

2. Το Μεταβολικό Σύνδρομο

Οι Σύγχρονες Θεωρήσεις και Προβληματισμοί

Δρ. Α. Μελιδώνης

Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Μ.Σ σαν όρος περιγράφει άθροισμα παραγόντων κινδύνου μεταβολικής αιτιολογίας. Οριοθετεί την ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης παχύσαρκων, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Το Μ.Σ δεν είναι πηγή εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε βραχύ χρονικό διάστημα (πχ 10ετής κίνδυνος). Η παρουσία του Μ.Σ κάθε στιγμή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Δ και καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία του επίσης συνδέεται επιτακτικότερα με την ανάγκη εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή με την ανάγκη παρακλινικής απεικόνισης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Το Μ.Σ μπορεί να φέρει μαζί τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη, σε μια προσπάθεια περιορισμού των κινδύνων αμφοτέρων των καταστάσεων.

Το μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ) είναι ένα παζλ μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν αναπόφευκτα στην αθηρωμάτωση και στην καρδιαγγειακή νόσο. Βασικές ψηφίδες αυτού του παζλ είναι η παχυσαρκία (κυρίως η κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Κοινός παρανομαστής των διαταραχών αυτών είναι η παρουσία αντίστασης των περιφερικών ιστών (και κυρίως του μυϊκού ιστού) στην δράση της ινσουλίνης [1]. Η ινσουλινοαντίσταση αυτή δεν είναι μεν νόσος, είναι όμως κεντρική μεταβολική διαταραχή που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των διαταραχών που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ συνδέεται αιτιολογικά με τις διαταραχές αυτές.

Ταξινόμηση – Αιτιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Σήμερα εκτός των βασικών συνιστωσών του Μ.Σ. αναφέρεται και μια σειρά άλλων διαταραχών, οι οποίες σχετίζονται με το Μ.Σ.: Η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος κλπ. (Πίνακας 1)

Οι διαταραχές αυτές δεν οριοθετούν βεβαίως το Μ.Σ., εν τούτοις όμως συνδέονται με αυτό, εξ αιτίας της κοινής μεταβολικής τους αναφοράς που είναι η ινσουλινοαντίσταση.

Το Μ.Σ. εκφράζεται, εμφανίζεται όταν γενετικώς επιρεπή άτομα αποκτούν υπερβολικό βάρος.

Διαταραχές που συσχετίζονται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και το μεταβολικό σύνδρομο	
Δυσανεξία στη γλυκόζη	
• Διαταραχή γλυκόζης νηστείας	
• Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη	
Διαταραχές του μεταβολισμού του ουρικού οξέος	
• αυξημένη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο πλάσμα	
• μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος	
Δυσλιπιδαιμία	
• αυξημένο τριγλυκερίδια -μειωμένη HDL-C	
• ύπαρξη μικρών πυκνών LDL	
• αυξημένη μεταγγεωτική =	
Αιμοδυναμικές διαταραχές	
• αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	
• αυξημένη νεφρική καταστολή νεφρού	
• αυξημένη αρτηριακή πίεση	
Διαταραχές αιμόστασης	
• αυξημένη συγκέντρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)	
• αυξημένη συγκέντρωση του ινωδογόνου	
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	
• Αυξημένη συγκέντρωση προαγγειακών μορίων (ICAM, VCAM)	
• Μικρολευκωματουρία	
• Αυξημένο ADMA	
Φλεγμονή	
• Αυξημένα επίπεδα CRP, TNF- α , IL-6	
• Αυξημένα επίπεδα resistin, μειωμένη adiponectin	
Λιπώδες ήπαρ	
• Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	
• Σύνδρομο υπνικής άπνοιας	
Meigs JB. The metabolic syndrome. <i>BMJ</i> 2003;327: 61	
Eckel R, Grundy S, Zimmet P. <i>Lancet</i> 2005; 365: 1415	

Πίνακας 1.

Κατ' αυτόν τον τρόπον, παράγοντες όπως **ανθυγιεινή διατροφή και η μειωμένη έως ανύπαρκτη σωματική δραστηριότητα διαμορφώνουν ένα «τοξικό» περιβάλλον που ραγδαία αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου.**

25% του πληθυσμού στην Αμερική ήδη εκτιμάται ότι παρουσιάζουν μεταβολικό σύνδρομο. Παρόμοια φαίνεται ότι είναι τα δεδομένα για τον επιπολασμό του συνδρόμου και στον ελληνικό πληθυσμό (23 – 25%, Μελέτες Άθουρου και συν. και Πίτσαβου και συν.). Στον σακχαρώδη διαβήτη δε, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φθάνει το 92%.

Υπάρχουν διάφορες προτάσεις τεκμηρίωσης του μεταβολικού συνδρόμου από μεγάλους οργανισμούς : WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), NCEP ATP III (Αμερικάνικη Επιτροπή Ειδικών), IDF (Παγκόσμια Οργάνωση για τον

Διαβήτη), NCEP-R (Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και NHLBI). [2] (Πίνακα 2).

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ Statement AHA-NHLBI (NCEP-R)	
Κριτήρια (3 από τα 5 συνιστούν μεταβολικό σύνδρομο)	
1. Αυξημένη περιμετρος μέσης	≥ 102 cm (άνδρες) ≥ 88 (γυναίκες)
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια	≥ 150mg/dl ή λήψη αγωγής για ↑TG
3. Μειωμένη HDL	<40 mg/dl (άνδρες) <50 mg/dl (γυναίκες) ή λήψη αγωγής για ↓ HDL
4. Αυξημένη Αρτηριακή πίεση	≥ 130/ 85 mmHg ή λήψη αντιπ/κής αγωγής
5. Αυξημένο σάκχαρο νηστείας	≥ 100 mg/dl ή λήψη υπογλυκαιμικής αγωγής

Circulation 2005; 112: 2735 - 52

Πίνακας 2.

Η κλινική ταξινόμηση του Μ.Σ. που έχει προταθεί από Αμερικανική επιτροπή ειδικών (NCEP) προ βετίας ισχύει έκτοτε (αναθεωρημένο επί μέρους το 2005 σαν NCEP-R)[3] κυρίως γιατί επιτρέπει τον εύκολο προσδιορισμό στην κλινική πράξη του Μ.Σ. Πάντως πρόσφατα οι διάφορες ταξινομήσεις συνδέονται και με διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με τον μεταβολικό «πυροδοτητή» του Μ.Σ. Η προσέγγιση του WHO ουσιαστικά θεωρεί την ινσουλινοαντίσταση πρωταρχικό αίτιο που οδηγεί σε λιπόλυση και λιποτοξικότητα. Η προσέγγιση του NCEP θεωρεί την κοιλιακή παχυσαρκία αφετηριακή αιτία του Μ.Σ, καθώς το μεγάλο κοιλιακό κύτταρο εκκρίνει κυττοκίνες και κυρίως την πρωτεΐνη TNFα που επιδρά στον υποδοχέα της ινσουλίνης και συμβάλλει στην δημιουργία ινσουλινοαντίστασης. Επιπρόσθετα, η αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων (FFA) επί κοιλιακής παχυσαρκίας οδηγεί αφενός μεν σε αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων, σε αυξημένη σύνθεση ειδικών αθηροματογόνων μορίων (μικρές πυκνές LDL) και σε μείωση της προστατευτικής χοληστερίνης (HDL).

Οι δύο αυτές προσεγγίσεις καταλήγουν και στην δημιουργία δύο οντοτήτων που αμφότερες ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία. Τον διαβήτη με μεταβολικό σύνδρομο και το μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη.

Οι δύο αυτές διαφορετικές στην ουσία τους προσεγγίσεις έχουν σαν αποτέλεσμα διαφορετικό επιπολασμό του Μεταβολικού Συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό. Ενδεικτικά στην Olivetti heart study [4], σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα, προσπάθησαν να διαπιστώσουν τις διαφορές που δημιουργούνται στην εκτίμηση του επιπολασμού του Μ.Σ. σύμφωνα με τις προτάσεις

προσδιορισμού του ανάλογα με την προτεινόμενη εταιρεία. Έτσι, εκτίμηση του επιπολασμού του Μ. Σ. ανάλογα με τα κριτήρια EGIR και AACE (Μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 16% και 8,6%). Εκτίμηση ανάλογα με τα κριτήρια WHO, ATPIII, NCEP-R, IDF (μεταβολικό σύνδρομο με διαβήτη) έδωσαν μεγέθη επιπολασμού 23%, 29%, 35%, 44%.

Επόμενα η παρουσία του διαβήτη στο μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει ιδιαίτερα το μέγεθος του προβλήματος, ενώ τα ασαφή, διφορούμενα και διχοτομούμενα κριτήρια του Μ.Σ έχουν δημιουργήσει τον πληθωρισμό των οριοθετήσεων.

Η IDF (Παγκόσμια Οργάνωση για τον διαβήτη) ανέπτυξε πλαίσιο προσδιορισμού του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά και τους εφήβους[5] (βλ. Πίνακα 3). Σύμφωνα με αυτόν:

- Τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών εξαιρούνται από τον ορισμό αυτό επειδή υφίστανται πεινχρά στοιχεία για την κλινική αυτή ομάδα.
- Για τα παιδιά ηλικίας 6 – 10 ετών επίσης δεν τίθεται διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου. Όμως εφιστάται ιδιαίτερη προσοχή στα παιδιά με κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >90ης εκατοστιαίας θέσης), στα οποία πρέπει να δοθεί ισχυρό μήνυμα για μείωση του βάρους του. Επίσης πρόσθετες μετρήσεις πρέπει να γίνουν εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μεταβολικών νοσημάτων και καρδιαγγειακής νόσου
- Στους εφήβους 10 – 16 ετών διαγιγνώσκεται μεταβολικό σύνδρομο εάν υπάρχει κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >90ης εκατοστιαίας θέσης) και παρουσία δύο τουλάχιστον επιπλέον κριτηρίων – κλινικών στοιχείων.
- Στις μετεφηβικές ηλικίες >16 ετών για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του IDF που ισχύουν για την διάγνωση του συνδρόμου στους ενήλικες.

Μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά και τους εφήβους (Προσδιορισμός IDF* 2007)		
Ηλικίες 6 – 10 ετών	Ηλικίες 10 – 16 ετών	Ηλικίες > 16 ετών
Παχυσαρκία = περίμετρος μέσης >90% εκατοστιαίας θέσης	Παχυσαρκία = Waist >90% εκατοστιαίας θέσης	Παχυσαρκία: Waist > 94 cm για αγόρια και 80 cm για κορίτσια
Μεταβολικό σύνδρομο δεν διαγιγνώσκεται. Ερίσταται προσοχή για μείωση βάρους. Πρόσθετες εξετάσεις εάν υπάρχει οικ. ιστορικό	Παρουσία 2 ακόμη κριτηρίων •Σάκχαρο νηστείας ≥ 100mg% ή γνωστός ΣΔΙΙ •Συστ. Α. Π. ≥ 130 ή Διαστ. Α.Π. ≥ 85 •Τριγλυκ. Νηστείας ≥ 150 mg% •HDL < 40mg	Παρουσία 2 ακόμη κριτηρια •Σάκχαρο νηστείας ≥ 100 mg% ή γνωστός ΣΔΙΙ •Συστ. Α. Π. ≥ 130 ή Διαστ. Α. Π. ≥ 85 ή γνωστή υπέρταση υπό αγωγή •Τριγλυκ. ≥ 150 mg% ή λήψη υπολιπιδικής αγωγής •HDL <40 για αγόρια ή <50 για κορίτσια ή λήψη ειδικής υπολιπιδικής αγωγής
•Μεταβολικού Συνδρόμου •Δυσλιπιδαιμία •Καρδιαγγειακής νόσου •Υπέρτασης •Παχυσαρκίας		

Zimmet et al. Lancet 2007; 369: 2059 – 2061

Πίνακας 3.

Έχουν αναπτυχθεί πολλές αιτιολογικές προσεγγίσεις και θεωρίες δημιουργίας του Μ.Σ. (**Λιποκεντρική θεωρία:** η παχυσαρκία κεντρικού τύπου αφετηρία, **Θεωρία Ινσουλινοαντίστασης:** η περιφερική ινσουλινοαντίσταση το κλειδί, **Υποθαλαμική υπόθεση:** Υποθαλαμική διέγερση → διέγερση συμπαθητικού νευρικού συστήματος → υπερκορτιζολαιμία, **Υπόθεση φλεγμονής:** κυτταροκίνες → ινσουλινοαντίσταση). Υπάρχει αλληλοσυσχέτιση μεταξύ των προσεγγίσεων χωρίς μια προσέγγιση να μπορεί να ερμηνεύσει και να αιτιολογήσει αποκλειστικά και ανεξάρτητα όλες τις πτυχές του Μ.Σ.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος και Μεταβολικό σύνδρομο

Ενώ στο παρελθόν ήταν δεδομένος, παθοφυσιολογικά προσδιορισμένος (Πίνακας 4) και επιδημιολογικά τεκμηριωμένος ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος επί μεταβολικού συνδρόμου, σήμερα έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από ερωτήματα που αναζητούν βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη σαφή απάντηση.

- Είναι αυξημένος ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (Κ.Κ) επί Μ.Σ.; Εξακολουθεί να είναι αυξημένος αφού γίνει προσαρμογή στις επί μέρους συνιστώσες του;
- Διαφοροποιείται ο κίνδυνος ανάλογα με την κατηγοριοποίηση του Μ.Σ ή ανάλογα με τον συνδυασμό των παραγόντων που προσδιορίζει το Μ.Σ.;
- Προσθέτει το Μ.Σ. προγνωστική σημασία στα κλασικά προγνωστικά συστήματα για την καρδιαγγειακή νόσο;
- Προστιθέμενο το Μ.Σ. στον σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την θνησιμότητα;

Από την βιβλιογραφία τεκμηριώνεται γενικά ότι το Μ.Σ. συνοδεύεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην μελέτη KUOPIO το Μ. Σ. συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (RR=2,43) και στεφανιαίας θνησιμότητας (RR=3,77). Στην γνωστή MRFIT μελέτη η παρουσία του Μ.Σ. συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας (HR=1,21 $p<0,0001$) αλλά και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR=1,51 $p<0,0001$).

Στην μελέτη ARIC (12.000 άτομα με 11 έτη παρακολούθηση) το Μ.Σ. συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ιδιαίτερα στις γυναίκες (HR=2,5 για γυναίκες με Μ.Σ και HR=1,51, για άνδρες με Μ.Σ) όπως επίσης και αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ (HR=1,9 για γυναίκες και 1,5 για άνδρες).

Αλλά και σε ειδικές μεταβολικές καταστάσεις η παρουσία Μ.Σ συνδέεται με αυξημένο Κ.Κ. Στην WOSCOPS (πρωτογενής μελέτη σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία) η ομάδα του Μ.Σ είχε HR=3,1.

Στην μελέτη RIUMA (ασθενείς με υπέρταση) η παρουσία του Μ.Σ τριπλασίαζε τον σχετικό κίνδυνο για Κ.Ν. Στην μελέτη RICOAMI (ασθενείς με OEM) το Μ.Σ. συνοδεύοταν με O.R=2,13 για καρδιακή ανεπάρκεια και τριπλάσιο κίνδυνο για θανατηφόρο επεισόδιο.

Στην NHANES μελέτη (6200 άτομα με 13,5 έτη παρακολούθηση) το Μ.Σ (χωρίς διαβήτη) συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής θνησιμότητας (HR=1,17 $p<0,0001$) αλλά όχι αυξημένο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας (HR=1,17 $p<0,11$). Στην ίδια μελέτη όμως το Μ.Σ (με διαβητικούς) συνδεόταν με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR=2,42 $p<0,0001$) αλλά και ολικής θνησιμότητας (HR=1,97 $p<0,0001$).

Τα ίδια δεδομένα προσδιορίζουν και 2 πρόσφατες μεταanalύσεις. Η μεταανάλυση του FORD6 (2005) έδειξε ότι το Μ.Σ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο Κ.Ν HR=1,58 που γίνεται ιδιαίτερα αυξημένος όταν στην μεταανάλυση συμπεριελήφθησαν και οι μελέτες που περιλάμβαναν και διαβητικούς ασθενείς (HR=2,12). Σε μεταανάλυση 37 μελετών – 17.200 ατόμων (Gami et al 2007) [7] η αναλογία κινδύνου για Σ.Ν ήταν 1,74 και παρέμεινε σημαντική (1,54) μετά προσαρμογή για τα συστατικά του Μ.Σ.

Συμπερασματικά ως προς το πρώτο ερώτημα: Ο κίνδυνος Κ.Ν είναι αυξημένος στο Μ.Σ. Η παρουσία του διαβήτη στα προσδιοριζόμενα κριτήρια του συνδρόμου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο, ενώ η προσαρμογή προς τις παραμέτρους του συνδρόμου τον μειώνει ιδιαίτερα χωρίς όμως να τον εξαλείφει.

Αναφορικά με το δεύτερο ερώτημα: Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος του Μ.Σ δεν φαίνεται να υφίσταται όταν η κατηγοριοποίηση του Μ.Σ γίνεται βάσει των κριτηρίων του IDF (μελέτες Άθουρου και συνεργατών) [8]

Φαίνεται επίσης ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος του Μ.Σ διαφοροποιείται ανάλογα με τον συνδυασμό παραγόντων που προσδιορίζει το Μ.Σ. Σε πληθυσμιακή μελέτη 40.000 ατόμων με διάρκεια παρακολούθησης 4 χρόνια (Guize et al 2007)[9] ο ισχυρότερος συνδυασμός Μ.Σ με αναλογία κινδύνου (HR) = 4.3 ήταν ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, Υπερτριγλυκεριδαιμίας και διαβήτη (Πίνακας 5). Στα άτομα με διαβήτη μελέτη μεγάλης

διάρκειας παρακολούθησης (10 χρόνια, Πρωτοψάλτης 2007)[10] έδειξε ότι ο συνδυασμός διαβήτη – υπέρτασης και χαμηλής HDL είναι ο πλέον ισχυρά συσχετιζόμενος με Κ.Ν (HR=1,79) ενώ υπάρχουν και συνδυασμοί Μ.Σ που δεν σχετίζονται σημαντικά με τον Κ.Κ.

Συμπερασματικά ως προς το δεύτερο ερώτημα: Ο αυξημένος κίνδυνος Κ.Ν φαίνεται να εξαρτάται και από τα κριτήρια προσδιορισμού του Μ.Σ, με το Μ.Σ κατά IDF να μη συνοδεύεται πάντα με αυξημένο κίνδυνο Κ.Ν. Υπάρχει επίσης διαβάθμιση του κινδύνου Κ.Ν ανάλογα με το είδος των κριτηρίων που περιλαμβάνονται στην τριάδα που ορίζει το Μ.Σ. Η παρουσία διαβήτη και κοιλιακής παχυσαρκίας στην τριάδα προσδίδουν σημαντική αύξηση του κινδύνου.

Όσον αφορά τον προβληματισμό εάν το Μ.Σ προσθέτει προγνωστική αξία στα υπάρχοντα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το Framingham risc model τα ερευνητικά δεδομένα είναι σαφή: Το Μ.Σ δεν προσθέτει προγνωστική αξία στο Framingham score όπως φάνηκε σε αναλύσεις με c-statistic και ROC καμπύλες (Johan Sundström et al, 2006)[11]. Πρόσφατη επίσης ανάλυση των δεδομένων της UKPDS έδειξε ότι η παρουσία του Μ.Σ δεν τροποποιεί την καμπύλη του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με διαβήτη.

Συμπερασματικά ως προς το τρίτο ερώτημα: Το Μ.Σ δεν αυξάνει την προγνωστική ικανότητα των υπάρχοντων μοντέλων προσδιορισμού του Κ.Κ.

Σχετικά με το τελευταίο ερώτημα: Παλαιότερες μελέτες έδειχναν ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου στα άτομα με διαβήτη συνοδεύταν με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ενδεικτικά η ιδιαίτερα αναφερόμενη μελέτη του Alexander και συνεργατών [12], οι οποίοι χρησιμοποίησαν τα δεδομένα της NHANES έδειξε μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της Στεφανιαίας Νόσου στα άτομα με Σ.Δ και Μ.Σ συγκριτικά με τα άτομα με ΣΔ μόνο (19% vs 7,5%). Όμως, η μελέτη ήταν cross – sectional και όχι προοπτική. Παρόμοια και οι ερευνητές της San Antonio heart study [20] έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας στα άτομα με Σ.Δ και Μ.Σ συγκριτικά με τα άτομα με Σ.Δ μόνο. Όμως τα δεδομένα στηρίχθηκαν σε περιορισμένο αριθμό καρδιαγγειακών θανάτων. (n=117) [13].

Πολύ πρόσφατη, άριστα οργανωμένη μελέτη δίνει σαφή και τεκμηριωμένη απάντηση στο ερώτημα.

Είναι η μελέτη Aerobics Center Longitudinal Study[14], στην οποία μετείχαν 34.179 άτομα (23.770 χωρίς Σ.Δ και Μ.Σ, 87.870 με Μ.Σ, 532 με Σ.Δ και 1097 με Σ.Δ και Μ.Σ). Παρακολούθηθηκαν για 15 έτη και σημειώθηκαν 1085 καρδιαγγειακοί θάνατοι. Η ομάδα του Μ.Σ παρουσίασε αναλογία κινδύνου H.R= 1,8, η ομάδα του Σ.Δ H.R = 2,9 και η ομάδα με Σ.Δ και Μ.Σ είχε H.R = 3,4. Η παρουσία δηλαδή του Μ.Σ δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας στα άτομα με διαβήτη (H.R =1,2 C.I 0,8–1,7). Αντίθετα η παρουσία του διαβήτη αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας στα άτομα με Μ.Σ (H.R = 2,1 C.I 1,7-2,6).

Πρόσφατη επίσης μελέτη σε άτομα με διαβήτη με 10χρονη παρακολούθηση[15] έδειξε ότι το Μεταβολικό Σύνδρομο και οι διάφοροι συνδυασμοί που μπορούν να τα συναποτελέσουν δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του ΑΕΕ (H.R=1,16 p=0,11).

Συμπερασματικά ως προς το τέταρτο ερώτημα: Το Μ.Σ. δεν φαίνεται να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο θνησιμότητας στα άτομα με διαβήτη.

Με όλα αυτά τα δεδομένα και τις απαντήσεις βάσει evidence στα βασικά ερωτηματικά που αφορούν την σχέση Μ.Σ και καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται ευνόητη και οπωσδήποτε αποδεκτή η θέση κοινού statement του ADA και του EASD16 σύμφωνα με την οποία «Ο όρος Μ.Σ θα πρέπει να αναφέρεται με πολύ μεγάλη προσοχή καθώς αυτός ίσως δημιουργεί την εντύπωση ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τον αντίστοιχο των συστατικών του συνδρόμου ή ότι είναι το Μ.Σ περισσότερο σοβαρό από άλλους παράγοντες κινδύνου ή ότι η υποκείμενη παθοφυσιολογία του συνδρόμου είναι σαφής και καθαρή» και καταλήγει το statement «Το τελικό μήνυμα είναι ότι όλοι οι παράγοντες κινδύνου, πέραν από την παρουσία ή μη του Μ.Σ, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα και επιθετικά. Σε σχετικά πάντως πρόσφατες μελέτες σαν ενδιαφέρον στοιχείο προβάλλει ότι η παρουσία ινσουλινοαντίστασης διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του Μ.Σ (μελέτη Framingham offspring study 2007) [17]. **Μήπως τελικά η απολύτως ενδιαφέρουσα κατάσταση για την καρδιαγγειακή νόσο είναι η ινσουλινοαντίσταση και όχι το ούτως ή άλλως ασαφές και με πολλά αντιφατικά στοιχεία Μ.Σ; Μήπως τελικά ο Reaven ο γεννήτορας και σκαπανέας το 1988 του συνδρόμου ινσου- λινωαντίστασης**

(που αργότερα μετεξελίχθηκε σε μεταβολικό σύνδρομο) πρωτοπορεί ξανά μετά 20ετία αναφέροντας πρόσφατα ότι: «Η έμφαση πρέπει να δοθεί στην επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος για την μείωση του Κ.Κ που σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση ανεξάρτητα του αριθμού των κριτηρίων για Μ.Σ κατά NCEP – ATP III που ικανοποιούνται;»

Θεραπευτική προσέγγιση του Μεταβολικού Συνδρόμου

Είναι προφανές ότι η υγιεινοδιαιτητική αλλαγή, η αλλαγή του σύγχρονου τοξικού τρόπου ζωής είναι η βασική και ουσιαστική προσέγγιση θεραπείας του Μ.Σ και ουσιαστική προσέγγιση θεραπείας του Μ.Σ.

Η γνωστή μελέτη Finnish Diabetes Prevention study (FDPs) [18] έδειξε ότι η life – style παρέμβαση (σε διάστημα 4 ετών παρακολούθησης) μείωσε κατά 38% τον επιπολασμό του Μ.Σ (Odds ratio = 0,62) και κατά 52% τον επιπολασμό της κεντρικής παχυσαρκίας (O.R = 0,48). Φαρμακευτική αγωγή αποκλειστικά για το Μ.Σ σήμερα δεν υπάρχει. Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες δοκιμάζονται (φάση II κ' III) και για το μεταβολικό σύνδρομο (αγωνιστές PPARα και γ, αγωνιστές PPARδ, αναστολείς CB-1 υποδοχέων, αντιοξειδωτικά μιτοχονδρίων, αναστολείς PTP 1b κλπ). Μέχρι να ολοκληρωθούν οι σχετικές σε εξέλιξη τυχαίοποιημένες μελέτες ισχύει απόλυτα η κατευθυντήρια οδηγία του statement ADA και EASD «Δεν υπάρχει κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για το Μ.Σ, ούτε θα πρέπει να θεωρηθεί ότι η φαρμακευτική αγωγή μείωσης της ινσουλινοαντίστασης θα είναι χρήσιμη στα άτομα με Μ.Σ. Η έμφαση στην θεραπεία θα πρέπει να εστιάζεται στην αλλαγή του life – style και στην επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου».

Ενδεικτικά, οδηγίες για την επιθετική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου, έτσι όπως προετίθενται από την γνωστή Mayo Clinic, εμπεριέχονται στον πίνακα 6.

SUMMARY

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors of metabolic origin. It defines the need for clinical treatment of obese people who also have multiple risk factors. Metabolic syndrome is not a condition which can be used to estimate the short term cardiovascular risk (for example, 10 year risk). The presence of Metabolic syndrome is always connected with a greater risk of developing Diabetes Mellitus and cardiovascular disorders. Its presence is also correlated with the need to estimate the total cardiovascular risk or the need of paraclinical imaging of subclinical atheromatosis.

Οδηγίες για τη θεραπεία του Μεταβολικού Συνδρόμου	
A	Εκτίμηση Ασπιδίνη
B	Υπολογίστε το Framingham Risk Score. Σε όλους τους ασθενείς με >4% Framingham Risk
B	Επίσκοπος: A.P. <130/80mm Hg σε ενδιάμεσο κίνδυνο (25% 10y risk) Θεραπεία πρώτης γραμμής: ACEA ή ARB β-βλοκάρη και διαγλυκερίδια μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ
Γ	Ελέγχος της χοληστερόλης Α' στόχος: LDL-C
Γ	Χρήση στατινών για επίτευξη LDL-C <100mg/dL σε υψηλού κινδύνου, <130mg/dL σε ενδιάμεσου κινδύνου (25% 10y risk) ασθενείς
Γ	Β' στόχος: Μη HDL-C
Γ	Εντατικοποίηση της θεραπείας με στατίνη Fenofibrate για επίτευξη στόχου non-HDL-C <130mg/dL σε υψηλού κινδύνου, <160mg/dL σε ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς Ω3 λιπαρά οξέα (?)
Γ	Μακράς δράσης νιασίνη (προσοχή στην πιθανή γλυκαιμική επιβάρυνση)
Δ	Ανταρρύθμιση του διαβήτη
Δ	Επιλογή: Διαιτητικά βάρους Μεταφορμίνη Πιογλιταζόν (?)
Δ	Δίαιτα
Δ	Μεσογειακή διατροφή: Αύξηση των Ω3 λιπαρών οξέων, φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες, ήπια καρδιά Δίαιτα χαμηλού αμυλούχα φρούτα
Ε	Άσκηση
Ε	Καθημερινή εντατική άσκηση, Χρήση βηματομέτρου με σκοπό >10.000 βήματα/ημέρα

Blaha J. M et al. Mayo Clin Proc 2008;83(8):932-943

Πίνακας 6

Το Μ.Σ και η αξία του σήμερα

Έντονος είναι ο προβληματισμός των τελευταίων ετών σχετικά με το τι μπορεί να αντιπροσωπεύει αυτό το διφορούμενο, συχνά αμφισβητούμενο, αντιφατικό, αλλά και έντονα προβεβλημένο σαν μια νέα οντότητα, αποτέλεσμα του σύγχρονου τρόπου ζωής, σύνδρομο. Μια πολύ καλή απάντηση στον προβληματισμό αυτό είναι η σύνθεση των απόψεων δύο εξαιρετικά γνωστών τ. προέδρων της ADA και AHA, των S. Grundy[19] και R. Kahn[20] όπως αυτές διατυπώνονται σε 2 αντίστοιχα editorials τους για το Μ.Σ:

- Το Μ.Σ σαν όρος περιγράφει άθροισμα παραγόντων κινδύνου μεταβολικής αιτιολογίας. Οριοθετεί την ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης παχύσαρκων, οι οποίοι παρουσιάζουν πλέον και πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.
- Το Μ.Σ δεν είναι πηγή εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε βραχύ χρονικό διάστημα (πχ 10ετής κίνδυνος).
- Η παρουσία του Μ.Σ κάθε στιγμή συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Δ και καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία του επίσης συνδέεται επιτακτικότερα με την ανάγκη εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ή με την ανάγκη παρακλινικής απεικόνισης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης.
- Το Μ.Σ μπορεί να φέρει μαζί τα πεδία της καρδιαγγειακής νόσου και του διαβήτη, σε μια προσπάθεια περιορισμού των κινδύνων αμφοτέρων των καταστάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Μελιδώνης: “Μεταβολικό Σύνδρομο” στο A. Μελιδώνης: «Σακχ. Διαβήτη 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής» Εκδόσεις Γιάννη Παριζιάνου. 2010:5-18
2. E. Λυμπερόπουλος – M. Ελισάφ. Μεταβολικό σύνδρομο. Διαγνωστικά κριτήρια- θεραπευτικές παρεμβάσεις στο A.Μελιδώνης «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος», Εκδ. I.Παριζιάνου 2007:795 – 831,
3. S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112, 2735–2752
4. P. Strazzullo, A. Barbato, A. Siani et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57: 355-361
5. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F et al: The Metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369: 2059 – 2061
6. E.S. Ford Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28: 1769-1778
7. A. S. Gami, B. J. Witt, D. E. Howard et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*2007;49, 403–414
8. Athyros V, Ganotakis E, Bathianaki M et al; MetS-Greece Collaborative Group. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J. Cardiol.* 2005;46, 380–386
9. L. Guize, F. Thomas, B. Pannier et al. All-Cause Mortality Associated With Specific Combinations of the Metabolic Syndrome According to Recent Definitions. *Diabetes Care* 2007;30: 2381-2387
10. I.Protopsaltis, A. Melidonis, E. Dimou, et al. Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2007;195 189–194
11. J. Sundström, E. Vallhagen, U. Risérus et al. Risk Associated With the Metabolic Syndrome Versus the Sum of Its Individual Components *Diabetes Care* 2006;29: 1673-1674
12. Charles M. Alexander, Pamela B. Landsman, et al. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003;52: 1210-1214
13. K. J. Hunt, R. G. Resendez, K. Williams. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study *Circulation* 2004;110: 1251-1257
14. T. S. Church, A. M. Thompson, P. T. Katzmarzyk et al. Metabolic Syndrome and Diabetes, Alone and in Combination, as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality Among Men. *Diabetes Care* 2009;32: 1289-1294
15. I. Protopsaltis, A. Melidonis, H. J. Milionis, et al. Metabolic Syndrome and Its Components as Predictors of Ischemic Stroke in Type 2 Diabetic Patients. *Stroke* 2008;39: 1036-1038
16. R. Kahn, J. Bush, E. Ferrannini, et al. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 2005;25: 2289-2300
17. J. B. Meigs, M. K. Rutter, L. M. Sullivan et al (Framingham offspring study). Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2007;30: 1219-1225
18. Pirjo Ilanne-Parikka, Johan G. Eriksson, Jaana Lindström. Effect of Lifestyle Intervention on the Occurrence of Metabolic Syndrome and its Components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31: 805-807
19. S. M. Grundy. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes Worlds. *J. Am. Coll. Cardiol* 2006;47: 1093 – 1100
20. R. Kahn. Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness? *The Lancet* 2008;371: 1892-1893