

# Zespół metaboliczny – koncepcja bezużyteczna klinicznie?

Metabolic syndrome – an useless clinical concept?

lek. Piotr Sobieraj<sup>1</sup>, dr n. med. Krzysztof Dęmba<sup>2</sup>,  
dr n. med. Przemysław Krasnodębski<sup>2</sup>, dr hab. n. med. Jacek Lewandowski<sup>1</sup>,  
dr n. med. Barbara Mrozikiewicz-Rakowska<sup>2</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## DEFINICJA

Definicja zespołu metabolicznego ewoluowała przez wiele lat. Rozwój obecnej koncepcji rozpoczął się na początku XX w. Po raz pierwszy określenie „zespół metaboliczny” zostało użyte w publikacji z 1981 r. pt. *Das metabolische Syndrome*. W kolejnych latach pojawiły się też inne nazwy: zespół X, śmiertelny kwartet, zespół oporności na insulinę, *diabesity* i *chaos syndrome* [1]. Obecnie zespół metaboliczny określa się jako koincydencję pewnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka cukrzycy typu 2. Niestety od kilku lat funkcjonuje kilka definicji zespołu metabolicznego zawierających odmienne kryteria rozpoznania. Najpopularniejsze to: definicja *National Cholesterol Education Program ATP* zmodyfikowana w 2004 r. (NCEP ATP III) [2] oraz *International Diabetes Federation* (IDF) z 2005 r. [3].

Według NCEP ATP III zespół metaboliczny to współistnienie dowolnych trzech z pięciu cech:

- otyłość brzuszna (obwód talii u mężczyzn  $\geq 102$  cm, u kobiet  $\geq 88$  cm)
- stężenie triglicerydów (TG) w surowicy  $\geq 150$  mg/dl lub stosowanie leków w celu obniżenia podwyższonego stężenia triglicerydów

- stężenie lipoprotein wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoproteins*)  $\geq 40$  mg/dl u mężczyzn i  $\geq 50$  mg/dl u kobiet lub stosowanie leków w celu zwiększenia obniżonego stężenia HDL
- ciśnienie tętnicze  $\geq 130/85$  mmHg albo stosowanie leków w celu obniżenia ciśnienia tętniczego
- stężenie glukozy na czczo w osoczu  $\geq 100$  mg/dl albo stosowanie leków w celu obniżenia stężenia glukozy.

IDF opracowała definicję najszerzej stosowaną i najbardziej uniwersalną z uwagi na uwzględnienie zróżnicowania etnicznego w kryteriach rozpoznania zespołu metabolicznego. Zgodnie z tą definicją osiową cechą zespołu metabolicznego jest otyłość brzuszna. Kryteria rozpoznania według IDF to:

- zwiększony obwód talii z określonymi punktami odcięcia specyficznymi dla określonych grup etnicznych (tab. 1); dla polskiej populacji są to: u mężczyzn  $\geq 94$  cm, u kobiet  $\geq 80$  cm
- oraz występowanie dwóch z czterech poniższych cech:
- stężenie TG  $> 150$  mg/dl albo leczenie podwyższonego stężenia TG
  - stężenie HDL  $\geq 40$  mg/dl u mężczyzn i  $< 50$  mg/dl u kobiet albo leczenie obniżonego stężenia HDL

- ciśnienie skurczowe > 130 mmHg, ciśnienie rozkurczowe > 85 mmHg lub leczenie nadciśnienia
- glikemia na czczo > 100 mg/dl lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

**Tabela 1.** Zwiększony obwód talii – punkty odcięcia specyficzne dla grup etnicznych (na podstawie definicji zespołu metabolicznego IDF).

Grupa etniczna	Punkty odcięcia
Populacje pochodzenia europejskiego	mężczyźni ≥ 94 cm kobiety ≥ 80 cm
Populacje południowoazjatyckie, chińska i japońska	mężczyźni ≥ 90 cm kobiety ≥ 80 cm
Populacja rdzennych mieszkańców Ameryki Południowej i Środkowej	jak dla populacji południowoazjatyckiej, dopóki nie będą dostępne nowe dane
Rdzenni mieszkańcy Afryki Subsaharyjskiej	jak dla populacji europejskiej, dopóki nie będą dostępne nowe dane
Rdzenni mieszkańcy Bliskiego Wschodu	jak dla populacji europejskiej, dopóki nie będą dostępne nowe dane

Mimo że wyżej przedstawione poszczególne cechy zespołu metabolicznego w znacznej części się pokrywają, współistnienie różnych definicji wiąże się z istotnymi problemami.

W 2009 r. w wyniku prac organizacji i towarzystw naukowych (*International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity*) opublikowano dokument pt. *Harmonizing the metabolic syndrome...* [4], próbując przedstawić wspólne stanowisko dotyczące definicji zespołu metabolicznego (tab. 2).

**Tabela 2.** Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego.

**Rozpoznanie zespołu metabolicznego – spełnione co najmniej trzy kryteria spośród poniższych:**

- zwiększony obwód talii, różnie zdefiniowany w zależności od kraju pochodzenia i przynależności do grupy etnicznej (w populacji europejskiej: mężczyźni ≥ 94 cm, kobiety ≥ 80 cm)
- zwiększone stężenie triglicerydów > 150 mg/dl lub leczenie farmakologiczne hipertriglicerydami
- zmniejszone stężenie cholesterolu HDL ≥ 40 mg/dl u mężczyzn i ≥ 50 mg/dl u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego
- podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg bądź rozpoczęte leczenie nadciśnienia tętniczego
- zwiększone stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 100 mg/dl lub farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2

Określenie częstości występowania zespołu metabolicznego zależy od przyjętej definicji. Po analizie bazy *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) badacze stwierdzili częstsze występowanie zespołu metabolicznego określanego według definicji IDF niż według NCEP ATP III (39% vs 34,5%) [5]. Rozpoznanie zespołu metabolicznego według obu definicji pokryło się u 93% chorych [6].

Mimo odmiennych kryteriów rozpoznania, u osób, u których stwierdzono zespół metaboliczny, zaobserwowano podobne ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy. Badacze brytyjscy porównali profil ryzyka, odnosząc go do wieku, w grupie ponad 3500 kobiet od 60. do 79. r.ż. wskaźnik hazardu (HR, *hazard ratio*) według IDF i NCEP ATP III wynosił odpowiednio 1,32 (95% CI: 1,03–1,7) oraz 1,38 (95% CI: 1,0–1,93) [7].

Podobnie, korzystając z bazy badania *Framingham*, stwierdzono, że HR dla cukrzycy wynosiło 3,5 (95% CI: 2,2–5,6), jeśli zespół metaboliczny rozpoznano według kryteriów NCEP ATP III, oraz 4,6 (95% CI: 2,7–7,7) według IDF, a dla chorób sercowo-naczyniowych odpowiednio HR = 1,8 (95% CI: 1,4–2,3) oraz HR = 1,7 (95% CI: 1,3–2,3) [8].

Podstawowe miejsce w patofizjologii zespołu metabolicznego zajmuje interakcja pomiędzy insulinoopornością oraz otyłością [9]. Poza dyslipidemią aterogenną oraz nadciśnieniem tętniczym, które także wchodzi w skład zespołu metabolicznego, ważnym aspektem jest fakt, że zespół metaboliczny to stan prozapalny (np. wzrost stężenia białka c-reaktywnego [CRP, *c-reactive protein*]) oraz stan prozakrzepowy (wzrost stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 [PAI-1], fibrynogenu). Te ostatnie dwie cechy są spowodowane aktywnością wydzielniczą tkanki tłuszczowej. W szczególności otyłość brzuszna sprzyja wydzielaniu przez tkankę tłuszczową czynników takich jak: leptyna, czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*), interleukina 6, rezystyna, adiponektyna. Ponadto w patofizjologii zespołu metabolicznego wymienia się także: zmniejszone wytwarzanie tlenu azotu, zaburzenie funkcji śródbłonna, aktywację układu współczulnego.

## EPIDEMIOLOGIA

Badanie NHANES prowadzone od lat 60. XX w. określa podstawowe problemy zdrowotne i żywieniowe dorosłych

i dzieci w Stanach Zjednoczonych. Rocznie w ramach NHANES badanych jest 5000 osób. Dzięki temu dostarcza ono reprezentatywnych danych dotyczących epidemiologii i czynników ryzyka najbardziej rozpowszechnionych chorób. Według danych NHANES z lat 1999–2002 w porównaniu z danymi z lat 1988–1994 częstość występowania zespołu metabolicznego znacząco wzrosła (34,5% vs 22%, kryteria NCEP ATP III) [5, 10]. Ponadto stwierdzono znaczący wzrost występowania zespołu metabolicznego wraz z wiekiem badanej populacji (6,7% w wieku 20–29 lat, 43,5% w wieku 60–69 lat oraz 42% u osób po 70. r.ż.) [10]. Podobne wnioski można wysnuć na podstawie wyniku badania opartego na bazie danych *Framingham Heart Study* – w ciągu 8 lat obserwacji stwierdzono wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego o 56% wśród mężczyzn oraz o 47% wśród kobiet [11]. Mając na względzie postępujący charakter starzenia się populacji na kontynencie europejskim, należy spodziewać się wzrostu częstości występowania zespołu metabolicznego.

Odnosząc się do danych epidemiologicznych, warto skorzystać z wyników badań przeprowadzonych w rodzimych warunkach, tj. badań: *Nadciśnienie Tętnicze w Polsce* (NATPOL 2011) oraz *Wielośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności* (WOBASZ). NATPOL 2011 było badaniem obserwacyjnym celowanym na ocenę częstości występowania i kontrolę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, przeprowadzonym w grupie reprezentatywnej ponad 2400 dorosłych w wieku 18–79 lat [12]. Uwzględnia takie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak: nadciśnienie tętnicze, siedzący tryb życia, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, otyłość, cukrzyca, przewlekła choroba nerek i inne. Metodologia NATPOL 2011 opiera się na badaniu przy użyciu kwestionariusza, pomiarze ciśnienia tętniczego oraz pomiarach antropometrycznych, a także badaniach krwi i moczu. W populacji chorych w wieku 18–79 lat stwierdzono występowanie cukrzycy u 6,7% osób (5% badanych wiedziało o tym, że choruje na cukrzycę; u 1,7% badanej populacji rozpoznanie ustalono *de novo* na podstawie badań krwi). U 15,6% badanej populacji zdiagnozowano nieprawidłową glikemię na czczo (po ponownym pomiarze odsetek ten zredukowano do 8,3%).

Według wyników badania NATPOL 2011 w porównaniu z danymi sprzed 10 lat częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat wzrosła z 30% do 32%, z czego 1/3 badanych nie wiedziało o cho-

robie [13]. W 2011 r. opublikowano ciekawą pracę dotyczącą czynników socjoekonomicznych i zespołu metabolicznego na podstawie danych z badania WOBASZ. Określono częstość występowania zespołu metabolicznego według kryteriów IDF na 30,7% wśród mężczyzn i 26,8% wśród kobiet. Ryzyko rozpoznania zespołu metabolicznego było wyższe w grupie starszych osób, palaczy tytoniu, byłych palaczy tytoniu oraz wśród osób z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Zmniejszone ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego stwierdzono wśród osób, które określiły swój stan zdrowia jako dobry lub bardzo dobry i o wysokim stopniu aktywności fizycznej, oraz wśród kobiet z wyższym wykształceniem. Nie stwierdzono związku między zarobkami a częstością występowania zespołu metabolicznego [14].

## RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Postępowanie terapeutyczne w zespole metabolicznym nie różni się od leczenia poszczególnych jego składowych. Mimo że zespół metaboliczny identyfikuje chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i cukrzycy, podstawowym problemem jest zakwalifikowanie pacjenta do konkretnej grupy ryzyka oraz określenie na tej podstawie metod i celów terapeutycznych. To zadanie utrudnione jest dodatkowo faktem, że ocena ryzyka zależy od konkretnych komponentów wchodzących w skład zespołu metabolicznego rozpoznawanego u indywidualnego pacjenta zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym (np. stopień zaburzeń lipidowych, stopień nadciśnienia tętniczego).

Chorzy z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego (do tej grupy zaliczymy wszystkich chorych z zespołem metabolicznym z komponentą w postaci cukrzycy) według wytycznych *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC) [15] stanowią grupę najwyższego ryzyka. Warto podkreślić, że powszechnie stosowana karta ryzyka sercowo-naczyniowego (SCORE, *systematic coronary risk evaluation*) nie uwzględnia chorych z cukrzycą i nie powinna być stosowana w tej grupie pacjentów. W wytycznych podkreślono, że dokładna ocena ryzyka u osób ze stanem przedcukrzycowym stanowi obecnie lukę w zgromadzonych danych.

W wytycznych ESH/ESC i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [13] ocena ryzyka opiera się

na stopniu nadciśnienia tętniczego i obecności dodatkowych elementów, takich jak: główne czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządów oraz obecność chorób towarzyszących (tab. 3). Każdy chory z zespołem metabolicznym znajduje się w grupach ryzyka od umiarkowanego do bardzo wysokiego. Dlatego określając ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z zespołem metabolicznym, należy w każdym przypadku postępować indywidualnie i poszukiwać dodatkowych cech wpływających na dalszy przebieg chorób.

**Tabela 3.** Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (na podstawie wytycznych PTNT 2015).

Czynniki ryzyka
<p>Płeć męska Wiek (mężczyźni <math>\geq 55</math> lat, kobiety <math>\geq 65</math> lat) Palenie tytoniu Dyslipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cholesterol całkowity <math>&gt; 4,9</math> mmol/l (190 mg/dl) lub</li> <li>cholesterol LDL <math>&gt; 3,0</math> mmol/l (115 mg/dl) lub</li> <li>cholesterol HDL <math>&lt; 1,0</math> mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, <math>&lt; 1,2</math> (50 mg/dl) mmol/l u kobiet i/lub</li> <li>triglicerydy <math>&gt; 1,7</math> mmol/l (150 mg/dl)</li> </ul> <p>Glikemia na czczo: 5,6–6,9 (102–125 mg/dl) Nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy Otyłość (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) Otyłość brzuszna (obwód talii u mężczyzn <math>\geq 102</math> cm, u kobiet <math>\geq 88</math> cm) Dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej (mężczyźni <math>&lt; 55</math> lat, kobiety <math>&lt; 65</math> lat)</p>
Subkliniczne uszkodzenie narządów
<p>Ciśnienie tętnicze <math>\geq 60</math> mmHg (u osób starszych) Przerost lewej komory na podstawie EKG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik Sokolowa–Lyona <math>&gt; 3,5</math> mV</li> <li>załamek R w aVL <math>&gt; 1,1</math> mV</li> <li>Cornell <math>&gt; 244</math> mV <math>\times</math> ms lub</li> </ul> <p>Przerost lewej komory na podstawie badania echokardiograficznego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik LVM <math>&gt; 115</math> g/m<sup>2</sup> pc. u mężczyzn, <math>&gt; 95</math> g/m<sup>2</sup> pc. u kobiet</li> </ul> <p>Kompleks <i>intima-media</i> tętnicy szyjnej <math>&gt; 0,9</math> mm lub blaszka miażdżycowa PWV tętnica szyjna–tętnica udowa <math>&gt; 10</math> m/s Wskaźnik kostka–ramię <math>&lt; 0,9</math> Przewlekła choroba nerek z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> BSA Albuminuria 30–300 mg/24 h lub współczynnik albumina–kreatynina 30–300 mg/g</p> <p><b>Cukrzyca</b> Glikemia na czczo <math>\geq 126</math> mg/dl (na podstawie dwóch pomiarów) Glikemia przygodna <math>&gt; 200</math> mg/dl oraz objawy cukrzycy Glikemia <math>&gt; 200</math> mg/dl w teście obciążenia</p> <p><b>Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek</b> Naczyniowa choroba mózgu Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa, stan po rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niewydolność serca) Objawowa choroba tętnic obwodowych kończyn dolnych Niewydolność serca, w tym z zachowaną frakcją wyrzutową Przewlekła choroba nerek z eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc., proteinuria <math>&gt; 300</math> mg/24 h Zaawansowana retinopatia</p>

BSA – wskaźnik powierzchni ciała; eGFR – szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego; EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL – lipoproteiny niskiej gęstości; LVM – masa lewej komory serca; PWV – prędkość fali tętna.

## LECZENIE

Niezależnie od kryteriów rozpoznania, a ze względu na fakultatywny i warunkowy charakter tych kryteriów, należy podkreślić, że pacjenci z zespołem metabolicznym stanowią heterogenną grupę. Z tego powodu leczenie chorych z zespołem metabolicznym może być skrajnie różne. Przykładowo – inny zestaw zaleceń i leków zostanie przepisany choremu z cukrzycą typu 2, otyłością brzuszną oraz wysokim stężeniem triglicerydów niż pacjentowi z nadciśnieniem tętniczym, otyłością brzuszną oraz ze zbyt niskim stężeniem cholesterolu HDL. Określenie jedyne go możliwego i słusznego schematu leczenia chorych z zespołem metabolicznym jest po prostu niemożliwe. Zasady postępowania z chorymi z tym zespołem nie różnią się od reguł leczenia poszczególnych składowych zespołu.

Istnieją jednak pewne działania, które przyniosą korzyści wszystkim pacjentom z zespołem metabolicznym. Pierwszym z nich i podstawowym jest modyfikacja trybu życia. Wśród czynników, jakie należy poddać modyfikacji, są: dieta, wysiłek fizyczny oraz masa ciała. Palaczom tytoniu z zespołem metabolicznym należy zalecić zaprzestanie palenia i rozważyć u nich leczenie nikotynizmu.

## DIETA

Dieta śródziemnomorska – bogata w owoce, warzywa, produkty pełnoziarniste – korzystnie wpływa na redukcję masy ciała oraz obniżenie ciśnienia tętniczego, a także poprawia wrażliwość na insulinę oraz profil lipidowy [16]. Dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) z ograniczeniem spożycia sodu oraz z wyższą podażą kalorii niż w diecie śródziemnomorskiej także przynosi korzyści osobom z zespołem metabolicznym [17]. Należy pamiętać, że u pacjentów z zespołem metabolicznym i cukrzycą lub zaburzeniami węglowodanowymi dieta powinna jednak być dobrana według zasad stosowanych w cukrzycy [18]. Chorym z zespołem metabolicznym zaleca się redukcję masy ciała o ok. 5–10% w każdym roku leczenia aż do osiągnięcia prawidłowego BMI. Dodatkowo, wysiłek fizyczny jest korzystny ze względu na utratę masy ciała, zwłaszcza poprzez redukcję brzusznej tkanki tłuszczowej [19]. Spożywanie posiłków o niskim indeksie glikemicznym oraz unikanie napojów o wysokiej zawartości cukru poprawia profil glikemii oraz lipidowy [20]. Podobnie dieta bogata w błonnik ( $> 30$  g/24 h) wiąże się ze spadkiem masy ciała – w jednym z badań stwierdzono

jej redukcję o 2 kg w ciągu roku oraz obniżenie ciśnienia tętniczego [21].

## AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Istotnym czynnikiem ryzyka związanym z zespołem metabolicznym jest siedzący tryb życia. Badanie NATPOL 2011 dostarcza danych dotyczących nawyków Polaków i Polek także na ten temat. 48,2% badanych deklaruje podejmowanie wysiłku fizycznego przez 30 min co najmniej przez 4 dni w tygodniu. Prawie 1/3 osób wykonuje ćwiczenia rzadziej niż raz w tygodniu, a 11% rzadziej niż 2–3 razy w tygodniu. Wśród osób aktywnych zawodowo 47,6% zadeklarowało siedzący tryb pracy, w tym znacząco częściej mężczyźni (56,7% vs 39,5%;  $p = 0,001$ ). Kobiety istotnie częściej do pracy poruszały się rowerem lub na piechotę (19,8% vs 16,3%;  $p < 0,05$ ). Ponad dwukrotnie więcej mężczyzn niż kobiet do pracy dojeżdżało samochodem (41,8% vs 19,7%;  $p < 0,001$ ) [21].

Powyższe dane wskazują, że w Polsce aktywność fizyczna jest zbyt niska. Stanowi to powszechny czynnik ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego. Oczywiście korzyścią z zwiększenia ilości wysiłku fizycznego, jaką odnoszą chorzy z zespołem metabolicznym, jest zwiększony wydatek energetyczny. Jednak pozytywny wpływ aktywności fizycznej na tym się nie kończy. Udowodniono, że podejmowanie wysiłku w istotny sposób poprawia profil lipidowy – dochodzi do wzrostu stężenia frakcji lipoprotein wysokiej gęstości, spadku stężenia lipoprotein niskiej gęstości oraz stężenia triglicerydów [22]. Korzystnie wpływa także na metabolizm glukozy i zmniejsza insulinoporność [23]. Ponadto, wrażliwość na insulinę pozostaje zwiększona nawet przez 72 h po zakończeniu wysiłku fizycznego. W badaniu HERITAGE wykazano, że wśród osób, które stosowały trening fizyczny zaledwie przez 20 tygodni, odsetek pacjentów z zespołem metabolicznym zmniejszył się o prawie 1/3 [23]. U chorych z nadciśnieniem tętniczym trenujących regularnie średni spadek ciśnienia tętniczego wynosił aż 11/8 mmHg (ciśnienie tętnicze skurczowe/rozkurczowe). Wysiłek fizyczny pozwala także zredukować masę ciała. Należy jednak podkreślić, że mając na celu redukcję masy ciała u chorych z zespołem metabolicznym, warto oprócz zwiększonej aktywności fizycznej włączyć odpowiednią dietę – jak wskazują badania takie połączenie jest efektywniejsze (utrata masy ciała o 8,7 kg w przypadku diety i ćwiczeń vs 2–3 kg przy samym wysiłku) [24].

Pamiętając o tym, że osoby z zespołem metabolicznym często zaniedbywały regularną aktywność fizyczną, należy zachować ostrożność, włączając tę metodę leczenia. Warto przeprowadzić dodatkowe wywiady dotyczące dotychczasowej aktywności fizycznej pacjenta oraz rozważyć zlecenie badań w celu kwalifikacji chorego do podejmowania wysiłku. Chorym z zespołem metabolicznym należy zalecić głównie trening aerobowy, np. pływanie, szybki spacer, jazdę na rowerze, taniec. Redukcja tkanki tłuszczowej przy użyciu metody liposukcji nie zmniejsza oporności na insulinę ani ryzyka sercowo-naczyniowego, co wskazuje, że korzyści z aktywności fizycznej nie wynikają jedynie z redukcji masy ciała czy tkanki tłuszczowej [25].

## ZABURZENIA LIPIDOWE

Współistnienie podwyższonego stężenia TG i obniżonego stężenia HDL określamy jako dyslipidemię aterogenną i jest to typowe zaburzenie lipidowe wśród chorych z zespołem metabolicznym. W przypadku, gdy dodatkowo oprócz zaburzeń dotyczących TG i HDL stwierdza się zbyt wysokie stężenie cholesterolu LDL, rozpoznaje się hiperlipidemię mieszaną. Zbyt wysokie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL określamy mianem hipercholesterolemii. Każda z tych dyslipidemii może występować u chorych z zespołem metabolicznym.

Niezależnie od definicji kryteria dotyczące zaburzeń lipidowych w zespole metabolicznym dotyczą zbyt niskiego stężenia cholesterolu HDL lub zbyt wysokiego stężenia TG. W praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem i celem w leczeniu jest stężenie cholesterolu LDL, jednak ani NCEP ATP III, ani IDF nie zawarły stężenia LDL w kryteriach rozpoznania zespołu metabolicznego. Bynajmniej nie świadczy to o braku takich zaburzeń u chorych z zespołem metabolicznym lub też o braku zastosowania stężenia cholesterolu LDL jako parametru w ocenie skuteczności leczenia hipolipemizującego.

Jak leczyć chorych z zespołem metabolicznym? Podstawą oczywiście jest modyfikacja stylu życia – odpowiednie odżywianie oraz aktywność fizyczna. Kolejnym elementem jest farmakoterapia [26].

Pierwszą interwencją farmakologiczną w przypadku dyslipidemii aterogenicznej i hiperlipidemii mieszanej jest włączenie do leczenia statyny w dawce umożliwiającej

osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL w normie odpowiedniej do klasy ryzyka sercowo-naczyniowego. Ewentualne dołączenie fibratu jest możliwe w przypadku, gdy stężenie TG pozostaje nadal podwyższone [26].

Jakie są wartości docelowe parametrów gospodarki lipidowej dla chorych z zespołem metabolicznym? W wytycznych ESC [26] z 2011 r. nie zawarto takiej informacji wprost, dlatego cel terapeutyczny należy określać indywidualnie. W przypadku osób z chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym docelowym stężeniem cholesterolu LDL jest wartość niższa niż 70 mg/dl i/lub redukcja wyjściowego stężenia cholesterolu LDL o 50%.

U chorych z wyraźnie podwyższonym poziomem pojedynczych czynników ryzyka lub ryzykiem 5–10-procentowym według skali SCORE należy rozważyć docelowe stężenie cholesterolu LDL jako niższe niż 100 mg/dl.

Według *Zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę*, opracowanych przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, u osób z cukrzycą starszych niż 40 lat docelowa wartość stężenia cholesterolu LDL powinna być niższa niż 70 mg/dl, a u chorych na cukrzycę poniżej 40. r.ż. dopuszczalne jest stężenie cholesterolu nie wyższe niż 100 mg/dl.

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

W badaniu oceniającym rozpowszechnienie zespołu metabolicznego w grupie 572 chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono występowanie otyłości brzusznej u 44,8% chorych, w tym otyłość centralną występującą częściej u kobiet (50,9% vs 39,2%;  $p < 0,05$ ). U prawie co trzeciej osoby stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo lub cukrzycę. Spośród zaburzeń gospodarki lipidowej stwierdzano podwyższone stężenie triglicerydów u 39% osób oraz znamienne częściej niższe wartości HDL u mężczyzn niż u kobiet (34,1% vs 4,8%;  $p < 0,001$ ). Wśród 2/3 kobiet i 3/4 mężczyzn uczestniczących w badaniu zaobserwowano obecność co najmniej jednej dodatkowej cechy zespołu metabolicznego. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego w tej grupie chorych (na podstawie NCEP ATP III) spełniało aż 40% badanych, praktycznie dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej [27]. Wskazuje to na bezwzględną konieczność aktywnego poszukiwania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wchodzących w skład zespołu metabolicznego – nie tylko podczas pierwszej wizyty. Warto podkreślić, że występowanie zespołu metabolicznego wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zmiana stylu życia oraz ćwiczenia fizyczne według wytycznych ESH/ESC [15] dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2013 r. są rekomendowane wszystkim chorym z zespołem metabolicznym z komponentą nadciśnienia tętniczego (klasa zaleceń: I; stopień wiarygodności danych: B). Autorzy tego dokumentu zalecają u osób z ciśnieniem tętniczym o wartości co najmniej 140/90 mmHg i zespołem metabolicznym stosowanie leków hipotensyjnych. Docelową wartość ciśnienia tętniczego określono jako niższą niż 140/90 mmHg.

Wybór optymalnego leku hipotensyjnego u chorych z zespołem metabolicznym rodzi pewne wątpliwości, przede wszystkim ze względu na niekorzystny wpływ antagonistów receptora  $\beta$ -adrenergicznego i diuretyków na gospodarkę węglowodanową. Autorzy wytycznych zalecają wybór leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz antagonistów kanałów wapniowych – antagoniści receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (poza wazodylatacyjnymi) i diuretyki mogą być stosowane jako leki dodatkowe w możliwie małej dawce (IIa C).

Autorzy zaznaczyli także, że stosowanie leków hipotensyjnych u chorych z zespołem metabolicznym i tzw. wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie jest zalecane (III A).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [13] z 2015 r. autorzy jako podstawę postępowania podają zmianę stylu życia, w szczególności redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Podkreślono fakt, że efekt obniżenia ciśnienia wskutek zmniejszenia podaży soli do 5 g/24 h jest szczególnie zauważalny m.in. u chorych z zespołem metabolicznym. Zaleca się również ograniczenie spożycia alkoholu i zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszanie masy ciała o 6–7% w trakcie 6–12 miesięcy poprzez ograniczenie podaży kalorii o 500–1000 na dobę, a także obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 140/90 mmHg. Spośród zalecanych leków hipotensyjnych na pierwsze miejsce wysuwają się inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz

antagoniści kanałów wapniowych. W przypadku dodatkowych wskazań stosowanie antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych z właściwościami wazodylatacyjnymi oraz diuretyków tiazydopodobnych jest dopuszczalne. Warto podkreślić, że stosowanie suplementacji potasu podczas leczenia diuretykami u chorych z zespołem metabolicznym jest wskazane, ponieważ hipokaliemia prowadzi do pogorszenia tolerancji glukozy.

Mimo że zalecenia zawarte w wytycznych wydają się dosyć jasne, w codziennym, klinicznym ich zastosowaniu może dojść do pewnych rozbieżności. Dla przykładu: zgodnie z informacjami zawartymi w niniejszym akapicie u każdego pacjenta z zespołem metabolicznym docelową wartością ciśnienia tętniczego jest ciśnienie niższe niż 140/90 mmHg. W zaleceniach PTNT 2015 u chorych z cukrzycą jako docelowe ciśnienie tętnicze podaje się skurczowe niższe niż 140 mmHg oraz rozkurczowe niższe niż 85 mmHg (I A). Wydaje się, że w przypadku zespołu metabolicznego z komponentą nadciśnienia tętniczego i komponentą cukrzycy warto dążyć do docelowej wartości 140/85 mmHg.

## ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Wśród pacjentów z zespołem metabolicznym można wyróżnić trzy grupy:

- chorzy z rozpoznaną cukrzycą
- chorzy z rozpoznaną nieprawidłową glikemią na czczo i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy
- chorzy bez powyższych rozpoznań.

Ostatnia grupa poza interwencją w postaci zmiany stylu życia i farmakoterapii pozostałych zaburzeń związanych z zespołem metabolicznym nie wymaga dodatkowego leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Pacjenci z zespołem metabolicznym i cukrzycą znajdują się w grupie najwyższego ryzyka [16]. Leczenie zaburzeń węglowodanowych u takich chorych odbywa się na takich samych zasadach jak leczenie cukrzycy.

Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glycaemia*) i nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), określane jako stan przedcukrzycowy, są szeroko rozpowszechnionymi zaburzeniami metabolicznymi w polskiej populacji.

W badaniu WOBASZ przeprowadzonym w latach 2003–2005 stwierdzono występowanie cukrzycy u 7,4% mężczyzn i u 6,2% kobiet (ogółem 6,8%) oraz nieprawidłowej glikemii na czczo u 12,4% mężczyzn i u 6,9% kobiet (ogółem 9,4%). Potwierdzono zwiększoną częstość występowania zarówno cukrzycy, jak i nieprawidłowej glikemii na czczo wraz z wiekiem oraz ze wzrostem BMI [28].

Terapia zaburzeń węglowodanowych u chorych z nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy może opierać się „tylko” na modyfikacji stylu życia lub także na farmakoterapii.

Według *American Diabetes Association* (ADA) [29] pacjenci z nieprawidłową glikemią na czczo oraz nieprawidłową tolerancją glukozy powinni stosować intensywną dietę oraz wysiłek fizyczny, aby doprowadzić do spadku masy ciała o 7%, i zwiększyć udział wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności do co najmniej 150 min w tygodniu. U pacjentów z IFG oraz IGT powinno się rozważyć stosowanie metforminy, zwłaszcza jeśli współczynnik BMI przekracza 35 u osób młodszych niż 60 lat oraz u kobiet, które przebyły cukrzycę ciężarnych. Sugeruje się wykonanie przynajmniej raz w roku badań w celu monitorowania rozwoju cukrzycy oraz *screening* w kierunku czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Badania porównujące modyfikację stylu życia ze stosowaniem metforminy wskazują na przewagę diety oraz wysiłku fizycznego w redukcji ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (58% vs 31%) [30]. Należy jednak pamiętać, że nie każdemu choremu uda się zmienić niekorzystne przyzwyczajenia dotyczące diety i wysiłku fizycznego, chociażby ze względu na towarzyszące choroby czy warunki socjalno-ekonomiczne. Właśnie tym pacjentom korzyść przynieść może włączenie metforminy do leczenia zaburzeń węglowodanowych.

Według Zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u wszystkich osób obciążonych dużym ryzykiem rozwinięcia się cukrzycy typu 2, a zwłaszcza przy współistniejących stanach przedcukrzycowych, należy rozważyć stosowanie metforminy w celu zapobiegnięcia rozwojowi cukrzycy.

## PODSUMOWANIE

W 2005 r. *American Diabetes Association* (ADA) oraz *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [31]

postawiły pytanie, czy zespół metaboliczny w obecnej postaci stanowi zespół komponentów, czy też stanowi prawdziwy, kliniczny „zespół” jako chorobę.

W opublikowanym artykule przedstawiono kilka wątpliwości. Pierwszą z nich jest fakt współistnienia wielu definicji i kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego, co wprowadza pewne zamieszanie i uniemożliwia często porównanie badań dotyczących zespołu. Także fakt uznawania cukrzycy za kryterium zespołu metabolicznego, który z definicji ma określać zwiększone ryzyko cukrzycy, wydaje się nie do końca logiczny. Podobnie jest w przypadku zdiagnozowania zespołu metabolicznego u pacjenta z już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Drugim zagadnieniem poruszonym w niniejszym artykule jest zróżnicowany obraz kliniczny chorych z zespołem metabolicznym, co sprawia, że leczenie poszczególnych osób jest zgoła odmienne. Kolejną poruszoną kwestią jest brak danych opartych na zasadach EBM (*evidence-based medicine*) dotyczących podstaw do określenia takich, a nie innych wartości odcięcia parametrów w kryteriach rozpoznania zespołu metabolicznego. Autorzy podkreślili również, że inne czynniki ryzyka, np. markery zapalne, które nie stanowią komponentów zespołu metabolicznego, wiążą się z podobnym lub większym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Nie sposób się nie zgodzić z wyżej przedstawionym stanowiskiem ADA i EASD. Jednocześnie, czy jest to powód,

aby zapomnieć o zespole metabolicznym? Zdecydowanie nie. Rozpoznanie zespołu metabolicznego, zarówno podczas jego ustalania, jak i dalszej opieki, ma podstawową zaletę – zwraca uwagę zespołowi leczącemu na konieczność poszukiwania i modyfikowania kolejnych jego składowych. Ponadto, mimo że zespół metaboliczny *per se* miał pomóc wyselekcjonować pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem, należy pamiętać: zawsze lepiej zapobiegać niż leczyć. Dlatego opiekę medyczną trzeba ukierunkować na zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym i cukrzycy u osób z już rozpoznany zespół metaboliczny oraz na zwalczanie ryzyka jego pojawienia się u osób z pojedynczymi składowymi zespołu.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Wszyscy autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania artykułu.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**lek. Piotr Sobieraj**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
e-mail: piotsob@vp.pl

## STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny jest definiowany jako koincydencja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (otyłość brzuszna, zaburzenia gospodarki lipidowej, dyslipidemie, nadciśnienie tętnicze) z cukrzycą typu 2 i identyfikuje pacjentów obciążonych znacznie podwyższonym ryzykiem w stosunku do populacji. Od lat funkcjonuje wiele różnych kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego. W ostatnim czasie, zarówno w Polsce, jak i na świecie, obserwuje się wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego oraz jego poszczególnych składowych. Artykuł przedstawia najczęściej stosowane definicje zespołu metabolicznego, porusza kwestie epidemiologiczne, omawia podstawy postępowania leczniczego z uwzględnieniem problemów kardiologicznych i diabetologicznych oraz zasady oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z zespołem metabolicznym.

**Słowa kluczowe:** zespół metaboliczny, otyłość, insulinooporność

## ABSTRACT

Metabolic syndrome is defined as co-occurrence of metabolic risk factors (abdominal obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension) for both type 2 diabetes and cardiovascular diseases and identifies patients with higher cardi-



ovascular risk. There are several different definitions of metabolic syndrome. The increasing prevalence of metabolic syndrome and its individual components is observed both in Poland and worldwide. This article reveals the most common definitions of metabolic syndrome, epidemiology, describes basic management of metabolic syndrome, especially cardiologic and diabetologic problems and presents principles of risk assessment.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, insulin resistance

## Piśmiennictwo:

1. Grzeszczak W.: Zespół metaboliczny – definicja, rys historyczny, epidemiologia. W: Mamcarz A. (red.): Zespół metaboliczny. Medical Education, Warszawa 2008: 11-23.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23(5): 469-480.
3. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr, Cleeman J.I. et al.: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433-438.
4. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
5. Ford E.S.: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28(11): 2745-2749.
6. Adams R.J., Appleton S., Wilson D.H. et al.: Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 2005; 28(11): 2777-2779.
7. Lawlor D.A., Davey Smith A., Ebrahim S.: Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-48.
8. Meigs J.B., Rutter M.K., Sullivan L.M. et al.: Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30: 1219.
9. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173.
10. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356.
11. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H. et al.: Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
12. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandoz P., Gaciong Z.: Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia* 2013; 71(4): 381-392.
13. Tykarski A., Narkiewicz N., Gaciong Z. et al.: 2015 Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertens.* 2015; 19(2): 53-83.
14. Sygnowska E., Piwońska A., Waśkiewicz A., Broda G.: Socioeconomic factors and the risk of metabolic syndrome in the adult Polish population: the WOBASZ study. *Kardiologia* 2012; 70(7): 718-727.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281-1357.
16. Esposito K., Marfella R., Ciotola M. et al.: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.
17. Azadbakht L., Mirmiran P., Esmailzadeh A. et al.: Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2823-2831.
18. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3035-3087.
19. Després J.P., Pouliot M.C., Moorjani S. et al.: Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: E159-167.
20. Ma Y., Orendzki B.C., Wang J. et al.: Single-component versus multicomponent dietary goals for the metabolic syndrome: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162: 248.
21. Drygas W., Saklak W., Kwaśniewska M. et al.: Epidemiology of physical activity in adult Polish population in the second decade of the 21st century. Results of the NATPOL 2011 study. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2013; 26(6): 846-855.
22. Couillard C., Després J.P., Lamarche B. et al.: Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(7): 1226-1232.
23. Sigal R.J., Kenny G.P., Wasserman D.H. et al.: Physical Activity/Exercise and Type 2 Diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1433-1438.
24. Blair S.N.: Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119(7 Pt 2): 702-706.
25. Klein S., Fontana L., Young V.L. et al.: Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2549.
26. Reiner Z., Catapano A.L., Backer G.D. et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
27. Lakowska A., Chrostowska M., Szyndler A.: Prevalence of metabolic syndrome in patients with essential hypertension – impact of gender. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9(6): 458-462.
28. Polakowska M., Piotrowski W.: Częstość występowania cukrzycy w populacji polskiej. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011; 121(5): 156-163.
29. Cefalu W.T.: American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(supl. 1), January 2015.
30. Diabetes Prevention Program Research Group: The 10-year cost-effectiveness of life-style intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-730.
31. Kahn R., Buse J., Ferrannini E. et al.: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304.