

# Το μεταβολικό σύνδρομο: Μία σύγχρονη κλινική θεώρηση

Νικόλαος Κατσιλάμπρος

*Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής  
και Διαβητολογικού Κέντρου, ΓΝΑ «Λαϊκό»*

## ΟΡΙΣΜΟΣ – ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

**T**ο μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένας συνδυασμός μεταβολικών διαταραχών οι οποίες αποτελούν ταυτόχρονα και παράγοντες που προάγουν την αθηροσκλήρυνση. Για πρώτη φορά, το 1988, ο G. Reaven περιέγραψε τη συνάθροιση των διαταραχών αυτών την οποία και ονόμασε σύνδρομο X. Σήμερα πιστεύεται ότι στο ΜΣ συμπεριλαμβάνονται έξι βασικές καταστάσεις οι οποίες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους:

- ▶ Σπλαχνική παχυσαρκία
- ▶ Δυσλιπιδαιμία
- ▶ Υψηλή αρτηριακή πίεση
- ▶ Αντίσταση στην ινσουλίνη με ή χωρίς διαταραχή ανοχής της γλυκόζης
- ▶ Φλεγμονή
- ▶ Διαταραχές ηπαικτικότητας

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι όλες οι βασικές διαταραχές που συνιστούν το ΜΣ είναι ένας συνδυασμός κλασικών και αναδυόμενων παραγόντων

κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Παράλληλα, το ΜΣ αποτελεί ισχυρότατο προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

Αρκετοί επιστημονικοί οργανισμοί έχουν επιχειρήσει να θεσπίσουν κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ μεταξύ των οποίων και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), (πίνακας 1-Α). Ωστόσο, έχουν επικρατήσει τα αμερικανικά κριτήρια [NCEP – ATP III (National Cholesterol Education Programme – Adult Treatment Panel III)], κυρίως λόγω της απλότητας τους (πίνακας 1-Β).

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η συχνότητα του ΜΣ αυξάνεται παγκόσμια ακολουθώντας την ανοδική πορεία της παχυσαρκίας αλλά και τη μείωση της φυσικής δραστηριότητας του πληθυσμού. Ο επιπολασμός του συνδρόμου αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την εθνότητα. Στις ΗΠΑ, έχει βρεθεί ότι το 27% του ενήλικου πληθυσμού πληροί τα κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου (κριτήρια ATP-III, σύμφωνα με δεδομένα των ετών 1999-2000). Είναι εντυπωσιακό ότι στην ίδια χώρα ο επιπολασμός του ΜΣ στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών ξεπερνά το 50%. Στην Ελλάδα δεν γνωρίζουμε την ακριβή συχνότητα του ΜΣ. Σύμφωνα με μελέτη της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στην περιοχή της Αττικής (μελέτη ΑΤΤΙCΑ), ο επιπολασμός του ΜΣ (κριτήρια ATP III) σε ενήλικα άτομα βρέθηκε 19,8% (25,2% στους άνδρες και 14,6% στις γυναίκες). Σε μελέτη που έγινε σε όλη την Ελλάδα (δεδομένα 2000-2001) από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης και την Ελληνική Εταιρεία Αθροσκληρώσεως, ο επιπολασμός του ΜΣ στον ενήλικο πληθυσμό (κριτήρια ATP III), μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, βρέθηκε 23,6%.

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η παθογένεια του ΜΣ είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Εμπλέκονται πολλαπλοί παθογενετικοί παράγοντες μεταξύ

των οποίων κυρίαρχο ρόλο φαίνεται ότι κατέχουν η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα, ενοχοποιούνται ανοσολογικοί, φλεγμονώδεις, ορμονικοί, αγγειακοί και γενετικοί παράγοντες.

Όπως προαναφέρθηκε, πιστεύεται ότι η «επιδημία» της παχυσαρκίας είναι υπεύθυνη σε μεγάλο βαθμό για την αύξηση της συχνότητας του ΜΣ. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η εναπόθεση λίπους στο σπλαγχνικό χώρο (σπλαγχνική παχυσαρκία) σχετίζεται περισσότερο με τις μεταβολικές διαταραχές που απαρτίζουν το ΜΣ σε σχέση με την εναπόθεση του λίπους υποδορίως. Αυτό οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι η κεντρική εναπόθεση λίπους σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η σχέση παχυσαρκίας-αντίστασης στην ινσουλίνη-μεταβολικού συνδρόμου διέπεται από ιδιαίτερη πολυπλοκότητα και υπάρχουν πολλά ερωτηματικά που δεν έχουν απαντηθεί.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων με ΜΣ παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε πολλούς επιστήμονες στην άποψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον σύνδεσμο μεταξύ παχυσαρκίας και μεταβολικών επιπλοκών και αποτελεί εντέλει την αιτία του μεταβολικού συνδρόμου. Γι' αυτό τον λόγο, ορισμένοι συγγραφείς ονομάζουν το ΜΣ «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη». Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί κεντρικό παθογενετικό παράγοντα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II αλλά και εν γένει της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης. Ωστόσο, δεν είναι απόλυτα σαφές αν υφίσταται αιτιολογική σχέση μεταξύ αυτής και των υπόλοιπων διαταραχών που συμμετέχουν στο ΜΣ. Σε κάθε περίπτωση, οι μηχανισμοί που διαταράσσονται όταν υπάρχει ινσουλινοαντίσταση εντοπίζονται μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της και είναι προς το παρόν δύσκολο να αποσαφηνισθούν.

Οι κυριότεροι παράγοντες που φαίνεται ότι εμπλέκονται στη σχέση παχυσαρκίας-αντίστασης στην ινσουλίνη-μεταβολικού συνδρόμου και συμμετέχουν ουσιαστικά στην παθογένεια του τελευταίου είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, οι φλεγμονώδεις κυταροκίνες, ο αναστολέας της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1) και οι πρόσφατα ανακαλυφθείσες ορμόνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό, δηλαδή η αντιπονεκτίνη, η λεπτίνη και η ρεζιστίνη.

## **ΜΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

### **ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

Στο μεταβολικό σύνδρομο η δυσλιπιδαιμία εκδηλώνεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL-C, αύξηση των υπολειμμάτων λιποπρωτεϊνών (κυρίως χυλομικρών και VLDL), αύξηση της apo-B, μικρά πυκνά σωματίδια LDL και μικρά σωματίδια HDL. Οι παραπάνω διαταραχές σχετίζονται ισχυρά με την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη.

### **ΥΠΕΡΤΑΣΗ**

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι η αρτηριακή πίεση διαφέρει από τους υπόλοιπους αμιγώς μεταβολικούς παράγοντες που απαρτίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο, οι περισσότεροι ειδικοί πιστεύουν ότι πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια διάγνωσης.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ/ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Περισσότερο από 80% των ατόμων με ΜΣ έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η τελευταία συσχετίζεται, όπως προαναφέρθηκε, με τους άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (και αργότερα σακχαρώδη διαβήτη) όταν συνυπάρχει διαταραχή στην εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων.

### **ΦΛΕΓΜΟΝΗ**

Σύμφωνα με πρόσφατες παρατηρήσεις, το ΜΣ αποτελεί φλεγμονώδη κατάσταση. Τα άτομα με ΜΣ εμφανίζουν πολύ συχνά αύξηση της CRP. Η ενεργοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής πιστεύεται ότι πυροδοτείται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες παράγονται στον λιπώδη ιστό.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

Τα άτομα με ΜΣ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα PAI-1 και ινωδογόνου. Η αύξηση του τελευταίου συσχετίζεται με την αύξηση στα επίπεδα των φλεγμονω-

δών κυτταροκινών. Κατ' αυτό τον τρόπο η φλεγμονώδης και η προθρομβωτική κατάσταση που παρατηρούνται στο ΜΣ αλληλεπιδρούν.

## **ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (ΚΔΝ)**

Φαίνεται ίσως αυτονόητο ότι μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συνάθροιση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου αποτελεί αφ' εαυτής ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου σε σχέση με τις επιμέρους καταστάσεις. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι η παρουσία του ΜΣ προδιαθέτει στην εμφάνιση διαβήτη τύπου ΙΙ (πενταπλάσιος κίνδυνος σε σχέση με τους μη έχοντες το σύνδρομο) και ΚΔΝ (διπλάσιος κίνδυνος). Αν υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης ο κίνδυνος για εμφάνιση ΚΔΝ πολλαπλασιάζεται. Στη μελέτη του Framingham, όταν δεν υπήρχε διαβήτης, ο δεκαετής κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (ΣΝ) στα άτομα με ΜΣ ήταν 10% έως 20% (ποσοστό > 20% θεωρείται ισοδύναμο ΣΝ). Στο ερώτημα αν το ΜΣ εμπεριέχει επιπρόσθετο κίνδυνο σε σχέση με τους επιμέρους παράγοντες κινδύνου που απαρτίζουν τον αλγόριθμο του Framingham («κλασικός» αλγόριθμος υπολογισμού του 10ετούς κινδύνου για ΣΝ), η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι το μεγαλύτερο μέρος του κινδύνου που σχετίζεται με το ΜΣ συμπεριλαμβάνεται στην ηλικία, την αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, τον σακχαρώδη διαβήτη και την HDL χοληστερόλη, τους κλασικούς δηλαδή παράγοντες κινδύνου για ΚΔΝ. Η παχυσαρκία, τα τριγλυκερίδια και τα επίπεδα γλυκόζης (επί απουσίας διαβήτη) έχουν μικρή μόνο συμβολή στην προγνωστική ισχύ.

## **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

### **1. ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

Όπως προαναφέρθηκε, δύο από τους βασικότερους υποκείμενους παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση του ΜΣ είναι η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες που στοχεύουν στην

αντιμετώπιση του ΜΣ και κατ' επέκταση στην πρόληψη των ΚΔΝ εστιάζονται στη μεταβολή των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών η οποία θεωρείται ως η πρώτη γραμμή στη θεραπεία. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί στη συνέχεια ή παράλληλα, ανάλογα με τις ειδικές συνθήκες κάθε περίπτωσης.

Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση περιλαμβάνει τρεις κύριες κατευθύνσεις: (α) απώλεια βάρους (με ρεαλιστικό στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους κατά ~7-10% σε μια περίοδο 6-12μηνών), (β) αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (συνιστώνται καταρχήν 30 λεπτά καθημερινής φυσικής άσκησης με μέτρια ένταση) και (γ) γενικές διατροφικές οδηγίες (συνιστώνται μειωμένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους, χοληστερόλης, trans λιπαρών οξέων, απλών υδατανθράκων και αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες).

## 2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A. Υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου προκειμένου να τεθούν οι στόχοι της θεραπείας: Χρησιμοποιείται κατά βάση ο αλγόριθμος υπολογισμού του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου του Framingham που λαμβάνει υπόψιν το κάπνισμα, την αρτηριακή πίεση την ολική χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη, την ηλικία και την ύπαρξη διαβήτη.

B. Δυσλιπιδαιμία: Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της LDL χοληστερόλης με φάρμακο (αν απαιτείται) εκλογής, τις στατίνες. Οι φιμπράτες βελτιώνουν τις παραμέτρους της δυσλιπιδαιμίας του ΜΣ (μειώνουν τα τριγλυκερίδια και αυξάνουν την HDL-C).

Γ. Αρτηριακή υπέρταση: Δεν υπάρχει αντιυπερτασικό φάρμακο εκλογής στα άτομα με ΜΣ που χρειάζονται αντιυπερτασική θεραπεία. Η επιλογή του φαρμάκου βασίζεται σε άλλες παραμέτρους (ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, μικροαλβουμινουρίας κ.λπ.).

Δ. Αντίσταση στην ινσουλίνη-υπεργλυκαιμία: Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κανένα από τα υπάρχοντα φάρμακα που την μειώνουν [οι θειαζολιδινεδιόνες και (λιγότερο) η μετφορμίνη] δεν έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μείωση των ΚΔΝ.

Δεν υπάρχουν, συνεπώς, επαρκή δεδομένα που να καθιστούν απαραίτητη τη λήψη των φαρμάκων αυτών σε άτομα με ΜΣ αν δεν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης. Υπάρχουν ωστόσο σχετικές μελέτες σε εξέλιξη που αναμένεται να ρίξουν περισσότερο φως στο συγκεκριμένο ζήτημα.

Ε. Διαταραχές πηκτικότητας: Ο κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Ωστόσο, δεν υπάρχει ειδική ένδειξη για τη χορήγηση των παραγόντων αυτών σε άτομα με το μεταβολικό σύνδρομο.

ΣΤ. Φλεγμονή: Δεν υφίσταται προς το παρόν ειδική θεραπεία που να στοχεύει προς την κατεύθυνση αυτή.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1**

Κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου.  
 Α. Σύμφωνα με την Π.Ο.Υ. και Β. Σύμφωνα με το NCEP-ATP III

<b>A</b>	
<b>Ένα από τα παρακάτω</b> Σακχαρώδης διαβήτης	<b>ΚΑΙ</b> τουλάχιστον <b>2</b> από τα παρακάτω BMI <sup>3</sup> >30 Kg/m <sup>2</sup> ή/και WHR <sup>4</sup> > 0.9 (άνδρες), 0,85 (γυναίκες)
Διαταραχή ανοχής γλυκόζης	Αρτηριακή πίεση ≥ 140 (συστολική) ή ≥90 (διαστολική) ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
Διαταραχή γλυκόζης νηστείας	Τριγλυκερίδια νηστείας ≥ 150 mg/dL
Αντίσταση στην ινσουλίνη (προσδιοριζόμενη με ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp <sup>1</sup> ή με το δείκτη HOMA <sup>2</sup> )	HDL-C < 35 mg/dL (άνδρες) / < 40 (γυναίκες)
	Απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα ≥ 20 μg/min ή ηπλίκιο λευκωματίνης / κρεατινίνης στα ούρα ≥ 30 mg/g

**B**  
 Για τη διάγνωση απαιτούνται τουλάχιστον **3** από τα παρακάτω κριτήρια

<b>Κριτήριο</b>	<b>Απαραίτητη τιμή</b>
Κεντρική παχυσαρκία	
<i>Άνδρες</i>	> 102 cm
<i>Γυναίκες</i>	> 88cm
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dL
HDL κοληστερόλη	
<i>Άνδρες</i>	< 40 mg/dL
<i>Γυναίκες</i>	< 50 mg/dL
Αρτηριακή Πίεση	≥ 130 mmHg (συστολική)/ ≥ 85 mmHg (διαστολική)
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	≥ 110 mg/dL

<sup>1</sup> Εξειδικευμένη και πολύπλοκη τεχνική προσδιορισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη υπό υπερ-ινσουλιναιμικές/ ευγλυκαιμικές συνθήκες.

<sup>2</sup> Δείκτης HOMA (Homeostasis Model Assessment): ινσουλίνη πλάσματος νηστείας (μU/mL) X γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mmol/dL) / 22,5

<sup>3</sup> BMI: (Body Mass Index – Δείκτης Μάζας σώματος)

<sup>4</sup> WHR: (Waist to Hip Ratio) – Πηλίκιο περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Reaven GM, "Role of insulin resistance in human disease", *Diabetes*, 37(1988), 1595-1607.

Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Patterson JK, "Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?", *JAMA*, 263(1990), 2893-2898.

Grundey SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, "Definition of metabolic syndrome. Report of the national heart, lung, and blood institute/american heart association. Conference on scientific issues related to definition", *Circulation*, 109(2004), 433-438.

Grundey SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman J, Kahn RA, "Clinical management of metabolic syndrome. Report of the american heart association/ational heart, lung, and blood institute/american diabetes association. Conference on scientific issues related to management", *Circulation*, 109(2004), 551-556.

Deedwania PC, "Metabolic syndrome and vascular disease. Is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease?", *Circulation*, 109(2004), 2-4.

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*, 287(2002), 357-359.

Lakka HM, Laaksonen DE, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT, "The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men", *JAMA*, 288(2002), 2709-2716.

Alexander CM, "The coming age of the metabolic syndrome", *Diabetes Care*, 26(2003), 3180-3181.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, "Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study", *Am Heart J*, 147(2004), 106-112.

Athyros VG, Michailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos P, Ganotakis ES, Symeonidis AN, Kakafika A, Elisaf M, "Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METSGREECE Multicentre Study", *Curr Med Res Opin*, 20(2004), 1691-1701.