

# Jacek Cynarski

---

## Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia zespołu metabolicznego X

---

Idō - Ruch dla Kultury : rocznik naukowy : [filozofia, nauka, tradycje wschodu, kultura, zdrowie, edukacja] 3, 222-244

---

2002

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej [bazhum.muzhp.pl](http://bazhum.muzhp.pl), gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

# MEDYCYNA – MEDICINE

Prezentowana tu praca stanowiła podstawę do uzyskania specjalizacji z endokrynologii (Łódź, 2001), a jej konsultantem i recenzentem był kierownik specjalizacji prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński (Instytut Endokrynologii AM w Łodzi) – wybitny specjalista w tej dziedzinie. Artykuł ten koresponduje poniekąd (*implicit*) z przedstawioną w I tomie naszego pisma „Systemową teorią zdrowia Fritjofa Capry”, opisując typową chorobę cywilizacyjną, która aktualnie trapi społeczeństwo amerykańskie a już wkrótce może pojawić się także w naszym kraju. Zdaniem Redakcji, najlepszą profilaktyką wydaje się tu być całozyciowa, ustawiczna praktyka sztuk walki.

Autor jest lekarzem medycyny – absolwentem AM w Krakowie – z prawie 20-letnim stażem zawodowym. Lek. med. Jacek Cynarski posiada II stopień specjalizacji w zakresie endokrynologii oraz I stopień w zakresie homeopatii. Od 9 lat współpracuje ze Stowarzyszeniem Idókan Polska. Jest lekarzem Rz. O. „Dōjō Budókan” – centralnego ośrodka SIP, a także interesuje się sportami walki.

Pracę zakwalifikował do publikacji – jako studium poglądowe – członek Komitetu Naukowego naszej Redakcji prof. dr hab. med. Ryszard Cieślak.

JACEK CYNARSKI  
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
w Strzyżowie, SIP Rzeszów

## Współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia zespołu metabolicznego X

Słowa kluczowe: endokrynologia, diabetologia, zespół polimetaboliczny, zaburzenia lipidowe

### WSTĘP

Zespół X został po raz pierwszy opisany przez G. Reavena [1988]. W skład tego zespołu wchodzi: otyłość typu brzusznej, zwiększona oporność tkanek na działanie insuliny, podwyższone stężenie insuliny we krwi, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2, zaburzenia w gospodarce tłuszczowej, tj. podwyższone stężenie we krwi „złego” cholesterolu i triglicerydów (tłuszczów prostych), a obniżone cholesterolu „dobrego”, nadciśnienie tętnicze, zwiększona zapadalność na miażdżycę naczyń.

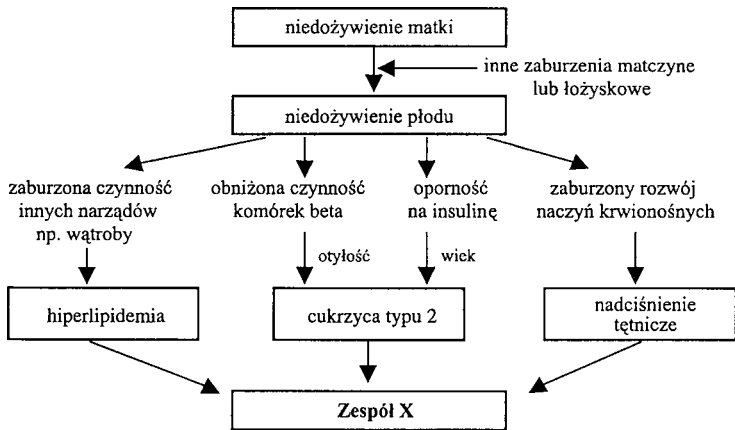
W krajach wysokorozwiniętych otyłość i cukrzyca typu 2 stanowią obecnie główny problem zdrowotny, a w wielu krajach rozwijających się oraz w ubogich grupach etnicznych w krajach wysokorozwiniętych (Amerykanie pochodzenia meksykańskiego, Afro-Amerykanie, Aborygeni australijscy) osiągają one rozmiary epidemii. We wszystkich tych grupach obecna jest hiperinsulinemia i insulinooporność, które, jak wykazano, stanowią czynniki przepowiadające (predyktory) wystąpienie w przyszłości cukrzycy typu 2 oraz, jak się sugeruje, ważne czynniki etiopatogenne zespołu metabolicznego. Coraz lepiej zdajemy sobie obecnie sprawę z tego, że cukrzyca typu 2 stanowi jeden z całego zespołu czynników ryzyka chorób układu krążenia (CVD) składających się na zespół metaboliczny. Osoby z tym zespołem są poważnie zagrożone wystąpieniem miażdżycy, gdyż każdy z czynników ryzyka zawarty w grupie zespołu metabolicznego jest oddzielnym, ważnym czynnikiem ryzyka CVD. Poza tym, mają one również swój oddzielny wpływ na ryzyko miażdżycy jako grupa czynników (tzn. ryzyko wystąpienia miażdżycy nie jest prostą sumą wynikającą z pojawienia się poszczególnych czynników ryzyka, ale ją przewyższa). Podstawowe znaczenie dla redukcji nasilenia i częstotliwości występowania zmian w obrębie dużych naczyń ma lepsze zrozumienie zespołu metabolicznego, na który składa się nietolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i otyłość typu brzusznej. Choć postulowano, że hiperinsulinemia/insulinooporność stanowi podstawowy czynnik etiologiczny zespołu metabolicznego, to dane epidemiologiczne nie wskazują, by była ona odpowiedzialna za wszystkie nieprawidłowości występujące w tym zespole.

Według nowej koncepcji, zwanej hipotezą Barkera [1997 a, b, c], poszczególne elementy zespołu X, choć ujawniają się dopiero w wieku dorosłym, zaprogramowane są już w okresie życia wewnątrzmacicznego. Mają one stanowić odpowiedź na niedożywienie płodu, wyrażone małą masą urodzeniową, a dokładniej niedorozwojem wewnątrzmacicznym płodu. Zależność ta ujawnia się zwłaszcza u ludzi, którzy będąc kiedyś noworodkami z małą masą urodzeniową, w życiu dorosłym stali się otyli. Między innymi okazało się, że:

- mężczyźni z grup o najniższej masie urodzeniowej i masie ciała w pierwszym roku życia charakteryzują się najwyższą umieralnością z powodu CVD;
- im mniejsza masa urodzeniowa, tym częściej w wieku dorosłym występuje metaboliczny zespół X, któremu towarzyszy oporność tkanek na insulinę i hiperinsulinemia;
- zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, upośledzony rozwój płodu wydaje się prowadzić do oporności na insulinę i związanych z tą opornością zaburzeń: podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, wysokiego stężenia triglicerydów i niskiego cholesterolu HDL w surowicy; największe nasilenie tych czynników ryzyka CVD występują u tych osób, które miały małą urodzeniową masę ciała i w życiu dorosłym stały się otyłe.

### TRYMESTRY CIĄŻY

	<b>Pierwszy</b> Zahamowanie wzrostu	<b>Drugi</b> Zaburzenie stosunku masy płodu do masy łożyska	<b>Trzeci</b> Utrzymanie rozwoju mózgu kosztem tułowia
Masa urodzeniowa	↓ Obniżona	↓ Oporność na insulinę/ niedobór insuliny	↓ Oporność na GH/ niedobór GH
Proporcje ciała	↓ Proporcjonalnie mały	↓ Obniżona	↓ Prawidłowa
Masa ciała w 1 roku	↓ Obniżona	↓ Szczipły	↓ Krótki
Wiek dorosły	↓ ↑Ciśnienie tętnicze krwi	↓ Prawidłowa	↓ Obniżona
Zgon	↓ Krwotoczny udar mózgu	↓ ↑Ciśnienie tętnicze krwi Cukrzyca typu 2	↓ ↑Ciśnienie tętnicze krwi ↑LDL – cholesterol ↑Fibrynogen
		↓ CVD	↓ CVD Zakrzepowy udar mózgu



### **Podwzgórzowe pochodzenie zespołu metabolicznego X**

Istnienie wyraźnych podobieństw pomiędzy zespołem Cushinga i metabolicznym zespołem X czyni prawdopodobnym, że hiperkortyzolemia ma swój udział również w tym drugim zespole [Bjorntorp 1991, 1993]. Poziom kortyzolu w ślinie można oznaczać w normalnych, codziennych warunkach, w tym również w trakcie zdarzeń postrzeganych w naszym życiu codziennym jako stresujące. Pomiary takie wyraźnie wykazują, że prawidłowa regulacja wydzielania kortyzolu związana jest z doskonałym stanem zdrowia określanym na podstawie zmiennych antropometrycznych, metabolicznych i hemodynamicznych. W warunkach postrzeganych jako stresujące, wydzielanie kortyzolu jest zwiększone i poprzedza metaboliczny zespół X (insulinooporność, otyłość typu trzewnego, podwyższony poziom lipidów i ciśnienia tętniczego krwi). U niewielkiego odsetka populacji, pojawia się defekt polegający na „wyczerpaniu się” wydzielania kortyzolu, któremu towarzyszy spadek wydzielania steroidów płciowych i hormonu wzrostu – jest on silnie związany z metabolicznym zespołem X [Bjorntorp 1988]. Nieprawidłowości w zakresie sfery psychosocjalnej i socjoekonomicznej są ściśle związane z tendencjami do nadużywania pokarmu i zmianami nastroju w kierunku depresyjno – lękowego. Upośledzeniu ulega kontrola wydzielania kortyzolu poprzez układ sprzężenia zwrotnego, w którym biorą udział ośrodkowe receptory glikokortykoidowe (GR) – czynność tych receptorów staje się nieprawidłowa. Nieprawidłowości te mają związek z polimorfizmem w obrębie lokus genu GR, który związany jest również z otyłością typu brzuszno i insulinoopornością. Prawdopodobnie metaboliczny zespół X powodowany jest przez nieznacznie nasilone wydzielanie kortyzolu, które można stwierdzić w trakcie reakcji na stresy życia codziennego. U jego podstaw leżą czynniki środowiskowe, a pojawia się on z różnym nasileniem w zależności od podatności genetycznej.

### **Hormon wzrostu i zespół metaboliczny X**

Istnieją uderzające podobieństwa pomiędzy zespołem metabolicznym, a nie leczonym niedoborem hormonu wzrostu (GH) u osób dorosłych. Podstawowymi elementami obecnymi w obu tych patologiach są otyłość brzuszna/wisceralna i insulinooporność. Inne, powszechnie obecne w obu z nich nieprawidłowości to przedwczesnie rozwijająca się miażdżycza i zwiększona umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Podobieństwa te wskazują, że ważną rolę w zaburzeniach metabolicznych cechujących oba te stany odgrywać mogą nieoznaczalne i niskie poziomy GH. Współcześnie przeprowadzone badania wskazują, że brzuszna/wisceralna dystrybucja tkanki tłuszczowej związana jest z obecnością pewnych zaburzeń endokrynych, w tym ze zwiększoną aktywnością osi podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowej oraz osłabionym wydzielaniem GH i steroidów płciowych [Corpas, Harmon, Blackman 1993]. Teoretycznie, te nieprawidłowości endokryne mogą być konsekwencją otyłości, ale mogą również być czynnikiem sprawczym otyłości. Fakt, że uzupełnianie GH u osób z otyłością typu brzuszno redukować może negatywne konsekwencje metaboliczne otyłości trzewnej sugeruje, że obecność niskich poziomów tego hormonu we krwi ma ważne znaczenie w patogenezie zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością typu wisceralno-brzuszno.

### **CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO X**

Prawdopodobnym jest, że w nowym mileniu metaboliczny zespół X stanie się jedną z najczęstszych chorób rodzaju ludzkiego, a poprzez wpływ jaki wywiera na zachorowalność i przedwczesną umieralność, również jedną z najbardziej kosztownych. Waga, jaką się do niego przykładają wzrosła gdy stwierdzono, że wiele z jego elementów zwiększa w sposób istotny prawdopodobieństwo wystąpienia przedwczesnego zachorowania lub zgonu,

z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie miażdżycy). Ale prawdopodobne jest również, że zespół ten zostanie określony mianem schorzenia, które najłatwiej poddaje się działaniom profilaktycznym – stanie się tak, jak tylko dostępne staną się środki o odpowiedniej skuteczności i odpowiednim profilu bezpieczeństwa.

Jako że częstość występowania metabolicznego zespołu X jest różna w różnych populacjach i zależy w znacznym stopniu od tego, jak zdefiniowana jest jego charakterystyka i kryteria diagnostyczne, niemożliwym jest obecnie określenie częstości jego występowania w populacji całego świata. Nie ustalono dotychczas, które elementy muszą być obecne, by można było rozpoznać metaboliczny zespół X ani też, ile z tych elementów musi być obecnych równocześnie. Tak więc wszelkie obliczenia dotyczące metabolicznego zespołu X są przybliżeniami, ustalonymi na podstawie przybliżeń dotyczących różnych komponent zespołu.

Szacując częstość występowania metabolicznego zespołu X w USA można zacząć od stwierdzenia, że większość osób z cukrzycą typu 2 (których w USA jest około 12 milionów) to członkowie grupy dotkniętej zespołem metabolicznym X. Do grupy tej można doliczyć te osoby, u których występuje kombinacja otyłości i upośledzonej tolerancji glukozy (w przybliżeniu kolejne 12 milionów w USA). Osoby, u których występuje nadciśnienie razem z niektórymi elementami zespołu to kolejne około 10 milionów. Po podsumowaniu tych liczb i skorygowaniu ich tak, by kilka razy nie były liczone te same osoby (tzn. by jedna osoba nie była wliczana do grupy dotkniętej metabolicznym zespołem X kilka razy np. ze względu na występowanie u niej cukrzycy i otyłości) widać, że w samych Stanach Zjednoczonych do roku 2010 w obrębie populacji osób dorosłych będzie 50 do 75 milionów osób (lub więcej) z wyraźnymi objawami zespołu. Należy zauważyć, że metaboliczny zespół X, podobnie jak wszystkie zespoły, składa się z pewnej określonej liczby elementów składowych oraz, że nie wszystkie z nich muszą być konieczne obecne u określonego pacjenta. Oceniając, jak duży jest odsetek osób wolnych od wszystkich głównych elementów składowych metabolicznego zespołu X Ferranni i współpracownicy oszacowali, że wynosi on tylko około 30% [Ferranni i wsp. 1996].

## **PRZYCZYNY ZESPOŁU METABOLICZNEGO X**

### **Wydzielanie insuliny i insulinooporność: specyficzność tkankowa**

Jedna ze składowych metabolicznego zespołu X wydaje się być ważniejsza niż wszystkie inne i obecna u prawie wszystkich osób dotkniętych tą patologią – jest nią insulinooporność z hiperinsulinemią. Hiperinsulinemia może być konsekwencją defektu komórek  $\beta$ , lub konsekwencją obwodowego sprzężenia zwrotnego, natomiast insulinooporność może odzwierciedlać defekt obwodowy lub komórek docelowych.

Dowody świadczące o istnieniu mechanizmów i oddziaływań powodujących, że insulinooporność jest czynnikiem wyzwalającym metaboliczny zespół X, są słabe, a to z kilku powodów. Gdy rozpoznawana jest cukrzyca, insulinooporność jest już zazwyczaj obecna, podobnie jak upośledzenie uwalniania insuliny w odpowiedzi na obciążenie glukozą. Postawiono więc pytanie – Czy cukrzyca typu 2 może rozwinąć się bez obecności insulinooporności i bezwzględnego upośledzenia wydzielania insuliny? Należy zauważyć, że komórki  $\beta$  w czasie, gdy rozwija się cukrzyca są w stanie produkować insulinę, a właściwie produkują ją i wydzielają w dużych ilościach, nawet wyższych niż normalnie w fazie przedcukrzycowej. Jednak komórki te nie reagują w sposób prawidłowy na sygnał, jakim jest obecność glukozy. Dlatego też możemy wyróżnić etap, na którym występuje wczesny defekt czynnościowy (lub inaczej, defekt reaktywności) komórek  $\beta$ , ale nie upośledzenie wydzielania całkowitego (lub wytwarzania) insuliny.

Insulinooporność, oceniana zwykle przy pomocy euglikemicznej klamry hiperinsulinemicznej, rozwija się na wczesnych etapach rozwoju zespołu. Jednak stwierdzenie obecności insulinooporności na poziomie całego organizmu nie pozwala nam na określenie, jaka jest czułość na działanie insuliny w obrębie różnych tkanek. Tkanka tłuszczowa na przykład nie jest oporna na działanie insuliny jeszcze przez jakiś czas od momentu, gdy insulinooporność na poziomie całego organizmu jest już obecna [Hansen, Jen, Schwartz 1988]; natomiast w obrębie tkanki mięśniowej insulinooporność rozwija się na bardzo wczesnych etapach rozwoju zespołu (dotyczy to przynajmniej kilku ze szlaków metabolicznych, które zostały dotychczas zbadane) [Ortmeyer, Bodkin, Hansen 1993].

#### *Fizjologia tkanki tłuszczowej*

Najnowszy i największy organ endokryny – tkanka tłuszczowa – okazuje się być źródłem wielu krążących substancji, mogących mieć swój udział w patofizjologii metabolicznego zespołu X.

Stwierdzono, że wysoki poziom leptyny w osoczu związany jest zazwyczaj z otyłością (zarówno u ludzi jak i innych naczelnych) [Bodkin i wsp. 1996]; związek ten jednak dotyczy tylko osobników wolnych od cukrzycy. Wraz z wystąpieniem cukrzycy poziom leptyny zwykle spada. Możliwym jest, że leptyna – i insulinooporność łączy również coś innego, niż otyłość, jednak dotychczas nie zostało to rozstrzygnięte. Istnieją związki pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a kilkoma elementami składowymi metabolicznego zespołu X, w tym BMI, insulinemią na czczo, czułością na działanie insuliny (mierzoną przy pomocy euglikemicznej klamry hiperinsulinemicznej), poziomem cholesterolu całkowitego, apolipoproteiny B, skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi i poziomem małych gęstych LDL [Haffner i wsp. 1999]. Stwierdzono ostatnio, że poziom leptyny w surowicy są niezależnie powiązane ze zwiększonym poziomem kwasu moczowego w surowicy krwi i nieprawidłowościami w zakresie fibrynolizy, w tym z niską aktywnością tPA/wysoką aktywnością PAI –1 [Soderberg i wsp. 1999]. Podsumowując, korelacje pomiędzy poziomem leptyn a metabolicznym zespołem X oceniane są jako słabe, a prawdopodobieństwo istnienia związku przyczynowo – skutkowego między nimi wydaje się być małe.

Stężenia adiponektyny, jednego z niedawno odkrytych hormonów obecnych we krwi krążącej, a uwalnianego z tkanki tłuszczowej, zmieniają się w sposób przeciwny do poziomów leptyn w osoczu. Poziom adiponektyny spada wraz z narastaniem hiperinsulinemii [Hotta i wsp. 1998].

Kolejny marker, białko stymulujące acylację (ASP), stymuluje transport glukozy i syntezę trójglicerydów w obrębie adipocytów. Stwierdzono, że ma ono mniejsze powinowactwo do receptora i jest słabiej wiązane w obrębie tkanki sieci u otyłych mężczyzn, przyczyniając się prawdopodobnie do rozwoju zespołu metabolicznego X.

Prawdopodobnym jest również, że tkanka tłuszczowa stanowi element układu renina – angiotensyna, odgrywającego dobrze poznaną rolę w regulowaniu ciśnienia tętniczego krwi poprzez wywieranie wpływu na czynność nerek, napięcie mięśniówki naczyń oraz ich strukturę. Układ renina – angiotensyna może być również głębiej uwikłany w zaburzenia związane z otyłością, w tym również metaboliczny zespół X. Angiotensynogen, enzym konwertujący angiotensynę, receptor angiotensyny typu 1, chymaza i geny białka wiążącego reninę – wszystkie one ulegają ekspresji w obrębie tkanki tłuszczowej [Engeli i wsp. 1999], a ich produkcja jest zwiększona u osób u których obecne są jednocześnie nadciśnienie tętnicze oraz hiperinsulinemia.

#### *Ośrodkowy układ nerwowy*

W rozważaniach nad insulinoopornością, ktoś może zapytać czy odporność na działanie insuliny nie jest po prostu odpowiednią do bodźca reakcją na nadmierną ilość insuliny lub

nadmierną jej syntezę wyzwalaną przez OUN. W chwili obecnej niemożliwym jest rozstrzygnięcie, co ma miejsce najpierw, ale co najmniej prawdopodobne jest, że nasilona stymulacja komórek  $\beta$  przez OUN stanowić może czynnik napędzający patologię we wczesnych fazach metabolicznego zespołu X. Pobudzenie podwzgórza, w tym aktywacja osi podwzgórzowo – przysadkowej i układu współczulnego, odpowiedzialne może być za nieprawidłowości endokrynne, insulinooporność, otyłość wisceralną, dyslipidemię nadciśnienie tętnicze.

Metaboliczny zespół X powstaje natomiast w wyniku specyficznego oddziaływania środowiska na genetycznie podatne osoby [Bjorntorp, Holm, Rosmond 1999]. Nadmierna reaktywność ACTH jest jedną z cech, które wydają się być związane z otyłością i hiperinsulinemią [Pasquali i wsp. 1999]. Coraz większego znaczenia nabiera interakcja współczulnego układu nerwowego, otyłości i osi współcześnie – nadnerczowej.

#### *Procesy starzenia*

Starzenie się organizmu odgrywa ważną rolę w zespole metabolicznym X. Częstość występowania tego zespołu wzrasta wraz z wiekiem (przynajmniej do siedemdziesiątki), w związku z czym przewidywane wydłużanie się średniej długości życia, szczególnie w krajach zachodnich implikuje, że częstotliwość występowania przynajmniej niektórych składowych zespołu osiągnie poziom epidemiczny już na początku XXI wieku. Jednak czy i w jaki sposób mechanizmy rządzące szybkością starzenia się organizmu oddziałują wzajemnie z mechanizmami rządzącymi zespołem metabolicznym X, nie jest wiadome.

#### *Czynniki genetyczne vs. czynniki środowiskowe*

Powszechnie akceptowany jest pogląd, że czynniki genetyczne mają wpływ na rozwój metabolicznego zespołu X; jednak ich natura, siła oddziaływania oraz ich interakcje zarówno między sobą jak i między nimi a środowiskiem wciąż jeszcze wymagają dokładniejszego zdefiniowania. Stwierdzenie znacznie wyższej częstotliwości występowania zespołu w obrębie pewnych grup etnicznych sugeruje istnienie pewnych predyspozycji genetycznych, które zdają się wywierać wpływ nie tylko na częstość występowania zespołu, ale też na wiek, w którym się on pojawia oraz na jego nasilenie [Tai i wsp. 1999]. Istnieje koncepcja, wg której metaboliczny zespół X stanowi zespół, na który znaczny wpływ mają czynniki genetyczne niezależne od tych, które stanowią podstawy genetyczne poszczególnych składowych zespołu. W świetle badań rodzinnych elementami, które odznaczały się najwyższym i współczynniki dziedziczności były: dystrybucja tkanki tłuszczowej, oraz poziomy dehydroepiandrosteronu (DHEA) i kortyzolu (około 50% – 60%).

Analiza segregacyjna wskazuje na obecność komponentów oligogenicznych i poligenicznych, których istnienie najlepiej można wyjaśnić zakładając obecność transmisji wieloczynnikowej oraz dziedziczenia genów recesywnych. Badania rodzinne zajmujące się ekspresją elementów tego zespołu wykazały, że zjawiska pleiotropowe są w tym zespole wszechobecne. Dlatego też wydaje się, że w badaniach nad wspólnymi związkami między otyłością, nadciśnieniem, insulinoopornością i dyslipidemią najlepszym modelem (przynajmniej na dziś) jest ten, który zakłada istnienie zarówno wpływu różnych składowych dziedzicznych jak i oddziaływania środowiska. Takie same wnioski płyną z badania porównawczego przeprowadzonego na Indianach Pima żyjących w północnym Meksyku i Indianach Pima żyjących w Arizonie [Valencia i wsp. 1999].

Badania epidemiologiczne prowadzone na różnych grupach osób dają pewien wgląd w możliwe interakcje. Dzięki nim wykazano, że u nieotyłych dzieci pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje wiele nieprawidłowości zespołu metabolicznego X; co więcej, wykazano

że są one obecne już w stosunkowo młodym wieku (średnio ok. 31 lat) [Strojek i wsp. 1998]. Inne badanie, przeprowadzone ostatnio na 3000 osób dorosłych w homogenicznej populacji Chińczyków wyselekcjonowanych w ten sposób, że u wszystkich tolerancja glukozy była prawidłowa pokazało, że u Chińców poziomy insuliny w osoczu były znacznie wyższe, mimo znacznie korzystniejszego profilu ryzyka sercowo – naczyniowego niż u Chińczyków (mężczyzn) [Chen, Tsai, Chou 1999].

Codziennie odnotowywane są nowe dowody na istnienie genetycznych korzeni metabolicznego zespołu X. I tak np. jednym z genów, które w ostatnich czasach są stawiane w roli kandydatów na geny tego typu jest gen Cd36, który wiąże się z występowaniem nadciśnienia tętniczego i zaburzeniami metabolizmu węglowodanów i lipidów [Pravenec 1999]. Wiele innych takich genów (w tym geny kodujące białka biorące na wielu etapach udział w metabolizmie glukozy i lipidów) zostało zidentyfikowanych jako elementy, które potencjalnie mogą mieć swój udział w patogenezie jednej lub kilku ze składowych metabolicznego zespołu X. Jednak udział, jaki mają pojedyncze geny w dyshomeostazie metabolicznej jest niewielki. Dlatego obecnie oczekuje się, że zostaną znalezione dowody na to, że nie pojedyncze geny, a duża liczba genów (razem) wywiera wpływ na rozwój zespołu i jego nasilenie. Jednak zasadnicze znaczenie dla dalszych poszukiwań genów – kandydatów, badania interakcji między genami i dla planowania coraz lepszych badań nad podatnością genetyczną i jej interakcjami z czynnikami środowiskowymi ma zdefiniowanie fenotypu zespołu metabolicznego X.

#### **Cechy patofizjologiczne i objawy kliniczne metabolicznego (aterogenego) zespołu X**

Klasycznymi wykładnikami tego zespołu pozostają:

- 1) insulinooporność,
- 2) hiperinsulinizm, objawiający się nie tylko hiperinsulinemią na czczo, ale również po aktywacji pokarmem, nawet przy prawidłowym przebiegu krzywej glikemii,
- 3) hiperglikemia (typowa dla cukrzycy nieinsulinozależnej – typ 2),
- 4) dyslipidemia, wyrażająca się głównie:
  - hipertrójglicydemią,
  - wzrostem stężenia cholesterolu VLDL, LDL oraz
  - obniżeniem stężenia cholesterolu HDL w surowicy krwi,
- 5) otyłość brzuszna (androidalna),
- 6) nadciśnienie tętnicze,
- 7) nasilona aterogeneza – wykazująca przede wszystkim charakter makroangiopatii.

Do innych zaburzeń metabolicznych, często występujących u pacjentów z zespołem X należą:

- paraproteinemia,
- wzrost stężenia krążących kompleksów immunologicznych,
- systemowe immunopatie,
- poliglobulia,
- *vasculitis*,
- mikroalbuminuria, jako wynik uszkodzenia śródbłonna przez zmodyfikowane LDL,
- *remodeling* naczyń – będący efektem oddziaływania insuliny i IGF (*Insulin Growth Factor*), jako czynników mitogennych na układ naczyniowy,
- hiperfibrynogenemia, będąca wyrazem aktywacji białek ostrej fazy.

Kolejne zaburzenia, będące elementami zespołu metabolicznego to:

- mikroalbuminurię – uznany czynnik ryzyka naczyniowego, który u otyłych wydaje się być związany z hiperinsulinizmem i dużym stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder



(*waist hipp ratio* WHR),

- stężenie osoczowe homocysteiny – potencjalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, pozostający również w dodatniej zależności z WHR.
- zespół bezdechu sennego (*sleapapnoe syndrom* SAS) – jako mechaniczne następstwo nadwagi, charakteryzujące się występowaniem nocnych przerw oddychania. Powyższe zaburzenie jest następstwem niedrożności dróg oddechowych oraz desaturacji krwi obwodowej. U osób ze znaczną otyłością najczęściej przebiega z wyraźnym wzrostem ciśnienia tętniczego i hiperinsulinemią stwierdzaną na czczo.
- zespół X bardzo często współistnieje z hipochondrią bądź stanami depresyjnymi. W tym zróżnicowanym zespole objawów klinicznych podstawowe znaczenie patogenetyczne spełniają dwa zjawiska, których wzajemna zależność nie została do tej pory jednoznacznie ustalona. Są to:
  - a) insulinooporność,
  - b) hiperinsulinizm (hiperinsulinemia).

### Sugerowane mechanizmy insulinooporności w cukrzycy typu 2

Upośledzona wrażliwość docelowych komórek na insulinę u chorych na cukrzycę typu 2 została jednoznacznie potwierdzona. Fakt ten został dokładnie opracowany po wprowadzeniu metody klamry metabolicznej (technika clamp) [De Fronzo, Goodman 1995].

Tkankowa (komórkowa) insulinooporność jest genetycznie uwarunkowana (komórkowa insulinooporność pierwotna) lub nabyta (insulinooporność komórkowa wtórna), w której prawidłowe stężenia insuliny wywierają mniejszy niż fizjologicznie efekt regulacyjny. Zmniejszenie wrażliwości tkanek obwodowych dotyczy w szczególności tych, które wykazują bezpośrednią insulino-wrażliwość, tj. mięśni szkieletowych, adipocytów, czy komórek wątroby.

Powyższy stan może również ujawnić się lub nasilić pod wpływem czynników środowiskowych, takich jak otyłość, bezczynność mięśniowa, dodatkowe choroby (np. marskość wątroby), stosowanie niektórych leków (np. tiazydów, glikokortykosteroidów) [Bjorntorp 1988; Bjorntorp i wsp. 1990; Ohlson i wsp. 1985].

Zjawisko insulinooporności może przebiegać:

- A. Na poziomie receptora insulinowego:
  - zmniejszenie liczby receptorów insulinowych na komórkach docelowych,
  - zaburzenie funkcji kinazy tyrozynowej podjednostki preceptora insulinowego błon komórkowych (mutacja powodująca zmianę reszt tyrozynowych w niektórych pozycjach tej podjednostki).
- B. Poniżej receptora insulinowego:
  - 1) W obrębie układu przekaźników działania insuliny na wewnątrzkomórkowe systemy efektorowe:
    - zaburzenie kaskady fosforylacji (aktywacją kinaz serynowych, treoninowych, tyrozynowych),
    - zaburzenie interakcji z białkami G i białkami wiążącymi GPT (*glutamic pyruvic transaminase*),
    - zaburzenie aktywacji fosfolipazy błonowej (zmniejszenie wytwarzania fosfoinozytydów i diacyloglicerolu),
    - zmniejszenie liczby i aktywności zależnych od insuliny transporterów glukozy, w tym głównie GLUT – 4 (*glucose transporter 4*).
- C. Na poziomie enzymów komórkowych:
  - zwiększenie aktywności enzymów czynnych na szlaku glikoneogenezy w wątrobie (karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej),

- zmniejszenie aktywności syntazy glikogenowej w mięśniach,
- zmniejszenie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej w mięśniach,
- zwiększenie aktywności lipazy trójglicerydowej w tkance tłuszczowej (zwiększenie utleniania kwasów tłuszczowych i wtórne hamowanie fosfofruktokinazy i heksokinazy).

#### Inne mechanizmy zmniejszające działanie insuliny obejmują:

- hiperglikemię,
- zwiększone wydzielanie amyliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych,
- nadmierne gromadzenie adenozyiny (zmniejszenie aktywności dezaminazy adenozyiny) w mięśniach, co powoduje hamowanie glikolizy,
- zmiany strukturalne tkanek:
  - a) nagromadzenie brzusznej tkanki tłuszczowej o większej gotowości lipolitycznej,
  - b) zwiększenie w mięśniach proporcji szybko kurczących się włókien białych opornych na działanie insuliny,
  - c) zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych w mięśniach.

Złożona i niewyjaśniona do tej pory patogeneza insulinooporności związana jest z faktem stałej modyfikacji czynników etiologicznych w miarę klinicznego ujawniania się i przebiegu schorzenia podstawowego. Z całą pewnością nie jest związana z obecnością przeciwciał wiążących insulinę w stężeniach dających objawy kliniczne [Reaven 1988; Olefsky 1981]. Główne zaburzenie dotyczy samego błonowego receptora insulinowego oraz systemów transmisji działania insuliny poniżej tego receptora (insulinooporność receptorowa i post-receptorowa). Jak dotąd nie udało się jednoznacznie ustalić, które z mechanizmów insulinooporności występującej w cukrzycy typu 2 są pierwotne, tzn. są wykładnikiem ekspresji określonej mutacji genetycznej, a które pojawiają się wtórnie w przebiegu choroby.

Badania zdrowych dzieci obojga rodziców z cukrzycą typu 2 oraz osób z nieprawidłową tolerancją glukozy [Czyżyk 1993] sugerują, iż pierwotna, genetycznie uwarunkowana predyspozycja do rozwoju insulinooporności przypada:

- a) zaburzonej funkcji kinazy tyrozynowej podjednostki  $\beta$  receptora insulinowego,
- b) zmniejszeniu liczby i aktywności zależnych od insuliny transporterów glukozy GLUT-4,
- c) zmniejszeniu aktywności syntazy glikogenowej,
- d) zmniejszeniu aktywności kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej mięśni.

Hiperinsulinemia, będąca odpowiedzią komórek  $\beta$  na insulinooporność, w zasadzie prowadzi do jej nasilenia poprzez dalszą redukcję liczby błonowych receptorów insulinowych w komórkach insulinozależnych oraz w wyniku hamowania transmisji sygnałów z aktywowanych receptorów insulinowych na układy efektorowe tych komórek. Pojawiająca się w późniejszym okresie hiperglikemia wywiera podobny wpływ na te komórki. W wyniku działania glikotoksycznego wyrażającego się supresyjnym oddziaływaniem na czynność komórek  $\beta$ , hiperinsulinemia zmniejsza również wytwarzanie transporterów glukozy zależnych od insuliny (GLUT – 4) w mięśniach [Rossetti, Giaccari, De Fronzo 1990]. W następnych etapach choroby pojawia się niewydolność komórek – wysp trzustkowych doprowadzająca do hypoinsulinemii, która poprzez zwiększenie lipolizy, utleniania kwasów tłuszczowych, indukcję glikoneogenezy i hamowanie glikolizy – utrwała i nasila insulinooporność.

Inne, rozpatrywane w cukrzycy typu 2 mechanizmy insulinooporności, to zwiększone wydzielanie amyliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych. Amylina wydzielana jest równoległe z insuliną przez komórki  $\beta$  i w tym schorzeniu syntetyzowana jest również w zwiększonych ilościach. Jest to polipeptyd liczący 37 aminokwasów zbliżony swoim składem (50%) do peptydu pochodnego genu kalcytoninowego (*calcitonin gen related polypeptide – CGRP*). Peptyd ten, podobnie jak CGRP w odniesieniu do syntezy glikogenu

w mięśniach, działa przeciwnie w stosunku do insuliny. Powoduje w nich rozpad glikogenu i uwalnianie do krwi dużej ilości kwasu mlekowego, który z kolei pozostaje substratem dla zwiększonej glikoneogenezy [Frontoni i wsp. 1991; Molina i wsp. 1990].

Zmiany strukturalne występujące w mięśniach mogą również przyczynić się do wystąpienia insulinooporności w cukrzycy typu 2. Stwierdza się w nich zmniejszoną gęstość naczyń włosowatych, co wydłuża okres dyfuzji insuliny do komórek mięśniowych. Stwierdza się również zmniejszenie odsetka czerwonych, wrażliwych na insulinę wolno kurczących się włókien o przewodze metabolizmu tlenowego i zwiększenie liczby szybko kurczących się włókien białych – opornych na jej działanie [Lillioja i wsp. 1987].

Patogeneza otyłości brzusznej i jej związek z rozwojem insulinooporności stanowi aktualnie przedmiot intensywnych badań.

Zaburzenia mechanizmów odpowiedzialnych za proliferację i dojrzewanie adipocytów, a także mechanizmów regulujących lipogenezę i lipolizę pozostają konsekwencją określonych predyspozycji genetycznych [Gearing i wsp. 1994; Torti i wsp. 1985].

Komórki tłuszczowe posiadają zdolność wewnątrzkomórkowej regulacji ekspresji genów i ich różnicowania w zależności od natężenia metabolizmu lipidów. Niektóre z syntetyzowanych białek ulegają sekrecji, aby uczestniczyć w obwodowej regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej (np. leptyna).

Badacze sygnalizują możliwość udziału czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ , kachektyna) w rozwoju insulinooporności u osób z nadwagą. Stwierdzono, iż adipocyty otyłych zwierząt doświadczalnych, a także ludzi z otyłością, wykazują wyraźnie zwiększoną ekspresję genu dla TNF i wyższe stężenie tej cytokiny w surowicy krwi [Hotamisligil, Spiegelman 1993; Hotamisligil i wsp. 1995]. Indukcja insulinooporności przez TNF może być wynikiem:

- a) supresji śródkomórkowych sygnałów regulacyjnych wyzwalanych przez insulinę po związaniu się z jej receptorem oraz
- b) blokady stymulowanej przez insulinę ekspresji GLUT – 4 w komórkach tłuszczowych [Grunfeld, Feingold 1991].

Jak dotąd nie został rozstrzygnięty problem, dlaczego kachektyna, znana między innymi ze swojego wyniszczającego wpływu na organizm, pomimo zwiększonej aktywności u osób otyłych nie wykazuje takiego efektu działania. Przyczynę tego zjawiska upatruje się w defekcie na poziomie receptorowego oddziaływania tej cytokiny.

Odrębnym, bardzo interesującym zagadnieniem pozostaje regulacja metabolizmu komórki tłuszczowej przez receptory aktywowane proliferatorami peroksydów  $\chi$  (PPAR  $\chi$ ). Dwie zidentyfikowane izoformy – PPAR  $\chi_1$  i PPAR  $\chi_2$  najprawdopodobniej w kompleksie z receptorem kwasu 9 – cis retinowego, aktywują transkrypcję genów dla enzymów uczestniczących w  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych [Chawla i wsp. 1994; Tontonoz i wsp. 1994].

Uczeni podkreślają ich aktywne zaangażowanie w proces dojrzewania adipocytów, a także wskazują na możliwość synergistycznego działania z innym czynnikiem transkryptyjącym c/EBP  $\alpha$  (*Enhancer Binding Protein* – białko jądrowe wiążące sekwencje CCAAT), którego ekspresja również znacząco wzrasta w okresie różnicowania się komórek tłuszczowych.

Wielogenowy, do końca nie wyjaśniony wpływ na regulację bilansu energetycznego, wyraża się istotnym oddziaływaniem na mechanizmy obwodowe (termogeneza, lipoliza, lipogeneza) oraz ośrodkowe (apetyt, sytość), a także warunkuje istnienie wzajemnych sprzężeń zwrotnych, decydujących o rozwoju otyłości i insulinooporności.

Hiperinsulinemia obecna jest:

- a) u dzieci obojga rodziców z typem cukrzycy skojarzonej,
- b) u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy,
- c) u osób w początkowym okresie jawnej cukrzycy typu 2 [Niskanen i wsp. 1990].

Prawdopodobnie jest ona reakcją na stopniowo narastającą hiperglikemię zależną od insulinooporności. Nie można jednak z całą pewnością wykluczyć występowania we wczesnych fazach rozwoju cukrzycy typu 2 również hiperinsulinemii pierwotnej, uwarunkowanej mutacją genetyczną [Lillioja i wsp. 1991].

Wzwyższym stężeniem glukozy we krwi na czczo towarzyszy zmniejszona wydolność wydzielnicza komórek  $\beta$ . Nie mniej jednak początkowy okres choroby znamionuje normo- lub nawet hiperinsulinemia. Zatem, niektórzy autorzy przyjmują, iż hiperinsulinemia wyprzedza występowanie cukrzycy typu 2, a postępujący spadek stężenia insuliny we krwi ma miejsce w trakcie przebiegu choroby [Modan i wsp. 1985]. Kliniczny obraz cukrzycy typu 2 kształtują zarówno zmniejszona wydolność czynnościowa komórek  $\beta$ , jak i postępujące obumieranie tych komórek (redukcja rzędu 20 – 40%). Opisano trzy rodzaje zaburzeń czynności komórek  $\beta$  wysp trzustkowych występujących w okresie poprzedzającym, a także w czasie trwania cukrzycy typu 2, są to:

- a) zmniejszenie lub całkowite wypadnięcie wczesnej fazy wydzielania insuliny,
- b) po dożylnym podaniu glukozy,
- c) zanik pulsacyjnej sekrecji insuliny,
- d) wzrost wydzielania proinsuliny równoległe ze zwiększeniem wydzielania,
- e) insuliny właściwej.

**W etiologii dysfunkcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych bierze się pod uwagę predyspozycję genetyczną, jak i wpływ glikotoksyczności skierowanej na czynność komórek  $\beta$ .**

Wykazano, że wzrost poziomu insuliny w osoczu prowadzi pośrednio do aktywacji obecnych w ścianie naczyniowej makrofagów. Uwalniane w następstwie aktywacji tych komórek monokiny, tj. interleukina 1, TNF (*tumor necrosis factor*), a także insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin like growth factor IGF-1*) nasilają proliferację komórek mięśni gładkich oraz tkanki łącznej ściany naczyniowej. Pewną rolę w przerzucie błony podstawnej oraz mięśniówki ściany naczyniowej w warunkach hiperinsulinemii przypisuje się także zmniejszonej produkcji prostacykliny (PGI<sub>2</sub>) przez komórki śródbłonna. Zaburzenie równowagi pomiędzy aktywnością śródbłonkowej prostacykliny a produkcją tromboksanu przez płytki krwi prowadzi do nasilonej adhezji i aktywacji tych komórek. W konsekwencji dochodzi do dalszego wzrostu syntezy i sekrecji czynników wzrostowych, głównie pochodzenia płytkowego [Trovati i wsp. 1995; Klein 1995].

### **Hiperglikemia**

Glikemia jest wypadkową oddawania glukozy przez wątrobę i jej zużytkowania w tkankach pozawątrobowych. Pamiętać jednak należy, iż znaczna część transportowanej z krwią glukozy jest pobierana i metabolizowana bez udziału insuliny, między innymi przez takie narządy jak mózg i szpik. Zwiększone oddawanie glukozy przez wątrobę, będące z reguły konsekwencją przyspieszonej glikoneogenezy, ujawnia się we wzroście glikemii na czczo, a z kolei upośledzone jej zużytkowanie w podwyższonych wartościach glikemii poposiłkowej.

Z chwilą wystąpienia pełnego obrazu cukrzycy typu 2 (trwałej hiperglikemii) wzrasta synteza i oddawanie glukozy przez wątrobę, przy równoczesnej, postępującej supresji zużytkowania glukozy w tkankach pozawątrobowych. Hiperglikemia zwiększa transport glukozy do mięśni i innych tkanek, jednak w warunkach niedoboru insuliny przemiana cukru nie jest całkowita. Ograniczona jest bowiem do glikolizy beztlenowej, co w efekcie zwiększa ustrojową pulę mleczanów i nasila proces glikoneogenezy w wątrobie.

Jak dotąd nie ustalono pierwotnej przyczyny hiperglikemii w rozwoju cukrzycy typu 2. Brane są pod uwagę insulinooporność hepatocytów, jak również tkanek pozawątrobowych (w tym – mięśni) [Klein 1995]. Hiperglikemia nie jest skutkiem niedoboru samej Insuliny, lecz wynikiem mniejszej efektywności tego hormonu. Niedobór insuliny występuje dopiero

w późniejszym okresie jawnej cukrzycy typu 2 i w równym stopniu odpowiedzialny jest za przebieg upośledzonej glikolizy i wzrost stężenia glukozy we krwi [Czyżyk 1993].

### **Zaburzenia przemiany lipidów.**

W stanach nie wyrównania metabolicznego każdego typu cukrzycy występują zaburzenia gospodarki tłuszczowej [Pravenec i wsp. 1999]. Pozostają skutkiem zarówno względnego jak i bezwzględnego niedoboru insuliny, nasilenia lipolizy w tkance tłuszczowej oraz zwiększenia syntezy lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) w wątrobie.

Wykazano, że w warunkach hiperinsulinemii dochodzi do wzrostu produkcji lipoproteiny a (Lp (a)). Jej główną składową apolipoproteina a, swoją strukturą przypomina plazminogen, co sprawia, iż kompetycyjnie konkuruje z nim o miejsca wiązania receptorowego. Sugeruje się, że Lp (a) stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca.

W cukrzycy typu 2 zaburzenia przemiany tłuszczów wyrażające się zwiększonym stężeniem miażdżycorodnych lipidów (trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, VLDL cholesterolu) i równo czesnym obniżeniem frakcji HDL – cholesterolu, występują także w stanach całkowitego wyrównania metabolicznego tej choroby [Bjorntorp i wsp. 1990].

We krwi chorych obecne są działające aterogennie małe gęste LDL – fenotyp B, podatne na oksydację. Równocześnie stwierdza się niskie stężenia bogatych w trójglicerydy HDL o małej zawartości apo AI. Apo AI są bowiem syntetyzowane w warunkach zmienionej aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) zależnej od hormonów, LPL-wątrobowej i swego białka transportującego CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*), jak i zmniejszonej generacji apo AI w hepatocytach w wyniku hiperinsulinemii. Ponadto we krwi wykazano przedłużającą się chylomikronemię poposiłkową (*postprandial lipemia*).

Nie wyjaśniono jaki jest mechanizm występowania zaburzeń lipidowych w zespole X. Tutaj prawdopodobnie istotna rola przypada hiperinsulinemii, a w szczególności pobudzeniu przez insulinę syntezy trójglicerydów. Rozważany jest również udział czynnika genetycznego, determinującego natężenie zaburzeń lipidowych w organizmie chorego.

### **Otyłość brzuszna (androidalna)**

Pozostaje wyrazem gromadzenia się tłuszczu w okolicy brzucha, zarówno w tkance podskórnej, jak i wewnątrz jamy brzusznej (krezka, sieć). Kliniką miarą otyłości brzusznej jest wzrost stosunku obwodu talii do obwodu bioder – WHR.

Dla mężczyzn wskaźnik ten równa się lub przekracza wartość 1,0; dla kobiet 0,8. WHR pozostaje w dodatniej zależności z natężeniem hiperinsulinemii i jego wzrost stwierdza się u większości chorych na cukrzycę typu 2 [Ohlson i wsp. 1985].

Nie jest w pełni wyjaśniane powiązanie patogenetyczne tego typu otyłości z cukrzycą typu 2 i hiperinsulinemią. Otyłość brzuszna z reguły wyprzedza występowanie tej choroby. Brany jest pod uwagę regionalny wpływ hiperinsulinizmu, genetyczna predyspozycja rozwoju biotypu androidalnego i cukrzycy typu 2. Typ androidalny otyłości występuje również w chorobie i zespole *Cushinga*, u kobiet ze zwiększoną aktywnością androgenną i zmniejszoną sekrecją gestagenów. Jednak u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy lub jawną cukrzycą regulacyjną tego typu zaburzenia hormonalne nie występują [Czyżyk 1993].

Otyłość brzuszna może wpływać na ujawnienie się cukrzycy typu 2. Adipocyty tego obszaru ciała są bardziej odporne niż adipocyty innych regionów na antylipolityczne działanie insuliny. Stanowią jednak źródło w dużej ilości kwasów tłuszczowych, które z tłuszczu, głównie obszaru wewnątrzbrzuszego szybko docierają do wątroby, gdzie ulegają utlenianiu. Na drodze zwiększonej dostawy acetylo – CoA, pośrednio nasilają glikoneogenezę, zaś wykorzystane do syntezy VLDL przyczyniają się do hiperlipidemii i związanych z nią

następstw metabolicznych. Tę postać otyłości kojarzy się z bardziej androidalnym typem mięśni kończyn, zawierających większą masę włókien białych szybko kurczących się, opornych na insulinę.

Występowanie metabolicznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca związane jest przede wszystkim z obecnością wisceralnego typu otyłości (otyłość brzuszna), a nie z obwodową (pośladkowo-udową) lokalizacją tkanki tłuszczowej.

Zwiększona ilość trzewnej tkanki tłuszczowej koreluje z dość złożonymi zaburzeniami endokrynnymi. Należą do nich wzmoczona aktywność osi podwzgórzowo – przysadkowej (CRF – ACTH – kortyzol) oraz pobudzenie układu współczulnego. Ponadto u obojga płci stwierdza się zmniejszone stężenie steroidowych hormonów płciowych. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania wydzielania gonadotropin przez kortykoliberynę (*cor-ticotropin releasing factor CRF*).

Aberracje endokryne wywierają różnoraki wpływ na tkanki obwodowe. Zarówno wzmoczone wydzielanie kortyzolu, jak i niskie stężenia testosteronu nasilają oporność na insulinę, prowadząc do wyrównawczej hiperinsulinemii [Reaven 1988; Modan i wsp. 1985]. Hiperinsulinemia stanowi istotny czynnik ryzyka choroby wieńcowej, ale może być również prekursorem innych procesów chorobowych, takich jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia.

Za pośrednictwem gęsto rozmieszczonych receptorów dla hormonów steroidowych, zaburzenia endokryne ukierunkowują odkładanie tłuszczu do magazynów trzewnych, posiadających więcej receptorów dla glikokortykoidów (GR) niż inne składy ustrojowe tłuszczu. Kompleks GR – kortyzol wyraża ekspresję aktywności enzymów biorących udział w gromadzeniu tłuszczu w tkankach trzewi. Małe stężenie hormonów płciowych nasila ten proces, bowiem progesteron chroni organizm przed niekorzystnymi efektami działania kortyzolu poprzez mechanizm współzawodnictwa o GR.

Testosteron przeciwdziała gromadzeniu się tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej także na drodze innych mechanizmów. Do zasadniczych należy proces hamowania ekspresji enzymów ułatwiających odkładanie się tłuszczu w tkankach [Reaven 1988; Bjorntorp 1988] oraz mechanizm czynnościowej blokady aktywnych lipolitycznie receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, ułatwiających mobilizację lipidów.

Swoje zadanie realizuje za pośrednictwem swoistych receptorów androgennych. Stany charakteryzujące się brakiem równowagi pomiędzy sekrecją hormonów kortykosteroidowych a stężeniem steroidowych hormonów płciowych prowadzą w istocie do nagromadzenia tkanki tłuszczowej trzewnej. Zwiększoną jej masę w tych obszarach organizmu stwierdza się w zespole *Cushinga* (hiperkortyzolemia, małe stężenie steroidowych hormonów płciowych), w starszym wieku, zarówno u mężczyzn i kobiet (normokortyzolemia, małe stężenie steroidowych hormonów płciowych) oraz u osób nadużywających alkohol i/lub palących tytoń [Bjorntorp 1988].

Częste występowanie zespołu X u kobiet po histerekтомii, zwłaszcza z owariektomią, sugeruje wyraźny udział obniżonego poziomu  $17\text{-}\beta$  estradiolu w rozwoju choroby. Hormonalna terapia zastępcza, stosowana z przyczyn ginekologicznych, powodowała złagodzenie dolegliwości związanych z rozwojem zespołu X. Kobiety po menopauzie, skutecznie leczone hormonami płciowymi, wykazują mniejszą ilość trzewnej tkanki tłuszczowej, a także obarczone są mniejszym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Pojawiły się dowody naukowe sugerujące, że zasadniczym zaburzeniem leżącym u podłoża choroby jest oporność na insulinę, a wynikająca z tego hiperinsulinemia powoduje nadmierną stymulację jajników do produkcji androgenów. W związku z trwającą u tych kobiet opornością na insulinę wykazują one charakterystyczne zaburzenia gospodarki lipidowej i skłonności do cukrzycy insulinoniezależnej oraz chorób sercowo – naczyniowych

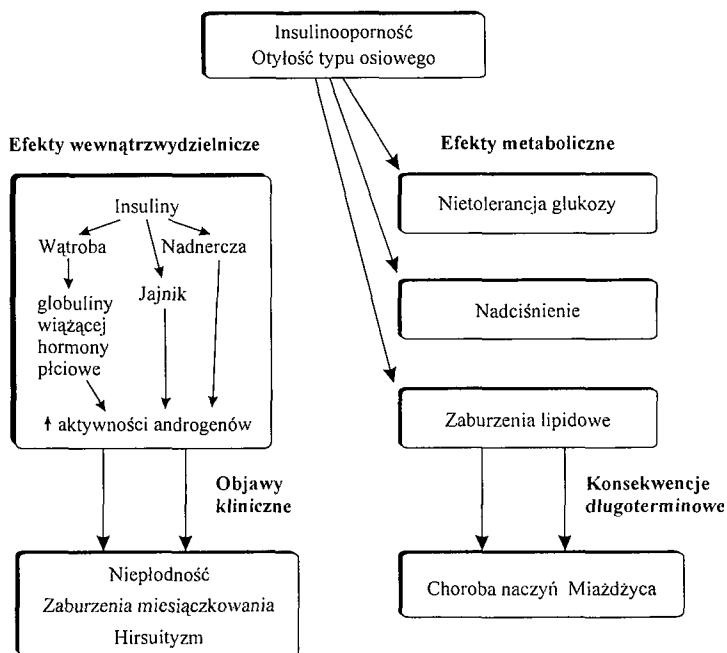
w późniejszym wieku. Dlatego zespół policystycznych jajników wydaje się mieć wiele cech zespołu metabolicznego [Conway i wsp. 1992].

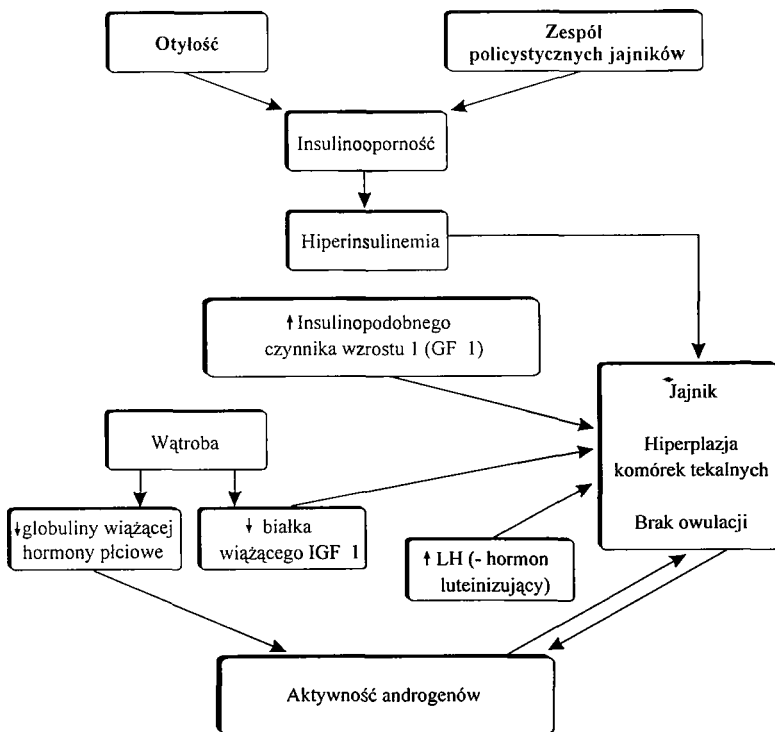
### Kryteria diagnostyczne zespołu policystycznych jajników

Podstawą diagnozy jest obecność części lub wszystkich objawów klinicznych potwierdzonych przez badania biochemiczne wykazujące nieprawidłowości endokrynne i wykluczenie innych możliwych przyczyn.

#### Objawy kliniczne:

- Skąpe miesiączkowanie lub nieprawidłowe krwawienia maciczne.
- Niepłodność na podłożu braku owulacji.
- Hirsutyzm lub trądzik (mogą występować razem).
- Otyłość typu osiowego.
- Nieprawidłowości wewnątrzwydzielnicze.
- Podwyższona aktywność testosteronu (często wyrażona przez podwyższony wskaźnik wolnych androgenów).
- Podwyższone stężenie LH przy prawidłowym stężeniu FSH.
- Insulinooporność z kompensacyjną hiperinsulinemią [Douchi i wsp. 1995].





W skutecznym leczeniu zespołu *Cushinga* znika nadmiar tłuszczu trzewnego. Z kolei hormonoterapia zastępcza testosteronem u mężczyzn ze względnym hipogonadyzmem prowadzi również do redukcji zasobów tłuszczu trzewnego. Zmniejsza ponadto stopień insulinooporności, zaburzeń składu osoczkowych lipidów, a także nierzadko normalizuje wartości ciśnienia tętniczego krwi. Obecnie w praktyce klinicznej nie ma sprawdzonej, długoterminowej metody interwencji, wydatnie zwalniającej wydzielanie kortyzolu. Krótkotrwałe programy leczenia antagonistami glikokortykoidów (progesteron, testosteron) dały wprawdzie obiecujące wyniki, jednak pozostają w fazie badań wstępnych.

Przedłużony, niezbyt intensywny wysiłek fizyczny (codziennie przynajmniej 40–50 min) u pacjentów z otyłością brzuszną obok diety redukującej, powoduje poprawę stanu metabolicznego. W tym korzystnym działaniu pośredniczą dwa główne czynniki: ubytek tłuszczu wisceralnego oraz poprawa wrażliwości tkanek docelowych na insulinę.

Reasumując, przyczynę rozwoju większości cech zespołu polimetabolicznego należy upatrywać w czynnikach inicjujących mobilizację tłuszczu trzewnego, nasilającego hiperinsulinemę, hiperglikemię i hiperlipidemię. Z kolei te zaburzenia bezpośrednio modelują insulinooporność tkanek obwodowych. Magazyny tłuszczu trzewnego wykazują szczególną wrażliwość na stymulację lipolityczną. Mogą więc, zwłaszcza w przypadku zwiększenia ich objętości, uwalniać nadmierne ilości wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) do żyły wrotnej. Dalsze ogniwa patologii metabolicznej to wzmożona glikoneogeneza



w wątrobie, nasilona synteza miazdzyrodnych lipoprotein, redukcja klirensu wątrobowego insuliny i w konsekwencji progresja objawów obwodowej hiperinsulinemii [Bjorntorp 1988].

**Nadciśnienie tętnicze** występuje często równocześnie lub nawet wyprzedza rozpoznanie cukrzycy. Wzrost wartości ciśnienia tętniczego stwierdza się u ponad połowy chorych na cukrzycę typu 2. W rozważaniach etiopatogenetycznych rozwoju wczesnego nadciśnienia zwraca się uwagę na fakt pierwotnego udziału mechanizmów aktywujących współczulny obszar centralnego układu nerwowego (CUN). W dalszej kolejności dochodzi do pobudzenia wielu obwodowych szlaków tego układu m.in. biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Izolowane pobudzenie tylko jednej osi neuroendokrynej podwzgórze – obwód występuje rzadko. Zwykle stwierdza się zespół objawów pobudzenia kilku osi, którego elektem jest nadciśnienie tętnicze i wzrost stężenia insuliny we krwi [Modan i wsp. 1985].

Związek przyczynowy hiperinsulinemii i insulinooporności z podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi nie jest do końca wyjaśniony i nadal pozostaje problemem otwartym.

Reaven i wsp ópracownicy [1993] tłumaczą zależność rozwoju nadciśnienia od insulinooporności zwiększoną aktywnością układu współczulnego u tych chorych. Wzrost poziomu glukozy i insuliny w warunkach insulinooporności, pobudza wychwyty i metabolizm glukozy w komórkach podwzgórza. Powoduje to zmniejszenie aktywności szlaków blokujących układ współczulny i odhamowanie aktywnych presyjnie ośrodków pnia mózgu.

W otyłości hiperinsulinemia bardzo wyraźnie stymuluje układ współczulny. Zwiększone wydalanie noradrenaliny stwierdzono tylko u osób z hiperinsulinemią i było ono skorelowane z ciężarem ciała [Troisi i wsp. 1991].

Ponadto rozważane są następujące mechanizmy udziału hiperinsulinizmu w rozwoju nadciśnienia tętniczego:

1. intensyfikacja reabsorpcji zwrotnej jonów  $\text{Na}^+$  w cewkach nerkowych i wzrost ogólnoustrojowej puli tego pierwiastka,
2. spadek aktywności błonowej ATP-azy sodowo – potasowej i przyśpieszenie transportu wymiennego  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , co wtórnie zwiększa napływ jonów  $\text{Ca}^{+2}$  do komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej i nasila reaktywność tych komórek na działanie noradrenaliny i angiotensyny II,
3. bezpośrednia stymulacja proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń.

Nie można wykluczyć, iż nadciśnienie tętnicze w cukrzycy typu 2 może być również wyrazem skojarzonej predyspozycji genetycznej decydującej o rozwoju obu stanów chorobowych.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i współistniejące nadciśnienie tętnicze, w szczególności sposób nasilają rozwój zaburzeń w obszarze mikrokrążenia narządowego, głównie o charakterze retinopatii i nefropatii cukrzycowej [Dvorak i wsp. 1995].

Niedotlenione tkanki, między innymi komórki mięśni gładkich naczyń pozostają źródłem wzmożonej syntezy naczyniowo – śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

Udowodniono, że przewlekłe niedokrwienie w warunkach klinicznych może indukować VEGF, który jest silnym czynnikiem angiogenezy krążenia obocznego niedokrwionej tkanki – co ma miejsce między innymi w retinopatii cukrzycowej i nowotworzeniu się naczyń. W niedotlenionej tkance, krążenie oboczne jest podstawową determinantą określającą wielkość uszkodzenia po okluzji. Zatem VEGF może brać udział w patogenezie retinopatii. Zamknięcie światła naczynia prowadzi do lokalnego niedokrwienia siatkówki, a w konsekwencji do uczynienia *vasogenic factor* – VF (czynnik naczyniotwórczy), który odpowiedzialny jest za proliferację komórek śródbłonka, tworzących jednocześnie niepełnowartościowe naczynia krwionośne.

Nadciśnienie wybitnie pogarsza rokowanie w cukrzycy wszystkich typów. Umieralność chorych na cukrzycę i nadciśnienie jest kilkakrotnie wyższa od śmiertelności osób z nadciśnieniem i prawidłowym metabolizmem węglowodanów. Wg klasyfikacji WHO terapia hipotensyjna w cukrzycy winna obejmować:

- a) blokery konwertazy (kaptopril, enalapril, lisinopril),
- b) blokery receptorów  $\alpha$  – adrenergicznych (prazosyna),
- c) blokery kanałów wapniowych (diltiazem).

Nie zaleca się stosowania tiazydów oraz leków blokujących receptory adrenergiczne, gdyż wywołują niekorzystne przesunięcia w składzie lipidów krwi oraz pogarszają przebieg cukrzycy. W ostatnim okresie podkreśla się korzystny elekt działania indapamidu [Molyneaux, Willey, Yue 1996].

Powikłania ze strony układu krążenia związane są z szybką progresją zmian morfologicznych w dużych tętnicach, czego efektem jest rozwój miażdżycy. W obrazie klinicznym dominują: choroba niedokrwienna serca, niewydolność naczyń mózgowych oraz naczyń kończyn dolnych. Hiperinsulinemia obok uprzednio wymienionych cech zespołu X, jest niezależnym czynnikiem wczesnej śmiertelności z powodu niewydolności naczyń wieńcowych. Aterogenny wpływ insuliny związany jest również z bezpośrednim działaniem tego hormonu na ścianę tętnic (prolifercja komórek mięśni gładkich, gromadzenie się w nich estrów cholesterolu). U osób z metabolicznymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca – hiperinsulinemii towarzyszy zwykle wzrost poziomu inhibitora aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor PAI-1*) [Juhan-Vague i wsp. 1989].

Zaburzeniom równowagi w zakresie układu krzepnięcia i fibrynolizy sprzyja również wzrost poziomu fibrynogenu i czynnika krzepnięcia VII.

Wiele uwagi poświęca się również zaburzone syntezie tlenu azotu i towarzyszącym zmianom regulacyjnym napięcia ściany naczyniowej w cukrzycy.

Tlenek azotu (NO) tożsamy z *Endothelial Derived Relaxing Factor* (EDRF) rozkurcza mięśniówkę gładką ścian naczyń krwionośnych, hamuje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, hamuje aktywację płytek oraz osłabia efekt uszkodzenia tkanki w przebiegu ischemii. Dzięki właściwościom regulacyjnym stężenia cGMP w miocycie, NO uczestniczy w modulowaniu czynności serca i naczyń [Meulemans i wsp. 1988].

Upośledzenie generacji NO w komórkach śródbłonna może być jedną z potencjalnych możliwości odhamowania działania mitogenów i w konsekwencji przerostu komórek mięśni gładkich naczyń w cukrzycy. Wykazano, że w szczurzym modelu spontanicznego nadciśnienia, zachwianie równowagi pomiędzy L-argininą/NO a autakoidami wazokonstrykcyjnymi (angiotensyną II, tromboksanem A<sub>2</sub>, endoteliną) zdaje się odgrywać istotną rolę w patogenezie przerostu naczyń i nadciśnienia tętniczego. Ten mechanizm czyni się również odpowiedzialnym za remodeling serca i naczyń w przebiegu hiperinsulinizmu.

Aktualne badania nad aterogenezą dostarczają danych potwierdzających szczególną rolę zmian ilościowych i jakościowych lipoprotein LDL w patogenezie makroangiopatii cukrzycowej. Glikacja i oksydacja LDL są głównymi procesami powodującymi modyfikację struktury i składu cząsteczek LDL.

W wyniku łączenia się glukozy z resztami aminowymi N – końcowych aminokwasów lub grupą aminową łańcucha bocznego lizyn dochodzi do powstawania czynników toksycznych, określanych łącznie jako zaawansowane produkty glikacji (AGE). Proces zachodzi w sposób ciągły, a jego natężenie jest proporcjonalne do stopnia wzrostu stężenia glukozy we krwi. AGE ułatwiają tworzenie wolnych rodników, które z kolei nasilają proces oksydacji LDL. Oksydacyjna modyfikacja lipoprotein LDL (ox LDL) prowadzi do powstania nadtlenków lipidów i jest przyczyną zmniejszenia powinowactwa apoproteiny B do klasycznego receptora dla LDL oraz wzrostu powinowactwa do receptora zmiatającego (*scavenger receptor*) [Maggi i wsp. 1994].

Reakcje glikacji i oksydacji LDL są ze sobą ściśle powiązane i często określane mianem glikooksydacji. Jej udział w patogenezie miażdżycy i makroangiopatii cukrzycowej jest przedmiotem wielu obszernych opracowań doświadczalnych i klinicznych.

Punktem wyjścia do wyodrębnienia zespołu X są wyniki badań biochemicznych, genetycznych, hormonalnych i epidemiologicznych. Określenie zespół X dowodzi, że powiązania patogenetyczne różnych objawów tego zespołu nie są ostatecznie ustalone. Liczne badania dostarczają przekonujących danych wskazujących na szczególne znaczenie przewlekłego hiperinsulinizmu w jego rozwoju i przebiegu. Celem terapii pozostaje zatem zapobieganie bądź ograniczenie zjawiska hiperinsulinizmu poprzedzającego i utrzymującego się w przebiegu cukrzycy typu 2. Dużą rolę ochronną przypisuje się pochodnym biguanidu, obniżającym glikemię przy nie podwyższonym, a nawet obniżonym poziomie insuliny we krwi [ADA 1995].

Przedstawiony zespół zaburzeń metabolicznych, będący zbiorem endokrynnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, Reaven w 1988 r. określił jako metaboliczny zespół X. Kemp i współpracownicy [1973] znacznie wcześniej wykorzystali tę nazwę dla określenia stanu bólów w obrębie klatki piersiowej, imitujących dolegliwości stenokardialne u pacjentów z prawidłowym wynikiem badania koronarograficznego.

Obydwa jednak zespoły X poza wspólną nazwą łączą zbliżone mechanizmy patogenetyczne. W obydwu przypadkach dochodzi do przewlekłej stymulacji adrenergicznej i w konsekwencji do zaburzeń tolerancji glukozy, dyslipidemii oraz rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Kardiologiczny zespół X występuje zazwyczaj w młodszym wieku niż metaboliczny, a także u osób z niższą masą ciała. Aktualnie przyjmuje się, że do rozpoznania kardiologicznego zespołu X upoważniają:

- 1) typowe bóle o charakterze wieńcowym – wywołane spadkiem rezerwy wieńcowej związanej z zaburzeniami w mikro krążeniu,
- 2) prawidłowy wynik badania koronarograficznego,
- 3) dodatni wynik testu wysiłkowego.

Zespoły te różnią się odległym rokowaniem oraz brakiem lub obecnością zmian miażdżycowych w obrębie naczyń wieńcowych. Metaboliczny zespół X traktuje się jako zespół czynników ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych, natomiast zespół kardiologiczny charakteryzuje się zaburzeniami czynnościowymi w obrębie mikrokrążenia, bez obecności zmian strukturalnych w ścianie naczyń dużego i średniego kalibru [Klein 1995]. U chorych z metabolicznym zespołem X nieprawidłowości w zakresie mikrokrążenia mają charakter zmian strukturalnych, które ujawniają się w następstwie długo trwających zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Rozważana jest możliwość istnienia jednego zespołu X o odmiennym klinicznie przebiegu u poszczególnych osobników. Powyższa koncepcja wymaga jednak dalszej analizy i badań w tym zakresie.

### **Zapobieganie wystąpieniu zespołu metabolicznego X**

Zapobieganie tej chorobie wymagać będzie prawdopodobnie całego szeregu działań. Pierwszym i najbardziej oczywistym jest modyfikacja ilości i jakości przyjmowanych pokarmów. Wykazano już w sposób jednoznaczny w badaniach na zwierzętach naczelnich, że zmiana sposobu żywienia polegająca na długoterminowym ograniczeniu ilości przyjmowanych kalorii, w stopniu który pozwala na utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz zapobiegnięcie otyłości wieku średniego, jest w stanie zapobiec rozwojowi insulinooporności oraz spadkowi czułości na insulinę [Bodkin, Ortmeyer, Hansen 1995]. Badania wykazały nadzwyczajną skuteczność wczesnego zapobiegania otyłości w zapobieganiu insulinooporności, dyslipidemii, nadciśnienia i innych składowych metabolicznego zespołu X.

Sugerowano, że brak lub niewielka ilość ćwiczeń fizycznych oraz ograniczenie ogólnej aktywności fizycznej stanowią czynniki wywołujące lub sprzyjające rozwojowi zespołu metabolicznego X [Bodkin, Hansen 1995]. Zarówno u kobiet jak i u mężczyzn istnieje związek pomiędzy tym zespołem oraz słabą wydolnością sercowo – oddechową [Whaley i wsp. 1999]. Ważną rolę w zidentyfikowaniu roli ćwiczeń w zapobieganiu metabolicznemu zespołowi X odegrałoby przeprowadzenie odpowiedniego, prospektywnego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego.

### Leczenie zespołu metabolicznego X

Teoretycznie możliwe jest leczenie każdego z objawów zespołu metabolicznego X przy zastosowaniu optymalnej w danym czasie metody czy leku, tzn. leczenie oddzielnie, na różne sposoby otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, insulinooporności, hiperglikemii. Postępowanie takie może prowadzić do oddzielnego i indywidualnego leczenia pięciu, sześciu lub więcej zaburzeń. Dlatego obecnie wysiłki ogniskowane są na opracowaniu i zastosowaniu metod, które równocześnie łagodzą będą kilka z elementów składających się na zespół, co możliwe jest prawdopodobnie poprzez leczenie skierowane na główny czynnik sprawczy zespołu, a nie na każdy z jego objawów.

O ile zapobieganie wystąpieniu metabolicznego zespołu X stanowi główny cel na nowe milenium, o tyle aktualnie potrzebne są (i opracowywane) nowe metody leczenia tego zespołu. W chwili obecnej brak jest skutecznego sposobu leczenia „diabesity syndrome” [Berger 1992]. Aktualnie leczenie zespołu obejmuje redukowanie stopnia otyłości, korygowanie hiperglikemii i dyslipidemii, leczenie nadciśnienia tętniczego, stosowanie leków przeciwzakrzepowych oraz zwiększanie aktywności fizycznej pacjenta (dla każdego pacjenta dobiera się odpowiednią kombinację metod leczenia). Składową zespołu, której leczenie w sposób najbardziej widoczny łagodzi wszystkie jego elementy jest namiar tkanki tłuszczowej. Redukcja ilości spożywanych kalorii stanowi czynnik, który ma pozwolić na uzyskanie u większości osób redukcji masy ciała. Leczenie należy rozpoczynać od zapewnienia diety o zrównoważonym składzie oraz odpowiedniej aktywności fizycznej. Aktywność ta powinna być dostosowana do indywidualnego pacjenta i jego/jej wydolności sercowo-oddechowej, stanu ortopedycznego oraz masy ciała oraz tak wybrana, by zapobiegać zwiększeniu ryzyka urazu.

Zwiększona aktywność fizyczna spowalnia lub leczy zespół. Jednym z mechanizmów który do tego prowadzi, jest zwiększenie przez wysiłek wychwyty glukozy w obrębie mięśni szkieletowych dzięki nasilonemu działaniu insuliny [Hargreaves 1997]. Redukcja ilości spożywanych kalorii jest warunkiem *sine qua non* redukcji masy ciała, a stałe stosowanie diety z ograniczoną ilością kalorii jest warunkiem utrzymania tego spadku.

Farmakologiczne sposoby osiągania utraty masy ciała oraz utrzymywania osiągniętej redukcji obejmują stosowanie zarówno leków zmniejszających apetyt, jak i środków działających na obwodzie. Środki przeciwko otyłości (w tym dostępne od niedawna sibutramina i orlistat, jak też środki będące obecnie w fazie badań) oferują osobom z nadwagą możliwość uzyskania poprawy w zakresie wielu ze składowych zespołu, w tym w zakresie poprawy tolerancji glukozy, redukcji insulinooporności, redukcji poziomu trójglicerydów, redukcji nasilenia nadciśnienia. Zwiększanie skuteczności leczenia bez zwiększania w sposób niemożliwy do zaakceptowania ryzyka, jakie ono ze sobą niesie stanowi cel, jaki stawiany jest przed nowymi lekami przeciwko otyłości, będącymi obecnie są w fazie badań.

Korzystny wpływ na większość składowych metabolicznego zespołu X, w tym na czułość na insulinę, cukrzycę typu 2 oraz na stłuszczenie wątroby okazała się mieć chirurgia otyłości (bariatryczna), jednak stosowania jest ona tylko u osób z dużą otyłością.

Poza redukcją masy ciała za pomocą różnych metod, stosuje się (oraz aktualnie bada) wiele metod farmakologicznych, które nakierowane są na zwalczanie nieprawidłowości metabolicznych obecnych w tym zespole. Obejmują one stosowanie środków „uczulających” na działanie insuliny, środków obniżających poziom lipidów, leków przeciwnadciśnieniowych, obniżających poziom glukozy oraz kilku środków działających na OUN. Istnieje również wiele obiecujących środków farmakologicznych i obszarów postępowania farmakologicznego, które obecnie są w fazie badań, a w przyszłości mogą wiele wnieść do leczenia zespołu. I właśnie w zakresie leczenia farmakologicznego następuje duży postęp. Badania nad ligandami dla aktywowanego przez proliferator receptora  $\gamma$  peroksyosomu (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ), tiazolidinedionami, będącymi środkami „uczulającymi” na działanie insuliny wykazały, że są one również skuteczne w zwalczaniu dyslipidemii. Badania nad ligandami dla aktywowanego przez proliferator receptora peroksyosomu (peroxisome proliferator – activated receptor) sugerują, że środki te, nakierowane na wątrobę i tkankę tłuszczową mogą również pozwalać na uzyskanie poprawy w zakresie czułości na insulinę oraz hiperlipidemii. Nowy środek – strukturalnie nie spokrewniony z tiazolidinedionami – BM 17.0744, w badaniach na zwierzętach daje obiecujące wyniki jako środek antyhiperglikemiczny, antyhiperinsulinemiczny i obniżający stężenie lipidów [Pill, Kuhnle 1999], a inne związki, mające zwiększać *in vivo* działanie insuliny i zwalczać metaboliczny zespół X są obecnie w fazie badań. Na przykład D-chiro-inozytol okazał się ostatnio poprawiać wszystkie patologie metabolicznego zespołu X u kobiet z zespołem policystycznych jajników. Również metformin wydaje się modyfikować w pożądanym przez lekarza kierunku kilka z komponentów zespołu. Istnieją doniesienia, że środek farmakologiczny działający obwodowo – akarboza, która spowalnia absorpcję glukozy, u pacjentów z zespołem X redukuje glikemię na czczo oraz poziom trójglicerydów jak też reakcję ze strony insuliny na pokarm. Korekcja względnego hipogonadyzmu u mężczyzn z otyłością typu trzewnego powoduje poprawę w zakresie wielu ze składowych zespołu metabolicznego X [Marin, Arver 1998].

Liczba czynników genetycznych (i innych), mogących potencjalnie przyczyniać się do powstania metabolicznego zespołu X będzie wzrastać, nawet wówczas, gdy dowody pochodzące z badań epidemiologicznych oraz prospektywnych, długoterminowych obserwacji dotyczących czynników ryzyka będą z dalszym ciągu dostarczać argumentów przemawiających za udziałem poza genetycznych czynników w przebiegu tych zaburzeń. Działania terapeutyczne mogą, i powinny być nakierowane na zwalczanie dobrze poznanych czynników ryzyka, najprawdopodobniej poprzez wielokierunkowe, równocześnie podejmowane działania.

Przedstawiony zespół zaburzeń metabolicznych, będący zbiorem czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, Reaven w 1988 r. określił jako metaboliczny zespół X. Kemp i współpracownicy znacznie wcześniej wykorzystali tę nazwę dla określenia stanu bólów w obszarze klatki piersiowej, imitujących dolegliwości stenokardialne u pacjentów z prawidłowym wynikiem badania koronarograficznego. W skład zespołu X wchodzi: otyłość typu brzuszego, zwiększona oporność tkanek na działanie insuliny, podwyższone stężenie insuliny we krwi, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca typ 2, zaburzenia w gospodarce tłuszczowej, tj. podwyższone stężenie we krwi cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – cholesterol) i trójglicerydów (tłuszczów prostych), a obniżenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL – cholesterol), nadciśnienie tętnicze, zwiększona zapadalność na miażdżycę naczyń.

Punktem wyjścia do wyodrębnienia zespołu X są wyniki badań biochemicznych, genetycznych, hormonalnych i epidemiologicznych. Określenie zespołu X dowodzi, że powiązania patogenetyczne różnych objawów tego zespołu nie są ostatecznie ustalone. Liczne badania dostarczają przekonujących danych wskazujących na szczególnie

znaczenie przewlekłego hiperinsulinizmu w jego rozwoju i przebiegu. W krajach wysokorozwiniętych otyłość, cukrzyca i zespół polimetaboliczny stanowią obecnie główny problem zdrowotny, a niniejsza praca jest próbą przedstawienia aktualnych poglądów na ten temat.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association (1995), *Consensus statement; The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM*, Diabetes Care, 18, 1510–1518.
2. Barker D. J. P. (1997a), *Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life*, Br. Med. Bull., 53, 96–108.
3. Barker D. J. P. (1997 b), *Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke*, Acta Paediatr., Suppl 423, 178 – 82.
4. Barker D. J. P. (1997 c), *The long – term outcome of retarded fetal growth*, Cli. Obst. Gynecol., 40, 853 – 63.
5. Berger M. (1992), *Risk of obesity in type II diabetes mellitus*, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992, 16 (Suppl. 4), S29 – S33.
6. Bjorntorp P. (1988), *Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent diabetes mellitus*, Diabetes Metab. Rev., 4, 615–622.
7. Bjorntorp P. (1991), *Metabolic implications of body fat distribution* [Review], Diabetes Care, 14, 1132–1143.
8. Bjorntorp P. (1993), *Abdominal obesity and cardiovascular disease*, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 1993, 3, 57.
9. Bjorntorp P., Ottosson M., Rebuffe-Scrive M., Xu X. F. (1990), *Regional Obesity and steroid hormone interactions in human adipose tissue* [in:] Bray G. A., Ricquier D., Spiegelman B. [eds.], *Obesity: Towards a Molecular Approach ULCA*, Symposia on Molecular and Cellular Biology New York, NY Wiley-Liss., 132–147.
10. Bjorntorp P., Holm G., Rosmond R. (1999), *Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus*, Diabet. Med., 16(5), 373 – 383.
11. Bodkin N. L., Ortmeier H. K., Hansen B. C. (1995), *Long-term dietary restriction in older-aged rhesus monkeys: effects on insulin resistance*, J. Gerontol.: Biol Sci., 50, B142–B147.
12. Bodkin N. L., Hansen B. C. (1995), *Prevention of Syndrome X by long-term dietary restriction (DR) in aged rhesus monkeys*, Gerontologist, 35 (Suppl. 1), 239.
13. Bodkin N. L., Nicolson M., Ortmeier H. K., Hansen B. C. (1996), *Hyperleptinemia: relationship to adiposity and insulin resistance in the spontaneously obese rhesus monkey*, Horm. Metab. Res., 28, 674–678.
14. Chawla A., Schwartz E.J., Dimaculangan D., Lazar M. A. (1994) *Peroxisome Proliferator -Activated Receptor (PPAR) gamma, adipose – predominant expression and induction realy in adipocyte differentiation*, Endocrinology, 13, 5, 798–800.
15. Chen C. H., Tsai S. T., Chou P. (1999), *Correlation of fasting serum C-peptide and insulin with markers of metabolic syndrome – X in a homogenous Chinese population with normal glucose tolerance*, Int. J. Cardiol., 68(2), 179–86.
16. Conway G., Agrawal R., Betteridge D. J., Jacobs H. S. (1992), *Risk factors for coronary heart disease in lean and obese women with PCOS*, Clin. Endocrinol., 37, 119–125.
17. Corpas E., Harman S. M., Blackman M. R. (1993), *Human growth hormone and human aging*, Endocr. Rev., 14, 20–39.
18. Czyżyk A. (1993), *Zespół X – cukrzyca skojarzona*, Pol. Arch. Med. Wewn., 89, 438.
19. De Fronzo R. A., Goodman A.M. (1995), *Efficacy of metformin in patients with non insulin dependent diabetes mellitus*, N. Engl. J. Med., 333, 541–549.
20. Douchi T., Ijuin H., Nakamura S., Oki T., Yamamoto S., Nagata Y. (1995), *Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome*, Obstet Gynecol., 86, 516–519.
21. Dvorak H. F., Brown L. F., Detmar M., Dvorak A. M. (1995), *Vascular permeability factor microvascular hyper permeability, and angiogenesis*, Am. J. Patol., 146, 1029–1039.
22. Engeli S., Gorzelnik K., Kreutz R., Runkel N., Distler A., Sharma A. M. (1999), *Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue* [In Process Citation], J. Hypertens., 17(4), 555–560.
23. Ferrannini E., Vichi S., Beck–Nielsen H., Laakso M., Paolisso G., Smith U. (1996), *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin action and age*, Diabetes, 45, 947–953.
24. Frontoni S., Choi S. B., Banduch D., Rossetti L. (1991), *In vivo insulin resistance induced by amylin primarily through inhibition of insulin stimulated glycogen synthesis in skeletal muscles*, Diabetes, 40, 568–573.
25. Gearing K. L., Gottlicher M., Widmark E., Banner C. D., Toilet P., Stromstedt M., Raftar J. J., Berge R. K., Gustafsson J. A. (1994), *Fatty acid activation of the peroxisome proliferator activated receptor, a member of the nuclear receptor gene superfamily*, J. Nutr., 124, 12845–12885.

26. Grunfeld C., Feingold K. R. (1991), *Metabolic effect of tumor necrosis factor and other cytokines*, *Biotherapy*, 3, 143–158.
27. Haffner S. M., Mykkanen L., Rainwater D. L., Karhapa P., Laakso M. (1999), *Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men?*, *Obes. Res.*, 7(2), 164–169.
28. Hansen B. C., Jen K.-L., Schwartz J. (1988), *Changes in insulin responses and binding in adipocytes from monkeys with obesity progressing to diabetes*, *Int. Obes.*, 12, 391–401.
29. Hargreaves M. (1998), *1997 Sir William Refshauge Lecture. Skeletal muscle glucose metabolism during exercise: implications for health and performance*, *J. Sci. Med. Sport*, 1(4), 195–202.
30. Hotamisligil G. S., Spiegelman B. M. (1993), *Trough thick and thin: wasting, obesity, and TNF alpha*, *Cell*, 73, 625–627.
31. Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman B. M. (1995), *Adipose expression of TNF alfa in human obesity and insulin resistance*, *J. Clin. Invest.*, 95, 2409–2415.
32. Hotta K., Bodkin N. L., Arita Y., Muraguchi M., Ortmeier H. K., Funahashi T., Hansen B. C., Matsuzawa Y. (1998), *Analysis of plasma adiponectin and leptin levels in rhesus monkeys*, *Int. J. Obes.*, 22, P249.
33. Juhan-Vague I., Roul C., Alessi M. C., Ardisson J. P., Heim M., Vague P. (1989), *Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependent diabetic patients: relationship with plasma insulin*, *Thromb.Haemost.*, 61, 370–373.
34. Kemp H. G. Jr, Vokonas P. S., Cohn P. F., Gorlin R. (1973), *The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six years experience*, *Am. J. Med.*, 54, 735–742.
35. Klein R. (1995), *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes*, *Diabetes Care*, 18, 258–268.
36. Lillioja S., Young A. A., Culter C.L., Ivy J. L., Abbott W. G., Zawadzki J. K., Yki-Jarvinen H., Christin L., Secomb T. W., Bogardus C. (1987), *Skeletal muscle capillary density and fibre type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man*, *J. Clin. Invest.*, 80, 415–424.
37. Lillioja S., Nyomba B. L., Saad M.F., Ferraro R., Castillo C., Bennett P. M., Bogardus C. (1991), *Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 73, 866–876.
38. Maggi E., Chiesa R., Melissano G., Castellano R., Astore D., Grossi A., Finardi G., Bellomo G. (1994), *LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vitro and in vivo oxidation markers*, *Atheroscler. Thromb.*, 14, 1892–1899.
39. Marin P., Arver S. (1998), *Androgens and abdominal obesity*, *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 12 (3), 441 – 451.
40. Meulemans A. L., Sipido K. R., Sys S.U., Brutsaert D. L. (1988), *Atriopeptin III reduces early relaxation of ventricular cardiac muscle*, *Circ.Res.*, 62, 1171–1174.
41. Modan M., Halkin H., Almog S., Lusky A., Eshkol A., Shefi M., Shitrit A., Fuchs Z. (1985), *Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance*, *J. Clin. Invest.*, 75, 809–817.
42. Molina J. M., Cooper G. J. S., Leighton B., Olefsky J. M. (1990), *Induction of insulin resistance in vivo by amylin and calcitonin gene-related peptide*, *Diabetes*, 39, 260–265.
43. Molyneux L. M., Willey K. A., Yue D. K. (1996), *Indapamide is as effective as Captopril in the control of microalbuminuria in diabetes*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 27, 424–427.
44. Niskanen L. K., Uusitupa M. I., Sarlund H., Siitonen O., Pyorala K. (1990), *Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and noninsulin subjects*, *Diabetes Care*, 13, 41–48.
45. Ohlson L.-O., Larsson B., Svardsudd K., Welin L., Eriksson H., Wilhelmson L., Bjorntorp P., Tibblin G. (1985), *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5-year follow-up of the participants in the study of men born 1913*, *Diabetes*, 34, 1055–1058.
46. Olefsky J. M. (1981) *Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective*, *Diabetes*, 30, 148–162.
47. Ortmeier H. K., Bodkin N. L., Hansen B. C. (1993), *Insulin-mediated glycogen synthase activity in muscle of spontaneously insulin-resistant and diabetic rhesus monkeys*, *Am. J. Physiol.*, 265, R552 – R558.
48. Pasquali R., Gagliardi L., Vincennati V., Gambineri A., Colitta D., Ceroni L., Casimirri F. (1999), *ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome*, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23(4), 419 – 424.
49. Pill J., Kuhnle H. F. (1999), *A structurally new antidiabetic compound with insulin-sensitizing and lipid-lowering activity*, *Metabolism*, 48, 34 – 40.
50. Pravenec M., Zidek V., Simakowa M., Kren V., Krenowa D., Horky K., Jachymowa M., Mikowa B., Kazdova L., Aitman T. J., Churchill P. C., Webb R. C., Hingrah N. H., Yang Y., Wang J. M., Lezin E. M., Kurtz T. W. (1999), *Genetics of Cd36 and the clustering of multiple cardiovascular risk factors in spontaneous hypertension*, *J. Clin. Invest.*, 103 (12), 1651–1657.
51. Reaven G. M. (1988), *Role of insulin resistance in human disease*, *Diabetes*, 37, 1595–1607.
52. Reaven G. M., Brand R. J., Chen Y.-D., Mathur A. K., Goldfine I. (1993), *Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals*, *Diabetes*, 42, 1324–1332.
53. Rossetti L., Giaccari A., De Fronzo R. A. (1990), *Glucose toxicity*, *Diabetes Care*, 13, 610–630.

54. Soderberg S. T., Olsson T., Eliasson M., Johnson O., Ahren B. (1999), *Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women*, J. Intern. Med., 245 (5), 533 – 543.
55. Strojek K., Grzeszczak W., Morawin E., Adamski M., Lacka B., Ritz E. (1998), *Reduced insulin-mediated glucose uptake by euglycemic clamp in offspring of patients with type 2 diabetes*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 106(6), 470 – 474.
56. Tai E. S., Emmanuel S. C., Chew S. K., Tan B. Y., Tan C. E. (1999), *Isolated low HDL cholesterol: an insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia*, Diabetes, 48(5), 1088–1092.
57. Tontonoz P., Hu E., Graves R. A., Budavari A. L., Spiegelman B. M. (1994), *PPAR gamma 2: Tissue – specific regulator of an adipocyte enhancer*, Genes & Development, 8, 1224–1234.
58. Torti F. A., Dieckmann B., Beutler B., Cerami A., Ringold G. M. (1985), *A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an in vitro model of cachexia*, Science, 867–869.
59. Troisi R. J., Weiss S. T., Parker D. R., Sparrow D., Young J. B., Landsberg L. (1991), *Relation of the obesity and diet to sympathetic nervous system activity*, Hypertension, 17, 669–677.
60. Trovati M., Mularoni E. M., Burzacca S., Ponziani M. C., Mussucco P., Mattiello L., Piretto V., Cavalot F., Anfossi G. (1995), *Impaired insulin – induced platelet antiaggregating effect in obesity and obese NIDDM patients*, Diabetes, 44, 1318–1322.
61. Valencia M. E., Bennet P. H., Ravussin E., Esparza J., Fox C., Schulz L. O. (1999), *The Pima Indians in Sonora, Mexico*, Nutr. Rev., 57, S55 – 57; discussion S57 – 58.
62. Whaley M. H., Kampert J. B., Kohl III H. W., Blair S. N. (1999), *Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome*, Med. Sci. Sports Exercise, 31 (2), 287 – 293.

## Modern views on diagnostics and treatment of metabolic syndrome X

### Key words: endocrinology, diabetology, poly-metabolic syndrome, lipid disorders

In 1988 Reaven described the metabolic syndrome being a group of risk factors of heart disease as a metabolic syndrome X. Kemp and his coworkers used this term for describing a state of pains in chest imitating steno-cordial ailments in patients with normal results of coronarographic examination. Syndrome X includes: obesity of stomach type, increased resistance of tissues to insulin, increased concentration of insulin in blood, handicapped tolerance of glucose or diabetes of type 2, disorders in fat economy, i.e. increased concentration of cholesterol of the fraction of lipoproteins of low density (LDL – cholesterol) and tri-glycerides (simple fats) in blood, and decreased concentration of cholesterol of fraction of lipoproteins of high density (HDL – cholesterol), arterial hypertension, increased declination as far as arteriosclerosis is concerned.

The starting point in describing the syndrome X are results of bio-chemic, genetic, hormonal and epidemiological research. Defining the syndrome X proves that patho-genetic connections of various symptoms of this syndrome have not been definitely determined yet. The plentiful research provides us with convincing data indicating special meaning of chronic hyper-insulinism in its development and process. In a highly developed countries obesity, diabetes and poly-metabolic syndrome are currently the main health problem, and the present work is an attempt to introduce current views on this topic.