metabolicznym w czasie terapii obniżającej stężenie lipidów.

Statyny najskuteczniej obniżają stężenie cholesterolu LDL. Dotyczy to zarówno całej frakcji LDL, frakcji małych gęstych LDL, a także lipoprotein zawierających w swoim składzie apolipoproteinę B. Jednak wpływ statyn na poprawę pozostałych parametrów aterogennej dyslipidemii, które zostały uwzględnione w kryteriach diagnostycznych zespołu metabolicznego, jest niewystarczający. Z tego względu lekami z wyboru podawanymi w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia frakcji cholesterolu frakcji HDL są fibraty [15, 26].

Leczenie nadciśnienia tętniczego

Rezultaty badań epidemiologicznych wskazują, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących elementów składowych zespołu metabolicznego [4,65,71]. Powszechnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze znacznie zwiększa ryzyko powikłań naczyniowych u osób z zespołem metabolicznym, zwłaszcza ze współistniejącą cukrzycą, a wyniki wielu badań klinicznych wskazują, że obniżenie ciśnienia tętniczego krwi zmniejsza częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych [9]. Dowody na istotne korzyści z obniżenia nadciśnienia tętniczego pochodzą z badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Wykazano w nim, że obniżenie ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań cukrzycy typu 2 o 12% i związanych z cukrzycą zgonów o 15%, a także z obniżeniem ryzyka zawału mięśnia sercowego o 11% i powikłań z powodu mikroangiopatii o 13% [64]. Na podstawie wyników badania UKPDS można wysnuć wniosek, że nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka przyspieszającym zmiany miażdżycowe u chorych na cukrzycę. Z tego względu u osób z zespołem metabolicznym i współistniejącą cukrzycą, a także zagrożonych wystąpieniem cukrzycy należy wcześniej rozpocząć leczenie hipotensyjne, którego głównym celem jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z rekomendacjami ekspertów 7 raportu Narodowego Komitetu ds. Zapobiegania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego z 2003 r. (The Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 7) [9] oraz wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (American Diabetes Association – ADA) z 2004 r. [3], u osób z zespołem metabolicznym leczenie hipotensyjne należy wprowadzić przy wartościach ciśnienia tętniczego $\geq 130/\geq 85$ mm Hg, natomiast u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą leczenie farmakologiczne należy rozpocząć przy niższych wartościach ciśnienia tętniczego krwi $\geq 130/\geq 80$ mm Hg. Stąd celem leczenia hipotensyjnego jest obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości $< 130/80$ mm Hg.

tensyjnego osób z zespołem metabolicznym jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego <130/85 mm Hg. U chorych z cukrzycą typu 2 należy dążyć do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi do wartości <130/80 mm Hg. W przypadku rozpoznanej nefropatii (białkomocz >1,0 g/d) docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi wynoszą <125/75 mm Hg [3,9]. Zwraca się także uwagę na obecność stanu przednadcisnieniowego (tzw. nadciśnienie graniczne) u pacjentów z zespołem metabolicznym (120–139/80–89 mm Hg), ponieważ uznaje się, że pozostałe czynniki ryzyka związane z zespołem metabolicznym wpływają na wzrost ciśnienia tętniczego krwi do wartości, przy której wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego względu decyzję o rozpoczęciu leczenia uzależnia się nie tylko od wysokości ciśnienia krwi, ale także od obecności powikłań narządowych, towarzyszących czynników ryzyka miażdżycy i oszacowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u danego pacjenta [9]. W opublikowanych wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym podkreśla się znaczenie redukcji masy ciała i zmianę nawyków żywieniowych jako najskuteczniejszego postępowania w przywracaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Uważa się, że efekt hipotensyjny redukcji masy ciała i stosowania diety niskokalorycznej potęguje jednoczesny wzrost aktywności fizycznej i ograniczenie spożycia sodu. Modyfikacja stylu życia zwiększa także skuteczność leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi i redukuje ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [3]. Opublikowane wyniki większości badań wskazują, że widoczne korzyści kliniczne w postaci zmniejszonego ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku obniżenia ciśnienia tętniczego krwi są niezależne od rodzaju stosowanego leku [9]. Jednocześnie istnieją przekonujące dowody, że najskuteczniejszą grupą leków hipotensyjnych stosowanych u pacjentów z MS i cukrzycą są inhibitory konwertazy angiotensyny II (ACEI) oraz antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (ATRB) [3,15]. Głównym działaniem tych leków jest hamowanie aktywności układu RAS, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza dla pacjentów z nadwagą lub otyłością. Wykazano bowiem, że biosynteza elementów układu RAS odbywa się w tkance tłuszczowej, a ich zwiększona ilość może odgrywać rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością [18]. Wyniki niektórych badań klinicznych wskazują, że leki z tej grupy mają przewagę nad innymi lekami hipotensyjnymi w leczeniu pacjentów z zespołem metabolicznym i współistniejącą cukrzycą, ponieważ oprócz działania hipotensyjnego

zwiększają wrażliwość tkankową na insulinę, nie zaburzają metabolizmu lipidów, wykazują działanie nefroprotektcyjne [26]. Bardzo duże znaczenie w terapii zespołu metabolicznego ma omówiona zdolność inhibitorów konwertazy angiotensyny II (ACEI) oraz antagonistów receptora AT1 angiotensyny II (ATRB) do zwiększania wrażliwości na insulinę, a tym samym do zmniejszenia ilości nowych przypadków cukrzycy [55]. Na podstawie badań klinicznych ocenia się, że wielu pacjentów, aby osiągnąć zalecane wartości ciśnienia tętniczego krwi wymaga terapii skojarzonej z kilkoma lekami hipotensyjnymi. Rezultaty badania HOT (Hypertension Optimal Treatment) wskazują, że monoterapia prowadzi do pożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi jedynie u 26% pacjentów. Pozostali chorzy wymagają więc terapii skojarzonej. W badaniu HOT jako lek podstawowy stosowano bloker kanału wapniowego, który łączono z inhibitorem konwertazy angiotensyny, dodatkowo podając pacjentom kwas acetylosalicylowy, co korzystnie wpływało na śródbłonek naczyniowy [28].

Podsumowując zagadnienie leczenia nadciśnienia tętniczego w zespole metabolicznym należy stwierdzić, że w świetle dotychczasowych danych lekami, które najskuteczniej przeciwdziałają wystąpieniu powikłań tego zespołu w postaci incydentów sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2 są inhibitory konwertazy angiotensyny i/lub blokery receptorów AT1 angiotensyny II.

PODSUMOWANIE

Zespół metaboliczny stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2. W terapii zespołu metabolicznego należy uwzględniać zarówno zmianę stylu życia, jak również stosowanie leków modyfikujących poszczególne elementy składowe tego zespołu. Do podjęcia postępowania terapeutycznego skłaniają wyniki badań dokumentujących zagrożenia dla zdrowia, jakie stwarza obecność zespołu metabolicznego. Obserwuje się wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, co niewątpliwie jest związane z ograniczeniem wysiłku fizycznego i nieprawidłowym odżywianiem – czynnikami sprzyjającymi otyłości. Opracowanie nowych i bardziej efektywnych strategii postępowania leczniczego w zespole metabolicznym będzie możliwe dzięki lepszemu poznaniu mechanizmów patogenetycznych prowadzących do jego wystąpienia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmed S., Cannon C.P., Murphy S.A., Braunwald E.: Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur. Heart J*, 2006; 27: 2323–2329
- [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] Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P., American Diabetes Association: Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: S65–S67
- [4] Balkau B., Vernay M., Mhamdi L., Novak M., Arondel D., Vol S., Tichet J., Eschwège E.: 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
- [5] Beckman J.A., Creager M.A., Libby P.: Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology and management*. *JAMA*, 2002; 287: 2570–2581
- [6] Berger J.P., Akiyama T.E., Meinke P.T.: PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2005; 26: 244–251
- [7] Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rader D.J., Rouleau J.L., Belder R., Joyal S.V., Hill K.A., Pfeffer M.A., Skene A.M.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504
- [8] Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L., Kodama K., Retzlaff B.M., Brunzell J.D., Shofer J.B., Fish B.E., Knopp R.H., Kahn S.E.: Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2004; 53: 2087–2094



- [9] Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr, Roccella E.J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*, 2003; 289: 2560–2572
- [10] Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of Health. *Obesity Res.*, 1998; 6(Suppl.2): 51S–209S
- [11] Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 995–1003
- [12] Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group: The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia. The DALI study: a double blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1335–1341
- [13] Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M., Tan M.H., Lefèbvre P.J., Murray G.D., Wilcox R.G., Wilhelmssen L., Betteridge J., Birkeland K., Golay A., Koranyi L., Laakso M., Mocaň M.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279–1289
- [14] Durbin R.J.: Thiazolidinedione therapy in prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes Obes. Metab.*, 2004; 6: 280–285
- [15] Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005; 365: 1415–1428
- [16] Eckel R.H., Kahn R., Robertson R.M., Rizza R.A.: Preventing cardiovascular disease and diabetes. A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1697–1699
- [17] Eisenberg S., Gavish D., Oschry Y., Fainaru M., Deckelbaum R.J.: Abnormalities in very low, low and high density lipoproteins in hypertriglyceridemia: reversal toward normal with bezafibrate treatment. *J. Clin. Invest.*, 1984; 74: 470–482
- [18] Engeli S., Negrel R., Sharma A.M.: Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000; 35: 1270–1277
- [19] 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
- [20] Fagerberg B., Edwards S., Halmos T., Lopatynski J., Schuster H., Stender S., Stoa-Birketvedt G., Tonstad S., Halldórsdóttir S., Gause-Nilsson I.: Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor α/γ agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia* 2005; 48: 1716–1725
- [21] Ford E.S.: Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome a summary evidence. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1769–1778
- [22] Freeman D.J., Norrie J., Sattar N., Neely D.G., Cobbe S.M., Ford I., Isles C., Lorimer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J., Shepherd J., Gaw A.: Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001; 103: 357–362
- [23] Fruchart J.C., Brewer H.B.Jr, Leitersdorf E.: Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 81: 912–917
- [24] Ginsberg H.N.: REVIEW: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 383–392
- [25] 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
- [26] 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
- [27] Guerre-Millo M., Gervois P., Raspé E., Madsen L., Poulain P., Derudas B., Herbert J.M., Winegar D.A., Willson T.M., Fruchart J.C., Berge R.K., Staels B.: Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 16638–16642
- [28] Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlof B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762
- [29] Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G., Liu S., Solomon C.G., Willett W.C.: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 790–797
- [30] Iwaki M., Matsuda M., Maeda N., Funahashi T., Matsuzawa Y., Makishima M., Shimomura I.: Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003; 52: 1655–1663
- [31] Keech A., Colquhoun D., Best J., Kirby A., Simes R.J., Hunt D., Hague W., Beller E., Arulchelvam M., Baker J., Tonkin A.: Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose. Result from the LIPID trial. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2713–2721
- [32] Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R.: Metformin: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 137: 25–33
- [33] Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J.: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 2006; 29: 1478–1485
- [34] Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M., Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 393–403
- [35] Korner J., Aronne L.J.: Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2616–2621
- [36] Kubota N., Terauchi Y., Kubota T., Kumagai H., Itoh S., Satoh H., Yano W., Ogata H., Tokuyama, Takamoto I., Mineyama T., Ishikawa M., Moroi M., Sugi K., Yamauchi T., Ueki K., Tobe K., Noda T., Nagai R., Kadowaki T.: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and independent pathways. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 8748–8755
- [37] Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B., Devereux R.B., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Julius S., Kjeldsen S.E., Kristiansson K., Lederballe-pedersen P., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., Aurup P., Edelman J., Snapinn S.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002; 359: 1004–1010
- [38] Lüscher T.F., Creager M.A., Beckman J.A., Cosentino F.: Diabetes and Vascular Disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*, 2003; 108: 1655–1661
- [39] Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y.: PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*, 2001; 50: 2094–2099
- [40] McFarlane S.I., Muniyappa R., Francisco R., Sowers J.R.: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 1451–1458
- [41] McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J., Golden S.H., Schmidt M.I., East H.E., Ballantyne C.M., Heiss G.: The metabolic syndrome and 11-Year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 385–390
- [42] 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

- [43] Nawrocki A.R., Rajala M.W., Tomas E., Pajvani U.B., Saha A.K., Trumbauer M.E., Pang Z., Chen A.S., Ruderman N.B., Chen H., Rossetti L., Scherer P.E.: Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 2654–2660
- [44] Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., Crowe T., Howard G., Cooper C.J., Brodie B., Grines C.L., DeMaria A.N.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 1071–1080
- [45] Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J.: Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2005; 294: 2581–2586
- [46] Padwal R., Li S.K., Lau D.C.: Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27: 1437–1446
- [47] Pajvani U.B., Hawkins M., Combs T.P., Rajala M.W., Doebber T., Berger J.P., Wagner J.A., Wu M., Knopps A., Xiang A.H., Utzschneider K.M., Kahn S.E., Olefsky J.M., Buchanan T.A., Scherer P.E.: Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 12152–12162
- [48] Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I., Larsen M.L., Bendiksen F.S., Lindahl C., Szarek M., Tsai J.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2437–2445
- [49] Pi-Sunyer F.X., Aronne L.J., Heshmati H.M., Devin J., Rosenstock J.: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA*, 2006; 295: 761–775
- [50] Prasad A., Quyyumi A.A.: Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004; 110: 1507–1512
- [51] Pyorala K., Pedersen T.R., Kjekshus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G.: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 1997; 20: 614–620
- [52] Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., Faas F.H., Linares E., Schaefer E.J., Schectman G., Wilt T.J., Wittes J.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 410–418
- [53] Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Nelson D.B., Elam M.B., Schaefer E.J., Faas F.H., Anderson J.W.: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch. Intern. Med.*, 2002; 162: 2597–2604
- [54] Schoonjans K., Staels B., Auwerks J.: Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J. Lipid. Res.*, 1996; 37: 907–925
- [55] Schupp M., Lee L.D., Frost N., Umbreen S., Schmidt B., Unger T., Kintscher U.: Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ activity by losartan metabolites. *Hypertension*, 2006; 47: 586–589
- [56] Semenkovich C.F.: Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1813–1822
- [57] Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z., Schwammenthal E., Adler Y., Goldenberg I., Leor J., Boyko V., Mandelzweig L., Behar S.: Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2004; 109: 2197–2202
- [58] Thearle M., Aronne L.J.: Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2003; 32: 1005–1024
- [59] The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Benzaifibrate Infraction Prevention (BIP) Study. *Circulation*, 2000; 102: 21–27
- [60] The NAVIGATOR Trial Steering Committee. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research, rationale and design of the NAVIGATOR trial. *Diabetes*, 2002; 51(Suppl.2): A116
- [61] Thomas F., Bean K., Pannier B., Oppert J.M., Guize L., Benetos A.: Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension*, 2005; 46: 654–659
- [62] Thompson P.D., Buchner D., Piña I.L., Balady G.J., Williams M.A., Marcus B.H., Berra K., Blair S.N., Costa F., Franklin B., Fletcher G.F., Gordon N.F., Pate R.R., Rodriguez B.L., Yancey A.K., Wenger N.K.: Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*, 2003; 107: 3109–3116
- [63] Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Aunola S., Cepaitis Z., Moltchanov V., Hakumaki M., Manninen M., Martikkala V., Sundvall J., Uusitupa M.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1343–1350
- [64] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998; 317: 703–713
- [65] Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Sygnowska E., Biela U., Drygas W., Tykarski A., Kozakiewicz K., Broda G.: Epidemiologia zespołu metabolicznego w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*, 2005; 63(Supl.4): S1–S4
- [66] Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Murakami K., Motojima K., Komeda K., Ide T., Kubota N., Terauchi Y., Tobe K., Miki H., Tsuchida A., Akanuma Y., Nagai R., Kimura S., Kadowaki T.: The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 41245–41254
- [67] Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.*, 2001; 7: 941–946
- [68] Yki-Järvinen H.: Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1106–1118
- [69] Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B., Pogue J., Bosch J., Wolfenbutter B.H., Zinman B.: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 2001; 286: 1882–1885
- [70] Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 145–153
- [71] 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

