

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny

Studium Kształcenia Podyplomowego

Specjalizacja: Farmacja Kliniczna

mgr farm. Agata Zinkiewicz

**„RYZYZKO SERCOWO-NACZYNIOWE
W ODNIESIENIU DO ZESPOŁU METABOLICZNEGO”**

Praca pogładowa

Praca pogładowa w ramach
specjalizacji z farmacji klinicznej

Opiekun specjalizacji: mgr farm. Julita Piątkowska
Specjalista farmacji klinicznej

Spis treści

Streszczenie	3
Wykaz skrótów i akronimów	4
1. Wstęp.....	6
2. Definicja i kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego	7
3. Epidemiologia	9
4. Czynniki ryzyka	9
4.1. Otyłość brzuszna (wisceralna)	9
4.2. Insulinooporność i hiperinsulinemia.....	10
4.3. Cukrzyca typu 2 (T2DM)	10
4.4. Dyslipidemia aterogenna w zespole metabolicznym.....	11
4.5. Nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym.....	12
5. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole metabolicznym.....	13
5.1. Czynniki niemodyfikowalne	13
5.2. Czynniki modyfikowalne.....	13
5.3. Biomarkery ryzyka rezydualnego	13
6. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego – wytyczne ESC	14
7. Leczenie farmakologiczne – najnowsze opcje terapeutyczne	15
7.1. Leki stosowane w leczeniu otyłości	16
7.2. Leki stosowane w cukrzycy typu 2.....	17
7.3. Farmakoterapia dyslipidemii	20
7.4. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego.....	22
8. Rola farmaceuty w opiece nad pacjentem z zespołem metabolicznym i ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	23
8.1. Opieka farmaceutyczna i monitorowanie terapii	23
8.2. Edukacja pacjenta.....	24
8.3. Wczesna identyfikacja ryzyka	24
8.4. Poprawa adherencji i zarządzanie terapią.....	24
8.5. Współpraca interdyscyplinarna.....	25
8.6. Bariery refundacyjne w Polsce a dostępność nowoczesnej farmakoterapii ZM	25
9. Podsumowanie	27
Bibliografia	28

Streszczenie

Zespół metaboliczny (ZM) stanowi wzajemne powiązanie stanów chorobowych tj. otyłości brzusznej, insulinooporności jako jej konsekwencja, hiperglikemii, aterogennej dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, których współwystępowanie zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2 oraz przewlekłej choroby nerek. Szacuje się, że ZM dotyczy globalnie 20–30% populacji, a w Polsce jest to około 26–29% dorosłych obywateli. Niniejsza praca pogładowa omawia aktualną definicję, epidemiologię, patofizjologię i kryteria diagnostyczne ZM ze szczególnym uwzględnieniem roli poszczególnych składowych w generowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Przedstawiono obowiązujące wytyczne dotyczące klasyfikacji ciśnienia tętniczego (ESC 2024), dyslipidemii (ESC/EAS Focused Update 2025), cukrzycy i CVD (ESC 2023) oraz otyłości (ESC CCS 2024). Omówiono nowoczesną farmakoterapię dla agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT-2, inhibitorów PCSK9 wraz z kryteriami włączenia i profilem działań niepożądanych. Wyodrębniono i podkreślono strategiczną rolę farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentem z ZM jako integralnego ogniwa interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego.

Wykaz skrótów i akronimów

ACE-I	inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>)
ACL	liaza ATP-cytrynianowa (ang. <i>ATP-Citrate Lyase</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AMPK	kinaza aktywowana AMP (ang. <i>AMP-activated Protein Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ASCVD	miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>), kg/m ²
BP	ciśnienie tętnicze (ang. <i>Blood Pressure</i>)
CCB	antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>Calcium Channel Blockers</i>)
CCS	Przewlekły Zespół Wieńcowy (ang. <i>Chronic Coronary Syndrome</i>); w kontekście ESC CCS 2024 – wytyczne ESC dotyczące otyłości i CVD
CETP	białko transportujące estry cholesterolu (ang. <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>Chronic Kidney Disease</i>)
CKM	zespół sercowo-nerkowy-metaboliczny (ang. <i>Cardiovascular - Kidney - Metabolic Syndrome</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C - Reactive Protein</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>Cardiovascular</i>)
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>Cardiovascular Disease</i>)
CYP3A4	izoenzym cytochromu P450 3A4 uczestniczący w metabolizmie statyn
DAPA-HF	badanie kliniczne oceniające dapagliflozynę w niewydolności serca (ang. <i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>), mmHg
DPP-4	dipeptydylopeptydaza-4; inhibitory DPP-4 (gliptyny) – leki stosowane w T2DM
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
EASO	Europejskie Towarzystwo Badań nad Otyłością (ang. <i>European Association for the Study of Obesity</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>), ml/min/1,73 m ²
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMPA-REG OUTCOME	badanie kliniczne oceniające empagliflozynę w T2DM z CVD (ang. <i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>)
EMPEROR-Reduced	badanie kliniczne empagliflozyny w HFrEF (ang. <i>Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Familial Hypercholesterolaemia</i>)
FU	uaktualnione wytyczne (ang. <i>Focused Update</i>); ESC/EAS FU 2025 – uaktualnione wytyczne dotyczące dyslipidemii
GIP	glukozozależny peptyd insulinotropowy (ang. <i>Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide</i>)
GLP-1	peptyd glukagonopodobny-1 (ang. <i>Glucagon-Like Peptide-1</i>); GLP-1 RA – agoniści receptora GLP-1
GLUT-4	transporter glukozy typu 4 (ang. <i>Glucose Transporter Type 4</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana (frakcja A1c); wskaźnik kontroli glikemii w ostatnich 2–3 miesiącach
HBSC	międzynarodowe badanie zdrowia i zachowań zdrowotnych młodzieży szkolnej (ang. <i>Health Behaviour in School-Aged Children</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>Heart Failure</i>); HFrEF – z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>reduced Ejection Fraction</i>)
HMG-CoA	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A; enzym kluczowy w syntezie cholesterolu, cel działania statyn
HOMA-IR	wskaźnik insulinooporności (ang. <i>Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance</i>)

IDL	lipoproteiny o pośredniej gęstości (ang. <i>Intermediate-Density Lipoprotein</i>)
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>Impaired Fasting Glucose</i>), 100–125 mg/dl
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i>), glikemia po 2h OGTT 140–199 mg/dl
IL-6	interleukina 6; prozapalna cytokina wydzielana przez tkankę tłuszczową trzewną
IR	insulinooporność (ang. <i>Insulin Resistance</i>)
IRS-1 / IRS-2	substraty receptora insulinowego 1 i 2 (ang. <i>Insulin Receptor Substrate</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
Lp(a)	lipoproteina (a); niezależny czynnik ryzyka CVD
MACE	złożony punkt końcowy – duże incydenty sercowo-naczyniowe (ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>): zawał serca, udar mózgu, zgon CV
NATPOL	Nadciśnienie Tętnicze w Polsce; ogólnopolskie badanie epidemiologiczne czynników ryzyka CV
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NPC1L1	białko transportujące cholesterol w enterocytach; cel działania ezetymibu (ang. <i>Niemann-Pick C1-Like 1</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
OTC	leki dostępne bez recepty (ang. <i>Over-The-Counter</i>)
OZW	ostry zespół wieńcowy
PCSK9	proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny typu 9; enzym regulujący liczbę receptorów LDL (ang. <i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9</i>)
POMC	proopiomelanokortyna; neurony POMC w podwzgórzu regulują apetyt (ang. <i>Pro-OpioMelanoCortin</i>)
PPAR-α	receptor aktywowany proliferatorami peroksosomów alfa; cel działania fibratów (ang. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha</i>)
PSM	pochodne sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTH	Polskie Towarzystwo Hipertensjologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lekarski
PTLO	Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTMSŻ	Polskie Towarzystwo Medycyny Stylu Życia
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RNA / siRNA	kwas rybonukleinowy / małe interferujące RNA (ang. <i>small interfering RNA</i>); mechanizm działania inkłisiranu
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>), mmHg
SCORE2/SCORE2-OP/SCORE2-Diabetes	algorytmy oceny 10-letniego ryzyka CV rekomendowane przez ESC (ang. <i>Systematic COronary Risk Evaluation</i>); OP – dla osób starszych (> 70 lat)
SGLT-2	kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (ang. <i>Sodium-Glucose co-Transporter 2</i>); inhibitory SGLT-2 (flozyny) – leki hipoglikemizujące z korzyścią CV
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TG	trójglicerydy (triglicerydy); frakcja tłuszczów w surowicy krwi
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów alfa; prozapalna cytokina wydzielana przez tkankę tłuszczową (ang. <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i>)
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości, bogate w trójglicerydy (ang. <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHR	wskaźnik talia–biodra (ang. <i>Waist-to-Hip Ratio</i>); wartości patologiczne: $\geq 0,90$ u mężczyzn i $\geq 0,85$ u kobiet (WHO)
WHtR	wskaźnik talia–wzrost (ang. <i>Waist-to-Height Ratio</i>); próg odcięcia < 0,5 stosowany niezależnie od płci i grupy etnicznej
WOBASZ	Wieloletnie Ogólnopolskie Badanie Stanów Zdrowia Ludności; WOBASZ II, edycja z lat 2013–2014
ZM	zespół metaboliczny

1. Wstęp

Choroby układu krążenia (CVD, *cardiovascular disease*) pozostają wiodącą przyczyną śmiertelności i chorobowości na świecie, odpowiadając za blisko 19,8 miliona zgonów rocznie [1]. Istotnym patofizjologicznym podłożem tych chorób jest **zespół metaboliczny (ZM)** określany jako wieloskładnikowe zaburzenie metaboliczne, w którym otyłość trzewna, insulinooporność, aterogenna dyslipidemia, hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze współistnieją i wzajemnie się nasilają [2]. Metaanaliza Mottillo i współautorzy obejmująca ponad 950 000 uczestników wykazała, że obecność ZM wiąże się z dwukrotnie wyższym ryzykiem incydentu sercowo - naczyniowego oraz półtorakrotnie wyższym wzrostem śmiertelności z dowolnej przyczyny [3].

Nowoczesne podejście do prewencji CVD zakłada ocenę **globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego** z uwzględnieniem sumującego się i wzajemnie potęgującego się oddziaływania wszystkich składowych ZM. Narzędziem tej oceny są algorytmy SCORE2, SCORE2-OP i SCORE2-Diabetes, rekomendowane przez ESC [4]. Przy współistnieniu nadciśnienia, palenia tytoniu i hipercholesterolemii ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego wzrasta wielokrotnie w porównaniu z populacją bez czynników ryzyka [5]. Na tej podstawie można szacować perspektywę ryzyka CV w ciągu najbliższych 10 lat dla danego pacjenta. Zakładając, że osoba badana to mężczyzna w wieku 65 lat, palący papierosy, u którego pomiarowe ciśnienie skurczowe wynosi 175 mmHg, a poziom cholesterolu nie-HDL 5 mmol/l ocenia się, że istnieje trzydziestoprocentowe prawdopodobieństwo zawału serca i/lub udaru mózgu, ze wzrostem ryzyka śmierci pacjenta w ciągu 10 lat. Gdyby udało mu się rzucić palenie, ryzyko zgonu będzie o 10 procent mniejsze. Dodając do tego unormowanie poziomu cholesterolu, chory zyskuje kolejne lata życia. Wynika z tego, że każde działanie prewencyjne jest korzystne.

Niniejsza praca pogładowa ma na celu kompleksowe omówienie zagadnienia ryzyka sercowo-naczyniowego w kontekście ZM, z uwzględnieniem aktualnie obowiązujących wytycznych ESC, najnowszej farmakoterapii oraz roli farmaceuty w opiece nad tym szczególnie wymagającym pacjentem.

2. Definicja i kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego

Definicja ZM ewoluowała przez ostatnie trzy dekady. Standardem jest definicja opublikowana jako stanowisko ośmiu polskich towarzystw naukowych (PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSŻ, Sekcja Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klub 30” PTK oraz Sekcja Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP) [6]. Definicja ta wprowadza uproszczone, klinicznie praktyczne kryterium rozpoznania, zgodnie z którym ZM rozpoznaje się przy stwierdzeniu **otyłości (kryterium obowiązkowe) oraz co najmniej dwóch spośród trzech** składowych: podwyższonego ciśnienia tętniczego, nieprawidłowego metabolizmu glukozy lub podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL (aterogenna dyslipidemia). Jest to istotna zmiana w stosunku do poprzednich założeń. O ile wcześniejsze definicje wymagały spełnienia 3 z 5 kryteriów, nowa definicja czyni otyłość warunkiem koniecznym rozpoznania ZM [6].

Autorzy definicji upatrują w otyłości wiodącą, ale równocześnie odwracalną przyczynę podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej, jeśli możliwie szybko wprowadzimy właściwe leczenie.

Szczegółowe kryteria diagnostyczne wg Dobrowolski i współautorzy 2022 [6]:

Otyłość (kryterium obowiązkowe): obwód talii ≥ 88 cm u kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn lub BMI ≥ 30 kg/m² (dla obu płci) oraz 2 z 3 kryteriów tj.

- **Podwyższone ciśnienie tętnicze:** SBP ≥ 130 mmHg i/lub DBP ≥ 85 mmHg (pomiar gabinetowy) lub ciśnienie tętnicze ≥ 130 i/lub 80 mmHg (pomiar domowy) lub stosowanie leków hipotensyjnych
- **Nieprawidłowy metabolizm glukozy:** glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub glikemia ≥ 140 mg/dl po 120 min OGTT lub HbA1c $\geq 5,7\%$ (≥ 39 mmol/mol) lub stosowanie leków hipoglikemizujących
- **Aterogenna dyslipidemia (cholesterol nie-HDL):** stężenie cholesterolu nie-HDL ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) lub stosowanie leków hipolipemizujących

Cholesterol nie-HDL oblicza się odejmując cholesterol HDL-C od cholesterolu całkowitego. Wartość ta odzwierciedla łączne stężenie wszystkich aterogennych lipoprotein (LDL, VLDL, IDL, Lp(a)) i jest lepszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego niż samo LDL-C przy aterogennej dyslipidemii charakterystycznej dla ZM, z podwyższonymi trójglicerydami i niskim HDL-C.

Wybór obwodu talii jako kryterium obowiązkowego definicji ZM z 2022 roku wynika z uznanych ograniczeń wskaźnika masy ciała (BMI). BMI, będąc ilorazem masy ciała i kwadratu wzrostu, nie rozróżnia tkanki tłuszczowej od mięśniowej, ani nie dostarcza informacji o rozmieszczeniu tłuszczu w organizmie. Przy tym samym BMI osób z otyłością trzewną i osób z przerostem mięśniowym ryzyko metaboliczne jest diametralnie różne. Dobrze

udokumentowane jest również zjawisko określane jako *metabolically obese normal weight* (MONW). Osoby z prawidłowym BMI (18,5–24,9 kg/m²), lecz z nadmiarem tłuszczu trzewnego, insulinoopornością i pełnoobjawowym ZM, u których samo BMI nie pozwala rozpoznać ryzyka. Ponadto BMI nie uwzględnia różnic etnicznych. W populacjach azjatyckich ryzyko T2DM i CVD pojawia się już przy BMI 23–25 kg/m², zaś u osób starszych z obniżoną masą mięśniową może maskować rzeczywisty nadmiar tkanki tłuszczowej przy pozornie prawidłowym BMI [6, 40].

Spośród dostępnych wskaźników do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego lepszymi niż BMI są obwód talii oraz **wskaźnik talia – biodra (WHR, waist-to-hip ratio)**. WHR oblicza się jako iloraz obwodu talii i obwodu bioder; wartości $\geq 0,90$ u mężczyzn i $\geq 0,85$ u kobiet wskazują na otyłość brzuszną wg. WHO. Dodatkową wartość ma wskaźnik talia–wzrost (WHtR, *waist-to-height ratio*), dla którego jednorodny próg odcięcia $< 0,5$ stosuje się niezależnie od płci i grupy etnicznej. W praktyce aptecznej i POZ obwód talii pozostaje najprostszym wskaźnikiem otyłości trzewnej, a jego pomiar wymaga jedynie taśmy centymetrowej i nie obciąża pacjenta kosztami ani dodatkową wizytą.

Należy również wspomnieć o wytycznych ESC 2023, które podkreślają, że koncepcja **CKM – Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome**, zaproponowana przez AHA w 2023 roku, rozszerza klasyczne rozumienie ZM o komponent nerkowy, opisując zależności między nadmiarem dysfunkcyjnej tkanki tłuszczowej, przewlekłą chorobą nerek (CKD), a ryzykiem zarówno miażdżycowych, jak i niemiażdżycowych chorób sercowo-naczyniowych [7, 40].

3. Epidemiologia

Zespół metaboliczny stanowi jedno z największych wyzwań zdrowia publicznego. Jego częstość rośnie równolegle z epidemią otyłości i siedzącym trybem życia. Globalnie ZM rozpoznaje się u **20–30% dorosłej populacji**, a wśród osób po sześćdziesiątym roku życia odsetek ten przekracza 40% [8].

Według danych World Obesity Atlas 2023, na świecie żyje ponad **1,2 miliarda osób z otyłością**. Prognozy na rok 2035 wskazują, że otyłość lub nadwaga dotknie ponad 4 miliardy osób, stanowiąc 51% populacji – z czego 24% będzie otyłych [9].

W **Polsce**, zgodnie z badaniem WOBASZ II (2013–2014), ZM stwierdzono u około 26–29% dorosłych Polaków, przy czym mężczyźni (ok. 29%) chorują częściej niż kobiety (ok. 24%) [10, 11]. Według prognoz Lobstein i współautorzy (2023) do 2035 roku otyłość dotknie ponad 35% dorosłych mężczyzn i ponad 25% dorosłych kobiet w Polsce [9]. Dane NFZ 2024 wskazują, że łączne koszty refundacji leczenia wybranych powikłań otyłości wyniosły w 2023 roku **6,6 mld zł**, z czego koszty bezpośrednio przypisywane otyłości to **3,8 mld zł** [14].

Niepokojący jest wzrost zachorowań wśród dzieci i młodzieży. W Polsce otyłość dotyczy ok. 9,5% chłopców i 6,3% dziewcząt w wieku 11–15 lat (HBSC 2022) [12]. Wśród europejskich nastolatków z otyłością ZM rozpoznaje się u blisko 50% [13].

4. Czynniki ryzyka

4.1. Otyłość brzuszna (wisceralna)

Otyłość to stan, w którym tkanka tłuszczowa (magazyn energetyczny), występuje w nadmiernej ilości zagrażając życiu lub zdrowiu. Patogeneza otyłości jest złożona. Kluczowe znaczenie mają defekty genetyczne związane z regulacją ośrodka łaknienia i sytości oraz termogenezy. Nie bez znaczenia są też czynniki środowiskowe, w tym nieprawidłowe odżywianie i brak aktywności fizycznej.

Tkanka tłuszczowa trzewna, metabolicznie aktywna, wydziela prozapalne adipokiny: $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, rezystynę oraz leptynę, przy jednoczesnym zmniejszeniu sekrecji adiponektyny, hormonu o działaniu insulinouwrażliwiającym i przeciwzapalnym. Podwyższone stężenie **białka C-reaktywnego (CRP > 3 mg/l)** jako markera przewlekłego zapalenia niskiego stopnia koreluje z IR i wiąże się z 3-krotnym wzrostem ryzyka udaru mózgu i zawału serca [15, 40].

W tkance tłuszczowej wytwarzany jest czynnik tkankowy inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (PAI-1) hamujący fibrynolizę, zwiększający ryzyko zakrzepowe u osób otyłych. Produkowane są też białka związane z nadciśnieniem tętniczym m. in.: angiotensynogen (AGT), renina, angiotensyna I, angiotensyna II, co tłumaczy ich wpływ na zwiększoną retencję wody i sodu, przez co następuje wzrost ciśnienia i wydzielanie aldosteronu [40].

4.2. Insulinooporność i hiperinsulinemia

Insulinooporność (IR) oznacza stan, w którym prawidłowe lub podwyższone stężenie insuliny nie wywołuje oczekiwanej odpowiedzi metabolicznej w tkankach obwodowych, przede wszystkim w mięśniach szkieletowych, wątrobie i adipocytach, co zmusza trzustkę do kompensacyjnego wzrostu wydzielania hormonu. Na poziomie molekularnym kluczowe mechanizmy obejmują: nadmierne uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej trzewnej, aktywację szlaków prozapalnych, zmniejszenie ekspresji i aktywności transporterów GLUT-4 oraz zaburzenie fosforylacji substratu receptora insulinowego (IRS-1/IRS-2) [20, 40].

Wydaje się, że insulinooporność ma największe znaczenie w patogenezie zespołu metabolicznego. Oprócz tego wpływa na indukowanie cukrzycy typu II, zespołu policystycznych jajników, raka piersi, niealkoholowego stłuszczenia wątroby i zespołu bezdechu sennego. Ocena insulinooporności pierwotnej pozwala na wczesną diagnozę zaburzeń gospodarki węglowodanowej (tzw. prediabetes) oraz cukrzycy typu II, a do jej rozpoznania wystarczy już oznaczenie insuliny na czczo [40].

Kompensacyjna hiperinsulinemia – będąca odpowiedzią trzustki na IR – stanowi niezależny czynnik ryzyka całkowitej śmiertelności sercowo-naczyniowej, nawet u pacjentów bez jawnej cukrzycy [16]. Mechanizmy kardiotoksyczne hiperinsulinemii obejmują: zahamowanie syntezy tlenku azotu (NO), nasilenie produkcji wolnych rodników, wzrost wytwarzania związków naczynioskurczowych, aktywację układu RAA oraz proliferację miocytów ściany naczyń. Diagnostycznie pomocny jest wskaźnik HOMA-IR:

$$HOMA-IR = \frac{\text{glikemia na czczo [mmol/l]} \times \text{insulina na czczo [\mu U/ml]}}{22,5}$$

Interpretacja wyników: wartości HOMA-IR >2,5 wskazują na IR [17].

4.3. Cukrzyca typu 2 (T2DM)

Kolejną składową zespołu metabolicznego jest cukrzyca i zaburzenia węglowodanowe, w tym nieprawidłowa glikemia na czczo lub upośledzona tolerancja glukozy. W zastraszającym tempie rośnie liczba chorych na cukrzycę, szczególnie wśród mieszkańców państw rozwijających się, gdzie narasta zjawisko otyłości i niekorzystna zmiana stylu życia. W patogenezie cukrzycy typu II biorą udział dwa mechanizmy: insulinooporność i zaburzona funkcja komórek beta trzustki. Insulinooporność sama w sobie nie powoduje zachorowania na cukrzycę, ale jest głównym czynnikiem wyzwalającym. Nieodłącznie mówi się tu o wpływie otyłości trzewnej i dyslipidemii na powstanie insulinooporności i dysfunkcji komórek beta. Uwalniające się wolne kwasy tłuszczowe hamują wykorzystanie glukozy w mięśniach czy fosforyzację glukozy, zaburzając tlenową przemianę glukozy oraz syntezę glikogenu. Wolne kwasy tłuszczowe upośledzają działanie insuliny w wątrobie poprzez hamowanie glikolizy,

zwiększenie glukoneogenezy i glikogenolizy, a także produkcję lipoprotein VLDL [18]. W początkowym okresie hiperglikemii, gdy dochodzi do zmniejszenia zużycia tkankowego glukozy i wzroście produkcji glukozy przez wątrobę następuje kompensacja hiperinsulinemii przez wydłużanie późnej fazy wydzielania insuliny. W miarę postępu choroby, funkcja komórek beta ulega stopniowemu pogorszeniu i wówczas ma miejsce jawna cukrzyca. Cukrzyca oprócz powikłań typowych (m.in. retinopatia, polineuropatia, neuropatia cukrzycowa) przyczynia się do powstania płytki miażdżycowej. Konsekwencją mogą być: choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu czy choroby naczyń kończyn dolnych. Ogromną rolę odgrywa, więc wczesne rozpoznanie i leczenie insulinooporności i hiperinsulinemii, a szacunkowe dane wskazują, że 52% przypadków T2DM jest bezpośrednio przypisywanych otyłości [19].

Aktualne kryteria rozpoznania T2DM (PTD 2024, WHO 2023) [20, 21]:

- Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) w 2 niezależnych pomiarach
- Glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) z typowymi objawami
- Glikemia po 2h OGTT ≥ 200 mg/dl
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$)

Stan przedcukrzycowy definiuje się jako IFG (glikemia 100–125 mg/dl) lub IGT (glikemia po 2h OGTT 140–199 mg/dl) lub HbA1c 39–47 mmol/mol. W Polsce w 2023 roku leki hipoglikemizujące lub paski do pomiaru glikemii wykupiło ponad 3,34 mln dorosłych pacjentów; co 1,5 h wykonywana jest duża amputacja kończyny dolnej u osoby z cukrzycą [14].

4.4. Dyslipidemia aterogenna w zespole metabolicznym

Dyslipidemia charakterystyczna dla ZM obejmuje **aterogenną triadę lipidową**: umiarkowaną hipertriglicydemię ($TG \geq 150$ mg/dl), niskie stężenie HDL-C oraz zwiększoną frakcję małych, gęstych cząsteczek LDL wysoce aterogennych, ze względu na wyjątkową podatność na utlenianie i penetrację do ścian naczyń [22].

Udowodniono ścisły związek między dyslipidemią a insulinoopornością. W wyniku insulinooporności, wolne kwasy tłuszczowe napływają do wątroby. Tu syntetyzowane są lipoproteiny VLDL odpowiedzialne za hipertriglicydemię. Poza tym wzrost stężenia trójglicerydów wynika ze zwiększonej ilości chylomikronów, zawierających egzogenne trójglicerydy pokarmowe. Podwyższony poziom trójglicerydów przyspiesza wymianę estrów cholesterolu i triglicerydów pomiędzy lipoproteinami. Pośrednikiem tej wymiany jest białko transportujące estry cholesterolu CETP. Ponieważ jest ono niedostatecznie hamowane przez insulinę, następuje wychwyt trójglicerydów przez cząstki HDL i LDL i obniżenia stężenia HDL-C. Efektem są zmiany w zakresie fenotypu LDL i HDL. Nowo powstałe cząstki wykazują dużą podatność na oksydację, podlegają katabolizmowi w wątrobie. Ze wzrostem stężenia trójglicerydów wiąże się podwyższony poziom lipoproteiny o działaniu inhibitora fibrylizy.

Podniesione stężenie apolipoproteiny B (ApoB) i lipoproteiny(a) (Lp(a)) jako niezależnych promotorów ryzyka CV jest charakterystyczne dla profilu lipidowego pacjenta z ZM [23]. Badania wskazują, że 60–70% osób z otyłością cierpi na dyslipidemię [24].

4.5. Nadciśnienie tętnicze w zespole metabolicznym

Nadciśnienie tętnicze współwystępuje z ZM u 60–80% pacjentów. Otyłość zwiększa ryzyko nadciśnienia 3,5-krotnie [25]. Patogeneza nadciśnienia w ZM jest wieloczynnikowa i obejmuje: aktywację układu współczulnego przez hiperinsulinemię, aktywację układu RAA, retencję sodu, dysfunkcję śródbłonna naczyń z obniżeniem biodostępności tlenku azotu, przewlekły stan zapalny oraz zwiększoną sztywność naczyń tętniczych.

Klasyfikacja ciśnienia tętniczego wg ESC 2024 (McEvoy, Touyz i współautorzy) [30] wprowadza uproszczony, trójstopniowy schemat zastępujący dotychczasową pięciostopniową klasyfikację ESH 2018:

Kategoria	Skurczowe (mmHg)	Rozkurczowe (mmHg)	Farmakoterapia
Niepodwyższone (non-elevated BP)	< 120	< 70	Nie
Podwyższone (elevated BP)	120–139	70–89	Przy wysokim ryzyku CV
Nadciśnienie (hypertension)	≥ 140	≥ 90	Tak, niezwłocznie

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego wg ESC 2024 [30].

Kluczową zmianą wg. ESC 2024 jest docelowe SBP 120–129 mmHg dla większości leczonych pacjentów < 65 r. ż. U osób ≥ 65 r. ż. zaleca się utrzymanie SBP w zakresie 130–140 mmHg. Natomiast u osób > 80 r. ż., z zespołem kruchości, epizodami hipotonii lub izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym dopuszcza się < 140/90mmHg, dążąc do najniższego tolerowanego ciśnienia. Jednocześnie nie zaleca się obniżania DBP poniżej 70 mmHg [30].

5. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole metabolicznym

Czynniki ryzyka CV u pacjenta z ZM możemy podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne:

5.1. Czynniki niemodyfikowalne

- Wiek (mężczyźni > 45 lat, kobiety > 55 lat lub po menopauzie)
- Płeć (mężczyźni – wyższe ryzyko bezwzględne; kobiety po menopauzie – wyrównanie ryzyka)
- Wywiad rodzinny: przedwczesna CVD u krewnego pierwszego stopnia (< 55 lat u mężczyzn, < 65 lat u kobiet)
- Przynależność etniczna (wyższe ryzyko u Azjatów Południowych i Afroamerykanów)
- Genetyczne uwarunkowania insulinooporności i dysfunkcji komórek β

5.2. Czynniki modyfikowalne

- Otyłość brzuszna: obwód talii ≥ 88 cm u kobiet oraz ≥ 102 cm u mężczyzn lub BMI ≥ 30 kg/m²
- Nadciśnienie tętnicze: SBP ≥ 140 mmHg lub DBP ≥ 90 mmHg w ZM
- Dyslipidemia aterogenna: TG ≥ 150 mg/dl, HDL-C obniżone, sdLDL $\uparrow$, ApoB $\uparrow$, Lp(a) $\uparrow$
- Hiperglikemia/cukrzyca typu 2: glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl, HbA1c ≥ 39 mmol/mol
- Palenie tytoniu: ryzyko od 2 do 4-krotnie wyższe; działanie synergistyczne z pozostałymi czynnikami
- Niska aktywność fizyczna: siedzący tryb życia jako promotor insulinooporności
- Nieodpowiednia dieta: wysoka podaż cukrów prostych, tłuszczów trans, ultraprzetworzonej żywności
- Przewlekły stres psychospołeczny: aktywacja osi HPA, kortyzol, IR
- Zaburzenia snu, bezdech senny: wzrasta ryzyko u pacjentów otyłych [40]

5.3. Biomarkery ryzyka rezydualnego

- hsCRP > 3 mg/l: marker zapalenia, 3-krotny wzrost ryzyka zawału i udaru [15]
- Lp(a) > 50 mg/dl (105 nmol/l): niezależny czynnik ryzyka ASCVD i zwężenia zastawki aortalnej; wg ESC/EAS FU 2025 wymaga uwzględnienia w stratyfikacji ryzyka [32]
- ApoB: lepszy predyktor ryzyka niż LDL-C przy aterogennej dyslipidemii ZM
- eGFR < 60 ml/min/1,73m² i/lub albuminuria: komponent CKM; automatycznie przesuwają do kategorii wysokiego ryzyka CV

6. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego - wytyczne ESC

Fundamentem postępowania z pacjentem z ZM jest właściwe szacowanie ryzyka CV. Aktualne wytyczne ESC rekomendują algorytmy **SCORE2** i **SCORE2-OP** (dla osób ≥ 70 lat) do przewidywania 10-letniego ryzyka zarówno zakończonych, jak i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych. Dla pacjentów z T2DM dedykowany jest algorytm **SCORE2-Diabetes**, integrujący konwencjonalne czynniki ryzyka CV z parametrami specyficznymi dla cukrzycy: wiekiem rozpoznania, HbA1c i eGFR [4, 33].

Kategoria ryzyka	SCORE2	Cele LDL-C (ESC/EAS FU 2025)
Niskie IIb	$< 2\%$	$< 116 \text{ mg/dl}$ ($< 3,0 \text{ mmol/l}$)
Umiarkowane IIa	$\geq 2\% < 10\%$	$< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/l}$) - młodzi pacjenci z cukrzycą o krótkim stażu;
Wysokie I	$\geq 10\% < 20\%$	$< 70 \text{ mg/dl}$ ($< 1,8 \text{ mmol/l}$) i $\geq 50\%$ redukcji- $\text{LDL-C} > 190 \text{ mg/dL}$; $\text{BP} \geq 180/110 \text{ mmHg}$; umiarkowana choroba nerek (CKD)
Bardzo wysokie Ia	$\geq 20\%$	$< 55 \text{ mg/dl}$ ($< 1,4 \text{ mmol/l}$) i $\geq 50\%$ redukcji - udokumentowana choroba miażdżycowa (ASCVD); cukrzyca z uszkodzeniem narządowym; ciężka choroba nerek; dla poziomu $< 1,4 \text{ mg/dL}$ dotyczy osób w profilaktyce pierwotnej z rodzinną hipercholesterolemią (FH) przy bardzo wysokim ryzyku
Ekstremalnie wysokie Ib	$< 40\text{mg/dl}$ ($< 1\text{mmol/l}$) - pacjenci z ASCVD, u których wystąpiły nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn; pacjenci z chorobą wielonaczyniową	

Tabela 2. Kategorie ryzyka CV i cele LDL-C wg. ESC/EAS Focused Update 2025 [32,33].

Automatyczne przyporządkowanie do kategorii bardzo wysokiego ryzyka CV dotyczy pacjentów z ZM i klinicznymi manifestacjami ASCVD (zawał, udar, rewaskularyzacja), T2DM z uszkodzeniem narządowym lub ≥ 3 czynnikami ryzyka, $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, albuminurią $> 300 \text{ mg/g}$ lub hiperlipidemią rodzinną [4]. W grupach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka celem jest nie tylko osiągnięcie konkretnej wartości, ale również obniżenie poziomu LDL-C o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

7. Leczenie farmakologiczne – najnowsze opcje terapeutyczne

Podstawowym celem leczenia otyłości w kontekście ZM nie jest sama redukcja masy ciała, lecz poprawa stanu zdrowia metabolicznego, zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zapobieganie lub odwracanie powikłań narządowych. Zakres docelowej utraty masy ciała jest zróżnicowany w zależności od współistniejących zaburzeń metabolicznych i powinien być ustalany indywidualnie [40].

U pacjentów z otyłością i stanem przedcukrzycowym (IFG, IGT lub HbA1c 5,7–6,4%) celem terapii jest zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5–7% wyjściowej masy ciała. Już taka redukcja znacząco zmniejsza ryzyko progresji do cukrzycy typu 2, w badaniu Diabetes Prevention Program (DPP) utrata 7% masy ciała połączona ze zwiększoną aktywnością fizyczną zmniejszyła ryzyko wystąpienia T2DM o 58% w obserwacji 3-letniej. Zalecenia PTD 2024 precyzują, że cel $\geq 7\%$ należy osiągnąć w skali roku [20,40].

U pacjentów z otyłością i cukrzycą typu 2 celem jest redukcja masy ciała o co najmniej 7–15%. Cel ten jest uzasadniony wynikami badań klinicznych: 5–10% utraty masy ciała poprawia kontrolę glikemii i zmniejsza zapotrzebowanie na leki hipoglikemizujące, redukcja $\geq 10\%$ wyraźnie poprawia HbA1c, ciśnienie tętnicze i profil lipidowy, natomiast utrata $> 15\%$ umożliwia u części chorych remisję cukrzycy, zdefiniowaną jako HbA1c $< 6,5\%$ przez co najmniej 3 miesiące bez farmakoterapii hipoglikemizującej [4, 20].

Ponadto, niezależnie od współistnienia zaburzeń glikemii, aktualne wytyczne formułują następujące cele terapeutyczne dla poszczególnych składowych ZM:

- Ciśnienie tętnicze: SBP 120–129 mmHg (dążymy do możliwie najniższych wartości) u większości chorych z ZM; SBP < 130 mmHg u chorych z T2DM i CVD [30].
- LDL-C: < 55 mg/dl przy bardzo wysokim ryzyku CV (ZM + ASCVD/CKD); < 70 mg/dl przy wysokim ryzyku; < 100 mg/dl przy umiarkowanym ryzyku (ESC/EAS FU 2025) [32].
- HbA1c: $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) u większości chorych z T2DM; $< 6,5\%$ u chorych z krótkim czasem trwania cukrzycy i niskim ryzykiem hipoglikemii; cel bardziej liberalny ($< 8,0\%$) u osób starszych lub z długim czasem trwania choroby (PTD 2024, ESC 2023) [4, 15].
- Masa ciała / obwód talii: redukcja masy ciała $\geq 5\%$ jako próg minimalnej korzyści klinicznej; obwód talii jako wskaźnik skuteczności leczenia otyłości trzewnej (< 88 cm kobiety / < 102 cm mężczyźni) [6].
- Ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE2/SCORE2-Diabetes): cel nadrzędny – obniżenie 10-letniego ryzyka zgonu CV; osoba z ZM bez CVD w wywiadzie powinna dążyć do kategorii ryzyka umiarkowanego lub niższego (SCORE2 $< 5\%$) [30, 33].

Ważną zmianą paradygmatu jest ujęcie otyłości jako *treat-to-benefit*, nie zaś *treat-to-target*, wytyczne EASO 2024 i ESC CCS 2024 kładą nacisk na poprawę wyników zdrowotnych

(redukcja MACE, poprawa HbA1c, remisja T2DM, poprawa jakości życia) jako główne punkty końcowe, a nie na osiągnięcie arbitralnej wartości BMI [34].

7.1. Leki stosowane w leczeniu otyłości

Farmakoterapię otyłości rozważa się przy BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z chorobami towarzyszącymi po minimum 3–6 miesiącach nieskutecznej modyfikacji stylu życia (EASO 2023, ESC CCS 2024) [34].

7.1.1. Semaglutyd (Wegovy)

dawka 2,4 mg s.c. raz/tydzień – agonista GLP-1

Mechanizm działania: semaglutyd naśladuje działanie endogennego GLP-1 – hormon L-komórek jelitowych – stymulując wydzielanie insuliny zależne od glikemii, hamując glukagon, opóźniając opróżnianie żołądka i wywierając efekt anorektyczny na poziomie podwzgórza (jądro łukowate) [27].

Kluczowe badania: STEP 1 (2021): redukcja masy ciała o średnio 14,9% vs 2,4% dla placebo. Badanie SELECT (2023): semaglutyd zmniejszył o 20% ryzyko złożonego punktu końcowego MACE (zawał serca, udar mózgu, zgon CV) u pacjentów otyłych bez cukrzycy, co ustanowiło go pierwszym lekiem odchudzającym z udowodnioną korzyścią sercowo-naczyniową [26, 28].

Kryteria włączenia (ChPL Wegovy, EMA 2023; wytyczne EASO 2023) [48]: BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² + ≥ 1 powikłanie (T2DM, nadciśnienie, dyslipidemia, CVD, bezdech senny), po minimum 3 miesiącach nieskutecznej modyfikacji stylu życia.

Działania niepożądane: najczęstsze to: nudności (44%), wymioty (24%), biegunka (30%), zaparcia (24%), zazwyczaj przemijające. Rzadkie, ale poważne: zapalenie trzustki, pogłębienie retinopatii cukrzycowej, niedrożność jelit. Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, karmienie piersią, nie zaleca się u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową oraz w przypadku ciężkiej gastroparezy.

7.1.2. Tirzepatyd (Mounjaro)

dawki 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5, 15 mg s.c. raz/tydzień – podwójny agonista GLP-1/GIP

Mechanizm działania: tirzepatyd jednocześnie aktywuje receptory GLP-1 i GIP (glukozozależnego peptydu insulinotropowego). Podwójne działanie inkretynowe synergistycznie nasila wydzielanie insuliny, redukuje masę ciała i poprawia insulinooporność bardziej efektywnie niż selektywni agoniści GLP-1 [29].

Kluczowe badania: SURMOUNT-1 (2022): redukcja masy ciała do 22,5% przy dawce 15 mg/tydzień vs 2,4% dla placebo. Badanie SURPASS (2024) wykazało zgodność z wcześniejszymi opracowaniami w zakresie MACE. Zarejestrowany przez EMA w 2024 roku do leczenia otyłości [29].

Kryteria włączenia (ChPL Mounjaro, EMA 2024; wytyczne EASO 2023) [34, 49]: BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z co najmniej jednym powikłaniem związanym z masą ciała, po nieskutecznej modyfikacji stylu życia. Szczególnie korzystny przy T2DM z otyłością i wysokim ryzykiem CV (rejestracja w T2DM wcześniejsza – 2022/2023).

Działania niepożądane: zbliżone do semaglutyny: nudności, biegunka, wymioty. Tirzepatyd w badaniach wykazuje nieco lepszą tolerancję żołądkowo-jelitową. Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, karmienie piersią.

7.1.3. Naltrekson/ Bupropion (Mysimba)

tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Mechanizm działania: bupropion aktywuje neurony POMC w podwzgórzu (efekt anorektyczny), natomiast naltrekson blokuje autoreceptory opioidowe hamujące tę aktywację, wzmacniając efekt. Działanie centralnie dopaminergiczne i noradrenergiczne [31].

Kryteria włączenia (ChPL Mysimba, EMA 2015; wytyczne EASO 2023) [34, 50]: BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z co najmniej jednym powikłaniem (T2DM, dyslipidemia, nadciśnienie), po min. 3 miesiącach nieskutecznej modyfikacji stylu życia. Wymaga oceny ciśnienia tętniczego i rytmu serca przed włączeniem. Produkt leczniczy Mysimba należy odstawić po 16 tygodniach stosowania, jeśli masa ciała pacjenta nie uległa obniżeniu o co najmniej 5% początkowej masy ciała.

Działania niepożądane: nudności (32%), zaparcia, bóle głowy, suchość w ustach, bezsenność, wzrost ciśnienia i częstości rytmu serca. Przeciwwskazania: padaczka, bulimia, anoreksja, niekontrolowane nadciśnienie, stosowanie inhibitorów MAO, opioidów lub uzależnienie od alkoholu.

7.1.4. Orlistat (Xenical 120 mg, Alli 60 mg)

Mechanizm: obwodowy inhibitor lipazy żołądkowo-jelitowej, hamuje wchłanianie tłuszczów z diety o ok. 30%. Korzystnie wpływa na profil lipidowy i glikemię. Jedyny lek dostępny bez recepty (60 mg).

Działania niepożądane: tłuszczowe biegunki, plamy tłuszczowe, wzdęcia, nagłe parcie na stolec (ustępują po diecie niskotłuszczowej). Zmniejsza wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K) – wymaga suplementacji. Przeciwwskazania: choroby jelit (ch. Leśniowskiego-Crohna), zespół złego wchłaniania, cholestaza.

7.2. Leki stosowane w cukrzycy typu 2

Wybór leku hipoglikemizującego powinien uwzględniać przede wszystkim profil ryzyka CV i nerkowego pacjenta, a nie wyłącznie skuteczność hipoglikemizującą [4, 33]:

7.2.1. Inhibitory SGLT-2 (flozyny)

Leki: empagliflozyna (Jardiance), dapagliflozyna (Forxiga), kanagliflozyna (Invokana).

Mechanizm: hamowanie kotransportera sodowo-glukozowego SGLT-2 w kanalikule bliższym nerki → glukozuria, natriureza, osmotyczna diureza, obniżenie masy ciała (2–4 kg), ciśnienia tętniczego (3–5 mmHg SBP) i kwasu moczowego.

Kryteria włączenia (ESC 2023; ChPL Jardiance/ Forxiga) [4, 46]: T2DM + ASCVD, T2DM + HFrEF (priorytet), T2DM + CKD eGFR 20–45 ml/min. Flozyny zalecane niezależnie od wartości HbA1c i stosowanej terapii bazowej. Wymaga oceny eGFR przed włączeniem (przeciwwskazane przy eGFR < 20 ml/min).

Kluczowe badania: EMPA-REG OUTCOME: empagliflozyna zmniejszyła ryzyko zgonu CV o 38% i hospitalizacji z powodu HF o 35%. EMPEROR-Preserved: dapagliflozyna i empagliflozyna zmniejszyły MACE u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową niezależnie od obecności lub braku cukrzycy [35, 36].

Działania niepożądane: zakażenia układu moczowo-płciowego (szczególnie drożdżakowe pochwy), wielomocz, kwasica ketonowa (rzadka, szczególnie przy głodówce, operacji, nadmiernym wysiłku), amputacje palców stóp (kanagliflozyna – wymaga monitorowania). Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję leczniczą lub którąkolwiek substancję pomocniczą, cukrzyca typu 1, nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej, redukcja dawki ze względu na eGFR, nie badano na pacjentach z eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

7.2.2. Agoniści receptora GLP-1

Leki: Semaglutyd (Ozempic *s.c.*, Wegovy *s.c.*, Rybelsus *p.o.*), liraglutyd (Victoza), dulaglutyd (Trulicity)

Kryteria włączenia (ESC 2023; ChPL Ozempic/ Victoza/ Trulicity) [4, 45]: T2DM + ASCVD, T2DM + wysokie ryzyko CV wg SCORE2-Diabetes $\geq 10\%$, T2DM + otyłość BMI ≥ 30 kg/m². Zalecane niezależnie od wartości HbA1c przy udowodnionym ryzyku sercowo-naczyniowym.

Kluczowe badania: LEADER (liraglutyd): 13% MACE. SUSTAIN-6 (semaglutyd *s.c.*): 26% MACE. REWIND (dulaglutyd): 12% MACE [37].

Działania niepożądane: nudności, wymioty, biegunka (szczególnie na początku leczenia i przy szybkim zwiększaniu dawki), utrata masy ciała. Rzadkie: zapalenie trzustki, kamica żółciowa. Semaglutyd w badaniu SUSBP wykazał nieistotny wzrost ryzyka retinopatii cukrzycowej przy szybkim wyrównaniu glikemii.

7.2.3. Metformina

Mechanizm: aktywacja AMPK → hamowanie glukoneogenezy wątrobowej i jelitowego wchłaniania glukozy → uwrażliwienie na insulinę. Umiarkowana redukcja masy ciała (1–2 kg). Lek pierwszego wyboru gdy nie ma przeciwwskazań [38].

Działania niepożądane: nietolerancja pokarmowa (biegunka, nudności, ustępują przy stopniowym zwiększaniu dawki lub formie XR), rzadko kwasica mleczanowa. Przeciwwskazania: eGFR < 30 ml/min, ciąża, niewydolność narządowa, podanie kontrastu jodowego (czasowe odstawienie).

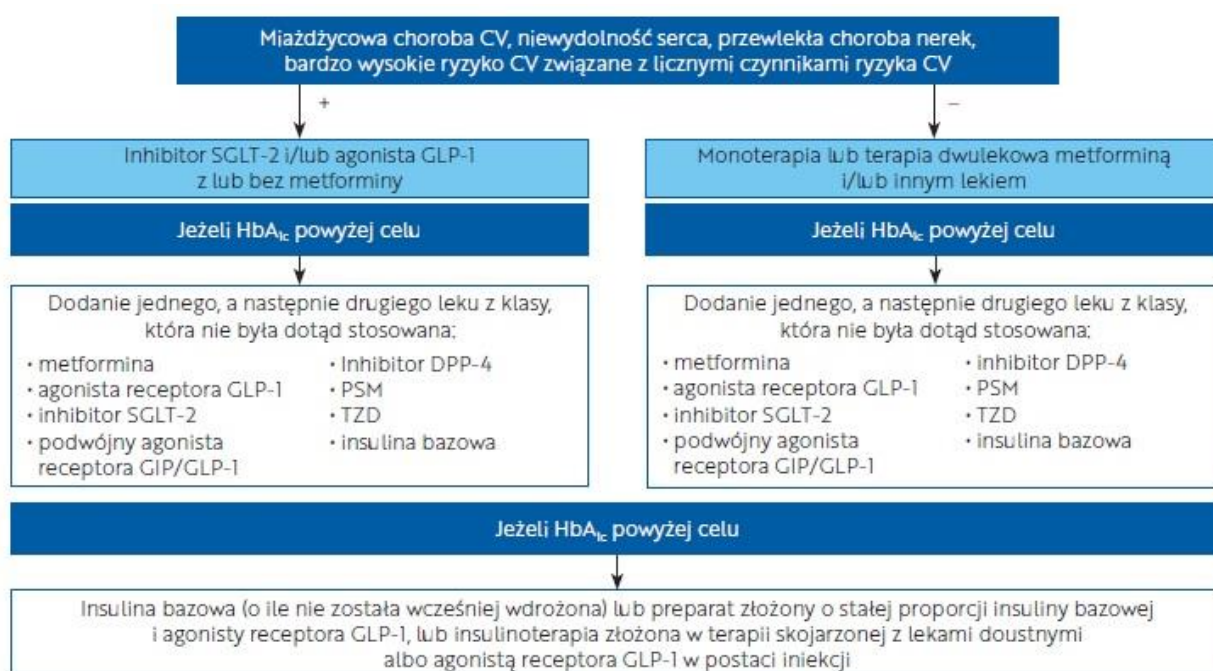
7.2.4. Inhibitory DPP-4 (gliptyny)

Leki: sitagliptyna (Januvia), wildagliptyna (Galvus), saksagliptyna (Onglyza), alogliptyna.

Mechanizm: hamowanie enzymu DPP-4 → wzrost endogennych GLP-1 i GIP → wzrost wydzielania insuliny i hamowanie glukagonu. Neutralne dla masy ciała i ciśnienia.

Działania niepożądane: ogólnie dobrze tolerowane; rzadko infekcje górnych dróg oddechowych i dróg moczowych, bóle stawów. Saksagliptyna: nieznaczny wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu HF (badanie SAVOR-TIMI) – ostrożność u pacjentów z HF. Wskazania szczególne: nietolerancja GLP-1 RA i SGLT-2i, CKD (wymagają redukcji dawki).

Przedstawione powyżej grupy leków mają wiodące zastosowanie w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 lub w modyfikacji leczenia pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie osiągnęło celu HbA_{1c}<8,5% przy jednocześnie wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Pomocne w ustaleniu optymalnego postępowania u tych pacjentów jest stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przedstawione w poniższej tabeli, jako „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024”. Z tych zaleceń jasno wynika, że standardem leczenia cukrzycy typu 2 jest terapia skojarzona, pozwalająca dążyć do osiągnięcia u każdego pacjenta zdefiniowanego celu glikemicznego oraz masy ciała na każdym etapie leczenia.



Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie [20]

7.3. Farmakoterapia dyslipidemii

7.3.1. Statyny

Leki: rosuwastatyna (5–40 mg), atorwastatyna (10–80 mg), pitawastatyna (1 mg, 2 mg, 4 mg dla pacjentów z T2DM, najbardziej neutralna dla glikemii).

Mechanizm: inhibitory HMG-CoA reduktazy → ↓ syntezy cholesterolu w hepatocytach → ↑ ekspresji receptorów LDL → ↑ klirensu LDL-C z krwi. Efekty plejotropowe: poprawa funkcji śródbłonna, działanie przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe.

Działania niepożądane: miopatia (0,1–0,5%), bóle mięśni (myalgia 5–10%), rabdomioliza (rzadka < 0,01%), wzrost aktywności transaminaz. Statyny umiarkowanie zwiększają ryzyko T2DM o około 10-20%, szczególnie przy predyspozycji metabolicznej. Interakcje: sok grejpfrutowy (CYP3A4), fibraty (ryzyko miopatii), amiodaron.

7.3.2. Ezetymib

Mechanizm: inhibitor NPC1L1 w enterocytach → hamowanie jelitowego wchłaniania cholesterolu → dodatkowe ↓ LDL-C o 15–20% przy dodaniu do statyny.

Badanie IMPROVE-IT: Ezetymib + simwastatyna vs simwastatyna po OZW: 6% MACE bezwzględnie przy LDL-C 54 mg/dl. Dobrze tolerowany; rzadko: bóle mięśni, podwyższenie transaminaz, biegunka.

7.3.3. Inhibitory PCSK9 – ewolokumab (Repatha) i alirokumab (Praluent)

Mechanizm: monoklonalne przeciwciała wiążące PCSK9 → zahamowanie degradacji receptorów LDL → 50–60% ↓ LDL-C. Podawanie s.c. co 2 lub 4 tygodnie.

Kryteria włączenia (ESC/EAS FU 2025; ChPL Repatha/ Praluent) [32, 44]: bardzo wysokie ryzyko CV z LDL-C nieosiągającym celu (< 55 mg/dl) pomimo maksymalnie tolerowanej statyny + ezetymib; nietolerancja statyn; hipercholesterolemia rodzinna (FH) – hetero- i homozygotyczna. Wymagana ocena LDL-C po 4–6 tygodniach leczenia w celu weryfikacji odpowiedzi terapeutycznej.

Kluczowe badania: FOURIER (ewolokumab): 15% MACE przy medianie LDL-C 30 mg/dl. ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab): 15% MACE po OZW [39].

Działania niepożądane: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (3–5%), mialgia (rzadka). Profil bezpieczeństwa bardzo korzystny, nie obserwowano wzrostu ryzyka T2DM.

7.3.4. Inkisiran (Leqvio) – siRNA

Mechanizm: cząsteczka małego interferującego RNA (siRNA) skierowana przeciwko mRNA PCSK9 w hepatocytach → trwałe zahamowanie syntezy PCSK9 → ↓ LDL-C o 50%. Unikalna cecha: podawanie s.c. co 6 miesięcy (po dawce inicjującej i dawce po 3 miesiącach).

Kryteria włączenia (ChPL Leqvio, EMA 2020; ESC/EAS FU 2025) [32]: jak dla inhibitorów PCSK9 – hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczna FH lub nie-FH) lub mieszana dyslipidemia, jako uzupełnienie diety i maksymalnie tolerowanej terapii statynami i ezetymibem. Alternatywa dla pacjentów z problemami adherencji, ze względu na rzadsze dawkowanie (co 6 miesięcy). Zatwierdzony przez EMA w 2020 roku.

Działania niepożądane: reakcje w miejscu iniekcji (4–5%), rzadko infekcje układu oddechowego. Profil bezpieczeństwa podobny do inhibitorów PCSK9.

7.3.5. Kwas bempediowy (Nilemdo 180 mg *p.o.*)

Mechanizm: inhibitor ATP-cytrynianolizazy (ACL) → hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie na etapie powyżej HMG-CoA reduktazy → ↓ LDL-C o 18–25%. Kluczowa zaleta: prolek aktywowany wyłącznie w wątrobie → brak działania na tkankę mięśniową → możliwość stosowania u pacjentów z nietolerancją statyn.

Kryteria włączenia (ESC/EAS FU 2025; ChPL Nilemdo/ Nustendi, EMA 2020) [32, 43]: dorośli z hipercholesterolemią pierwotną (heterozyg. FH lub nie-FH) lub mieszaną dyslipidemią, nietolerujący statyn, lub u których statyny są przeciwwskazane jako uzupełnienie diety. Możliwa kombinacja z ezetymibem (preparat złożony Nustendi). Wymaga wykluczenia jednoczesnego stosowania simwastatyny > 40 mg.

Działania niepożądane: podwyższenie kwasu moczowego (10%) → ryzyko dny moczanowej; bóle mięśni (rzadsze niż przy statynach); wzrost kreatyniny. Przeciwwskazania: ciąża, karmienie piersią, jednoczesne stosowanie simwastatyny > 20 mg lub prawastatyny > 40 mg (ryzyko miopatii).

7.3.6. Fibraty (fenofibrat, bezafibrat):

Agoniści PPAR- α → ↓ TG o 30–50%, ↑ HDL-C o 5–20%. Leki z wyboru przy hipertriglicerydemii TG > 500 mg/dl (ryzyko zapalenia trzustki) i hiperlipidemii mieszanej. Działania niepożądane: miopatie (szczególnie w skojarzeniu ze statyną), kamica żółciowa, wzrost kreatyniny.

Vazkepa (*ietyloeoikozapentaenian*): jako leczenie uzupełniające u osób dorosłych leczonych statynami, u których występuje wysokie stężenie trójglicerydów we krwi. Wg ESC/EAS FU 2025 rekomendowany u pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CV z TG 135–499 mg/dl mimo statyny. Badanie REDUCE-IT: 25% ryzyko MACE, 20% ryzyko zgonu CV przy medianie TG 216 mg/dl [47].

7.4. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego

Zgodnie z wytycznymi ESC 2024 u większości pacjentów z nadciśnieniem zaleca się leczenie skojarzone od początku terapii, najlepiej w postaci preparatu złożonego (SPC – *single pill combination*). Monoterapia zachowana wyłącznie dla pacjentów ≥ 85 lat, z zespołem kruchości lub z podwyższonym BP [30].

Preferowane połączenie pierwszej linii: ACE-I lub ARB + antagonistą wapnia (CCB) + diuretyk tiazydopodobny (indapamid lub chlortalidon ze względu na lepszy profil metaboliczny i dobową kontrolę ciśnienia niż hydrochlorotiazyd).

- **ACE-I (ramipryl, peryndopryl)/ ARB (telmisartan, losartan):** wskazane szczególnie przy T2DM, białkomoczu, CKD działanie nefroprotekcyjne. Telmisartan wykazuje częściowy agonizm PPAR- γ $\rightarrow$ korzystny wpływ na IR. Działania niepożądane ACE-I: kaszel (10–15% wskazanie do zamiany na ARB), hiperkaliemia, angioedema (obrzęk naczynioruchowy)
- **Antagoniści wapnia (amlodypina, lerkanidypina):** metabolicznie neutralni. Wskazani przy izolowanym nadciśnieniu skurczowym, u osób starszych, dławicy piersiowej. Działania niepożądane: obrzęki kostek (amlodypina 10%), zaczerwienienie twarzy, tachykardia odruchowa
- **Diuretyki tiazydopodobne (indapamid SR 1,5 mg, chlortalidon 12,5–25 mg):** zmniejszają wolemię i opór naczyniowy. Indapamid metabolicznie neutralny, nie nasila dyslipidemii ani IR. Działania niepożądane: hipokaliemia (monitoring elektrolitów), hiperurykemia, rzadko hiponatremia
- **Beta-adrenolityki nowej generacji (nebiwolol, karwedilol):** wazodilatacyjne, metabolicznie neutralne lub korzystne. Wskazane przy HFrEF, po zawale, tachyarytmii. Nie zalecane jako pierwsza linia przy niepowikłanym nadciśnieniu z ZM bez w/w wskazań
- **Inhibitory SGLT-2 i GLP-1:** zgodnie z ESC 2024 mogą być rozważane jako leki hipotensyjne uzupełniające u pacjentów z T2DM i nadciśnieniem (dodatkowe obniżenie SBP 3–5 mmHg)

Przy opornym nadciśnieniu (SBP ≥ 140 mmHg przy 3 lekach w optymalnych dawkach, w tym diuretyku) ESC 2024 zaleca: spironolakton (eplerenon przy nietolerancji) $\rightarrow$ beta-bloker $\rightarrow$ $\rightarrow$ alfa-bloker $\rightarrow$ hydralazynę. Denerwacja tętnic nerkowych może być rozważana [30].

8. Rola farmaceuty w opiece nad pacjentem z zespołem metabolicznym i ryzykiem sercowo-naczyniowym

Farmaceuta kliniczny zajmuje strategiczną pozycję w wielodyscyplinarnym zespole terapeutycznym sprawującym opiekę nad pacjentem z ZM. Wynika to głównie z dostępności, apteka jest punktem pierwszego kontaktu w systemie ochrony zdrowia, odwiedzanym przez pacjentów wielokrotnie częściej niż gabinet lekarski. Wytyczne ESC 2024 wprost wskazują na konieczność angażowania wielodyscyplinarnych zespołów, w tym farmaceutów, w poprawę kontroli ciśnienia i adherencji terapeutycznej [30].

8.1. Opieka farmaceutyczna i monitorowanie terapii

Farmaceuta dokonuje systematycznej oceny całości farmakoterapii pacjenta poprzez:

- Przegląd lekowy (Medication Review): zebranie kompletnej listy leków Rx, OTC, suplementów i preparatów ziołowych – szczególnie ważne przy polipragmazji (pacjent z ZM przyjmuje średnio 5–8 leków)
- Identyfikacja interakcji klinicznych: np. inhibitory PCSK9 + statyny (nie ma interakcji, ale ocena wskazań), fibraty + statyny (miopatia), beta-blokery + werapamil/diltiazem (bradykardia, blok AV), NLPZ + leki hipotensyjne (wzrost SBP 5 mmHg, zmniejszenie skuteczności ACE-I/ARB)
- Monitorowanie parametrów: ciśnienie tętnicze, glikemia (na czczo, poposiłkowa), HbA1c, profil lipidowy, masa ciała/obwód talii, eGFR, elektrolity (hipokaliemia przy diuretykach, hiperkaliemia przy ACE-I + spironolakton)
- Identyfikacja działań niepożądanych: kaszel przy ACE-I, miopatie przy statynach, hipoglikemia przy pochodnych sulfonilomocznika lub insulinie, obrzęki przy CCB, glukozuria i infekcje układu moczowego przy flozynach.

8.2. Edukacja pacjenta

Edukacja terapeutyczna jest jedną z najważniejszych interwencji farmaceutycznych w ZM:

- Dieta: model śródziemnomorski (↑ ryb tłustych, ↓ cukrów prostych, ↓ soli < 5 g/dobę, ↓ tłuszczów trans, ↑ błonnika), unikanie żywności ultraprzetworzonej i napojów słodzonych
- Aktywność fizyczna: minimum 150–300 min/tydzień umiarkowanej aktywności aerobowej (marsz 10 000 kroków/dobę jako cel początkowy); trening oporowy 2 razy w tygodniu jako uzupełnienie
- Zasady przyjmowania leków: pora dnia, zależność od posiłków (metformina podczas posiłku), konieczność regularności (przerwanie terapii statynami/ floczynami a wzrost ryzyka CV)
- Samokontrola: technika pomiaru ciśnienia (spoczynek 5 min, prawidłowe założenie mankietu, dwukrotny pomiar), interpretacja glikemii, obserwacja objawów hipoglikemii i zasada 15/15 (przyjęcie 15 g węglowodanów prostych i pomiar stężenia glukozy po 15 minutach, obserwacja i powtórzenie w razie potrzeby)
- Rzucenie palenia: poradnictwo w zakresie NTZ (nikotynowa terapia zastępcza), cytyzyna, jako preparaty OTC lub wareniklina, bupropion z przepisu lekarza

8.3. Wczesna identyfikacja ryzyka

Farmaceuta może wykonywać lub inicjować badania przesiewowe:

- Pomiar ciśnienia tętniczego – identyfikacja niepodwyższonego, podwyższonego i nadciśnienia wg ESC 2024
- Pomiar glikemii przygodnej lub na czczo z krwi włosniczkowej
- Pomiar obwodu talii i obliczenie BMI
- Orientacyjna ocena ryzyka CV (SCORE2) na podstawie dostępnych parametrów
- Kierowanie do lekarza przy wartościach alarmowych: SBP ≥ 180 mmHg, glikemia > 200 mg/dl, TG > 500 mg/dl,

8.4. Poprawa adherencji i zarządzanie terapią

Niska adherencja w terapii hipotensyjnej, hipolipemizującej i hipoglikemizującej jest główną przyczyną nieskuteczności leczenia CV. Farmaceuta może poprawić ten proces poprzez:

- Identyfikację przyczyn niestosowania leków: działania niepożądane, koszt, zapominalstwo, przekonania pacjenta, złożoność schematu
- Uproszczenie schematu – rekomendacja preparatów złożonych (zawierających kilka substancji czynnych w jednej tabletkie) dla nadciśnienia i/lub dyslipidemii
- Dozowniki tygodniowe (pillboxy), przypomnienia w aplikacjach mobilnych

- Regularna ocena adherencji przy każdej wizycie – prosta metoda: liczba dni bez leku między realizacjami recept
- Motywowanie przez wyniki: pokazanie pacjentowi mierzalnej poprawy (np. zapis SBP w ciągu 3 miesięcy, spadek LDL-C po włączeniu statyny)

8.5. Współpraca interdyscyplinarna

Farmaceuta stanowi ogniwo łączące pacjenta z lekarzem POZ, kardiologiem, diabetologiem, dietetykiem i pielęgniarką. Kluczowe obszary współpracy: zgłaszanie lekarzowi wykrytych działań niepożądanych wymagających modyfikacji terapii; informowanie o lekach OTC i suplementach wpływających np. na ciśnienie (NLPZ, żeń-szeń, lukrecja) lub glikemię (chrom, berberyna); uczestnictwo w przeglądach lekowych u pacjentów z polipragmazją; realizacja programów opieki farmaceutycznej w obszarze nadciśnienia i cukrzycy.

8.6. Bariery refundacyjne w Polsce a dostępność nowoczesnej farmakoterapii ZM

Wszystkie leki omawiane w niniejszej pracy są zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA). Większość z wymienionych pozycji jest dostępna na receptę w aptekach stacjonarnych ale ich sytuacja refundacyjna jest wysoce zróżnicowana i stanowi realną barierę dostępu do nowoczesnych terapii dla znacznej części pacjentów z ZM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Najszerza dostępność refundacyjna dotyczy leków z ugruntowaną pozycją kliniczną: metforminy, statyn, ezetymibu, fibratów oraz leków hipotensyjnych (ACE-I, ARB, CCB, indapamid/ chlortalidon), refundowanych w szerokich wskazaniach w ramach POZ. Inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, dapagliflozyna) i agoniści GLP-1 w dawkach cukrzycowych (semaglutyd 1 mg *s.c.*, Ozempic) są refundowane w programach lekowych NFZ, jednak z ograniczeniami dotyczącymi wartości HbA_{1c} i współistniejących powikłań narządowych. Inkisiran (Leqvio) jest finansowany przez NFZ od listopada 2022 roku w ramach programu lekowego B.101, obejmującego pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo wysokim ryzykiem CV; od października 2025 roku kryteria włączenia zostały rozszerzone [42].

Istotnym problemem pozostaje brak refundacji NFZ dla leków stosowanych w farmakoterapii otyłości oraz niektórych nowoczesnych leków hipolipemizujących. Semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydzień (Wegovy), zarejestrowany w Polsce w marcu 2025 roku, jest dostępny wyłącznie odpłatnie – koszt miesięcznej terapii sięga 1500–2500 zł w zależności od dawki i apteki. Tirzepatyd (Mounjaro), dostępny w polskich aptekach od początku 2024 roku, pozostaje nierefundowany zarówno we wskazaniu cukrzycowym, jak i w otyłości [48, 49].

Naltrekson/ bupropion (Mysimba) oraz orlistat (Xenical) są dostępne na receptę lub bez recepty (orlistat 60 mg), lecz finansowane w całości przez pacjenta. Inhibitory PCSK9 (ewolokumab -Repatha, alirokumab- Praluent) są objęte programem lekowym B.101, jednak z restrykcyjnymi kryteriami kwalifikacji; poza programem koszt miesięcznej terapii wynosi 2000–3000 zł. Kwas bempediowy (Nilemdo), mimo uzyskania rejestracji EMA i rekomendacji w wytycznych ESC/EAS FU 2025 dla pacjentów nietolerujących statyn, nie uzyskał pozytywnej rekomendacji refundacyjnej AOTMiT i jest w Polsce stosowany sporadycznie [41, 43].

W kontekście narastającej epidemii otyłości i ZM w Polsce opisana rozbieżność między rejestracją a refundacją leków stanowi istotny problem zdrowia publicznego. Farmaceuta pełni tu szczególną rolę: jest często pierwszą osobą, do której pacjent zwraca się po informację o koszcie terapii lub możliwości refundacji. Zadaniem farmaceuty jest rzetelne poinformowanie pacjenta o aktualnym statusie refundacyjnym leku, wskazanie ewentualnych programów pomocowych producentów (tzw. patient support programs) oraz w przypadku braku refundacji leków optymalnych. Omówienie z lekarzem prowadzącym dostępnych alternatyw terapeutycznych finansowanych przez NFZ. Rozbieżność między standardami wytycznych ESC/EAS a polityką refundacyjną NFZ powinna być uwzględniana przy planowaniu indywidualnej ścieżki terapeutycznej pacjenta z ZM.

9. Podsumowanie

Zespół metaboliczny stanowi złożone, wieloskładnikowe zaburzenie o narastającym znaczeniu epidemiologicznym. Dotyczy ono już 26–29% dorosłych Polaków i jest jednym z głównych determinantów globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jego patofizjologicznym centrum jest otyłość trzewna i insulinooporność, generujące przewlekłe zapalenie, dysfunkcję śródbłónka i aterogenną kaskadę metaboliczną.

Wytyczne ESC przynoszą przełomowe zmiany kliniczne: ESC 2024 wprowadza nową trójstopniową klasyfikację ciśnienia (niepodwyższone < 120/70, podwyższone 120–139/70–89, nadciśnienie $\geq$ 140/90 mmHg) i nowy cel terapeutyczny 120–129 mmHg SBP; ESC/EAS Focused Update 2025 rozszerza arsenał hipolipemizujący o kwas bempediowy dla nietolerujących statyn i inklisiran jako alternatywę dla inhibitorów PCSK9; wytyczne ESC 2023 (CVD+T2DM) ostatecznie ugruntowują pozycję inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako leków kardioprotekcyjnych pierwszego wyboru.

Najnowsza generacja leków – semaglutyd, tirzepatyd, empagliflozyna, ewolokumab, inklisiran i kwas bempediowy przekroczyła granicę między leczeniem składowych ZM a bezpośrednią prewencją zdarzeń sercowo-naczyniowych, co potwierdzają duże randomizowane badania kontrolowane (SELECT, EMPA-REG OUTCOME, FOURIER, CLEAR Outcomes).

Farmaceuta kliniczny odgrywa niezastąpioną i stale rosnącą rolę w kompleksowej opiece nad pacjentem z ZM, jako ekspert farmakoterapii, edukator, realizator badań przesiewowych i strażnik adherencji terapeutycznej. Jego zaangażowanie powinno być rekomendowane jako element wielodyscyplinarnego podejścia do prewencji i leczenia chorób sercowo-naczyniowych.

Bibliografia

- [1] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO Fact Sheet. Geneva: WHO; 2023. Dostępne na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- [3] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
- [4] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192
- [5] Investigating the interplay of smoking, cardiovascular risk factors, and overall cardiovascular disease risk: NHANES analysis 2011–2018 Athumani Mambo ^{1,2,#}, Yulu Yang ^{1,#}, Emmerenceana Mahulu ³, Zhou Zihua ¹. PMID: PMC10993506 PMID: 38575889
- [6] Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Zespół metaboliczny — nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSZ, Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK. Nacisnienie Tętnicze w Praktyce. 2022;8(1):1–58. Dostępne na: https://journals.viamedica.pl/nacisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/90302
- [7] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. doi:10.1161/CIR.0000000000001184
- [8] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356–359. doi:10.1001/jama.287.3.356
- [9] Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World Obesity Atlas 2023. London: World Obesity Federation; 2023.
- [10] Wyrzykowski B, Zdrojewski T, Sygnowska E, et al. Epidemiology of metabolic syndrome in Poland. Results of the WOBASZ study. *Kardiologia Pol*. 2005;63(Suppl 4):S641–S644
- [11] Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Results from the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Pol*. 2013;71(4):381–392. doi:10.5603/KP.2013.0066
- [12] Mazur J, Małkowska-Szkućnik A (red.). Zdrowie i zachowania zdrowotne młodzieży szkolnej. Raport z badań HBSC 2022. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka; 2023
- [13] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362–2374. doi:10.1056/NEJMoa031049
- [14] Narodowy Fundusz Zdrowia. Otyłość i jej konsekwencje zdrowotne w danych NFZ 2024. Warszawa: NFZ; 2024.
- [15] Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
- [16] Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
- [17] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419. doi:10.1007/BF00280883
- [18] Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012;148(5):852–871. doi:10.1016/j.cell.2012.02.017
- [19] Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J*. 2006;82(966):280–284. doi:10.1136/pmj.2005.039032
- [20] Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2024. *Curr Top Diabetes*. 2024;4(1):1–168.
- [21] World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2023
- [22] Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7(4):304–383. doi:10.1016/j.jacl.2013.04.001
- [23] Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis Juan R Ulloque-Badaracco ¹, Ali Al-kassab-Córdova ², Enrique A Hernandez-Bustamante ^{3,4}, Esteban A Alarcon-Braga ¹, Miguel Huayta-Cortez ¹, Ximena L Carballo-Tello ¹, Rosa A Seminario-Amez ¹, Percy Herrera-Añazco ^{5,6}, Vicente A Benites-Zapat
- [24] Obesity and Dyslipidemia" – *Endotext, NCBI Bookshelf* (aktualizacja 2023) Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/>
- [25] Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
- [26] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563
- [27] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153–165. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004

- [28] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989–1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
- [29] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
- [30] Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym, opracowane przez Grupę Roboczą ds. postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) oraz poparte przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologiczne (ESE, *European Society of Endocrinology*) i Europejską Organizację Udaru Mózgu (ESO, *European Stroke Organisation*),
- [31] Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595–605. doi:10.1016/S0140-6736(10)60888-4
- [32] Co nowego w leczeniu dyslipidemii? Przegląd nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego Lucyna Woźnicka-Leśkiewicz
- [33] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
- [34] Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–424. doi:10.1159/000442721
- [35] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- [36] Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction Authors: Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Ph.D., João P. Ferreira, M.D., Edimar Bocchi, M.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., Hans-Peter Brunner-La Rocca, M.D., +34 , for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*
- [37] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- [38] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z
- [39] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
- [40] Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości Zespół ds. Zaleceń: dr hab. n. o zdr. Monika Bąk-Sosnowska prof. AWSB1, dr n. med. Magdalena Białkowska
- [41] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Rekomendacja nr 104/2023 Prezesa AOTMiT z dnia 13 listopada 2023r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nilemdo (kwas bempediowy) we wskazaniu: miażdżyca [rekomendacja negatywna]. Warszawa: AOTMiT; 2023. Dostępne na: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/070/REK/RP_104_2023_Nilemdo_BIP.pdf
- [42] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. (rozszerzenie programu lekowego B.101 o pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym). *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia* 2025 poz. 67.
- [43] European Medicines Agency. Nilemdo (bempedoic acid) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/85737/2020. Amsterdam: EMA; 2020. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo>
- [44] European Medicines Agency. Repatha (evolocumab) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/249814/2015. Amsterdam: EMA; 2023. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha>
- [45] European Medicines Agency. Ozempic (semaglutide) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/524604/2017. Amsterdam: EMA; 2023. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>
- [46] European Medicines Agency. Jardiance (empagliflozin) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/424778/2014. Amsterdam: EMA; 2023. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
- [47] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
- [48] European Medicines Agency. Wegovy (semaglutide) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/524604/2021. Amsterdam: EMA; 2023. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy>
- [49] European Medicines Agency. Mounjaro (tirzepatide) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/658846/2023. Amsterdam: EMA; 2024. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro>
- [50] European Medicines Agency. Mysimba (naltrexone/bupropion) – Summary of Product Characteristics. EMA/CHMP/738716/2014. Amsterdam: EMA; 2015. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba>