

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Χάρης Δ. Φεσσάς, MD, FACC, FESC
Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Ινστιτούτο Λευκωσίας

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), μια νέα σχετικά κλινική οντότητα, είναι ένας όρος που υποδηλώνει ένα σύνολο καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, μεταβολικής προέλευσης, που έχουν στενή σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και διαταραχών του σακχάρου αίματος νηστείας ή μη-ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (διαβήτη τύπου 2). Εξάλλου ως αντίσταση στην ινσουλίνη ή ινσουλινοαντοχή, χαρακτηρίζεται η μειωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και την υπερινσουλιναίμια. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο δεν είναι συνώνυμα, έχουν όμως στενή σχέση μεταξύ τους. Αποτελούν προάγγελο μεγαλύτερου κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και προδιαθέτουν σε τριπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹⁻³.

Η συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ειδικότερα παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης και διαβήτη – το “θανάσιμο κουαρτέτο” (the deadly quartet), όπως έχει χαρακτηριστεί 4 - είχε αναγνωρισθεί και περιγραφεί παλαιότερα, τις δεκαετίες του '60 και '70, χωρίς όμως να τονισθούν οι πιθανές αιτιολογικές συσχετίσεις του φαινομένου αυτού. Ήταν ο Gerald Reaven του Παν/μίου του Stanford, που το 1988 σε μια σημαντική ομιλία του στην Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, περιέγραψε το μεταβολικό σύνδρομο (με τον όρο “σύνδρομο X”) και θεώρησε σαν χαρακτηριστική ανωμαλία του την αντίσταση στην ινσουλίνη 5. Αργότερα δόθηκαν ορισμοί και προτάθηκαν διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου – το 1999 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας 6 και το 2001 από την Ειδική Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων (Adult Treatment Panel – ATP) – III του Εθνικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για την Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program – NCEP) των ΗΠΑ7, με κάποια υπερίσχυση των δεύτερων λόγω της πρακτικότερης εφαρμογής τους στην κλινική πράξη. Ως διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου θεωρούνται σήμερα τα ακόλουθα:

1. **Κεντρικού τύπου παχυσαρκία [(περιφέρεια μέσης για τους άνδρες > 102 εκ. (40 ίντσες) και για τις γυναίκες > 88 εκ. (35 ίντσες)].**
2. **Αρτηριακή πίεση > 130 mmHg συστολική και > 85 mmHg διαστολική.**
3. **Τριγλυκερίδια αίματος νηστείας > 150 mg/dl. (1.69 mmol/L)**
4. **Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) ορού < 40 mg/dl (1.04 mmol/L) για τους άνδρες και < 50 mg/dl (1.28 mmol/L) για τις γυναίκες.**
5. **Επίπεδα σακχάρου αίματος νηστείας > 110 mg/dl (6.1 mmol/L).**

Η παρουσία τουλάχιστο τριών από τα παραπάνω κριτήρια θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Στα κριτήρια αυτά έχουν προστεθεί τα τελευταία χρόνια και άλλα χαρακτηριστικά, τα οποία όμως δεν έχουν περιληφθεί ακόμα στις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως διαταραχές της πηκτικότητας του αίματος (αυξημένη συγκέντρωση ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI -1)^{8,9}, μικρολευκωματουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκώματος στα ούρα > 20 μg/min ή σχέση λευκωματινής / κρεατινίνης

> 30 mg/g)¹⁰, αντοχή στη λεπτίνη (μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του σώματος και που βοηθά στην απώλεια βάρους ελαττώνοντας την όρεξη και τη λήψη τροφής)^{11,12}, αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως οι ιντερλευκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου 13. Υπάρχουν ακόμα ενδείξεις ότι το μεταβολικό σύνδρομο έχει σχέση με ανωμαλίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος 14,15 που παίζει σημαντικό ρόλο στις διάφορες εκδηλώσεις του, όπως επίσης και με διαταραχές στην ενεργοποίηση των επί μέρους συστατικών στοιχείων του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης. Πρέπει να τονιστεί, εντούτοις, ότι δεν έχει διαπιστωθεί καμία αιτιολογική σχέση μεταξύ ινσουλινοαντοχής και των διαταραχών που έχουν αναφερθεί.

Σύμφωνα με επίσημα στοιχεία (ανασκόπηση του National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) από τις ΗΠΑ, το μεταβολικό σύνδρομο επηρεάζει περίπου 25% των ενηλίκων άνω των 20 ετών και μέχρι 45% του πληθυσμού άνω των 50 ετών.¹³ Υπολογίζεται ότι 47 εκ. Αμερικανών πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο ενώ τουλάχιστον 21 εκ. έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον φαίνεται ότι η συχνότητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη σε ισπανόφωνους Αμερικανούς και μικρότερη σε μη-ισπανόφωνους λευκούς, και σε Αφρικανο-αμερικανούς. Η χαμηλότερη αυτή συχνότητα στους έγχρωμους Αμερικανούς μπορεί να εξηγηθεί ίσως από τα 2 διαφορετικά λιπιδιακά κριτήρια που προτείνονται από την NCEP (υπερτρυγλυκεριδαίμια και χαμηλά επίπεδα HDL – χοληστερόλης) τα οποία πιθανόν να εξουδετερώνουν την μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης και ανοχής στη γλυκόζη που παρατηρούνται σ' αυτή τη φυλετική ομάδα.¹⁶ Τόσο το ΜΣ όσο και ο διαβήτης αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που πράγματι αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους διαβητικούς, υπεύθυνη για 80% των θανάτων. Να αναφερθεί εδώ ότι τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αρχίζει χρόνια πριν την εμφάνιση του κλινικού διαβήτη καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν ινσουλινοαντοχή, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και άλλα στοιχεία του ΜΣ.^{7,19} Αρκετές από τις μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν το σύνδρομο αποτελούν αυτές οι ίδιες παράγοντες κινδύνου. Μια απ' αυτές, η ινσουλινοαντοχή, προδιαθέτει στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο διατρέχουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, τριπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με άτομα που έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη.¹⁶ Εξάλλου η διάγνωση του συνδρόμου φαίνεται να ταυτοποιεί ένα σημαντικό επιπρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου πάνω και πέραν από τους ατομικούς παράγοντες κινδύνου. Επομένως η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να αποτελέσει σημαντικό πληροφοριοδότη για την αναγνώριση του ασθενή υψηλού κινδύνου που διαφορετικά θα μπορούσε να διαφύγει την διάγνωση και θεραπεία. Σε μια πρόσφατη μελέτη¹⁷ (Alexander et al, Diabetes 2003;52:1210-1214) ο επιπολασμός του ΜΣ σε διαβητικά άτομα ήταν 86%. Η εμφάνιση του ΜΣ στην ίδια μελέτη ήταν κατά 60% μεγαλύτερη από εκείνη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στον ίδιο πληθυσμό.



Εν τούτοις, παρόλον ότι οι παρατηρήσεις αυτές θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, φαίνεται ότι άτομα που πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο διατρέχουν ένα ενδιάμεσο μόνο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου που δεν είναι ο ίδιος με εκείνον ατόμων με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο ή διαβήτη τύπου 2. Επίσης, η σημασία του μεταβολικού συνδρόμου δεν εξαρτάται μόνο από παραμέτρους όπως ο επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό, αλλά και από τον αντίκτυπο που έχει στην υγεία γενικά και στα οικονομικά της ειδικότερα.¹⁸

Εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΜΣ.

Η αντιμετώπιση του ΜΣ εξαρτάται εν μέρει και από την εκτίμηση του γενικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο. Ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο χρειάζονται πιο επιθετική θεραπεία. Η εκτίμηση αυτού του κινδύνου μπορεί να γίνει με τη βοήθεια ειδικών πινάκων όπως παράδειγμα το σύστημα σήμανσης Framingham. Υπάρχει η λανθασμένη εντύπωση σε πολλούς γιατρούς ότι η παρουσία του ΜΣ υποδηλώνει ότι ο ασθενής ανήκει σε κατηγορία υψηλού κινδύνου όμοια με εκείνη ασθενών με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο ή διαβήτη τύπου 2. Αυτό όμως δεν ανταποκρίνεται προς την αλήθεια. Ο απόλυτος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΜΣ ποικίλλει και ορισμένοι ασθενείς έχουν μόνο μέτριο ή ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για καρδιοπάθεια.

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα διαγνωστικά κριτήρια ATP III έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλα προτεινόμενα κριτήρια. Οι οροι “ινσουλινοαντοχή” και “μεταβολικό σύνδρομο” συχνά χρησιμοποιούνται εναλλακτικά όταν γίνεται αναφορά σε κλινικές εκδηλώσεις της ινσουλινοαντοχής και των αντιρροπιστικών μηχανισμών για διατήρηση της γλυκομεταβολικής ομοιόστασης. Εν τούτοις, οι δυο οροι είναι διαφορετικοί και έχουν διαφορετικές επιπτώσεις. Το κυριότερο σημείο είναι ότι η ινσουλινοαντοχή δεν αποτελεί νόσημα αλλά φυσιολογική αντίδραση, που αυξάνει όμως τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων διαταραχών που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Όσο πιο ινσουλινοάντοχο είναι το άτομο τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός υπερινσουλιναϊμίας και τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών. Αντιστρόφως, όσο περισσότερες ανωμαλίες παρατηρούνται τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα το άτομο να έχει ινσουλινοαντοχή. Αυτές τις διαταραχές δεν τις αναπτύσσουν όλα τα άτομα με ινσουλινοαντοχή και ούτε η εμφάνιση τους περιορίζεται σε άτομα με ινσουλινοαντοχή. Εξ άλλου η παρουσία οποιασδήποτε από αυτές τις ανωμαλίες είναι ενδεικτική ότι το άτομο πιθανόν να έχει ινσουλινοαντοχή και αυξάνει την πιθανότητα ότι μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες διαταραχές.

Το μεγαλύτερο κέρδος της προσέγγισης των κριτηρίων ATP III στη διάγνωση του ΜΣ είναι η αναγνώριση ότι η ινσουλινοαντοχή / υπερινσουλιναϊμία και τα επακόλουθα των διαταραχών αυτών στο μεταβολισμό της ινσουλίνης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην προσπάθεια για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα κριτήρια αυτά δεν έχουν παθοφυσιολογική αξία, προσφέρουν όμως μια πρακτική προσέγγιση στην προσπάθεια βελτίωσης του κλινικού αποτελέσματος με την υλοποίηση αλλαγών του τρόπου ζωής για μείωση

του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίπλέον, πιθανότατα ταυτοποιούν υπεύθυνα τα άτομα με ινσουλινοαντοχή. Εν τούτοις πρέπει να τονισθεί ότι βασίζονται πάνω σε αυθαίρετα συστήματα σήμανσης και δεν αξιολογούνται από τα δεδομένα.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου και της ινσουλινοαντοχής δεν είναι εύκολη καθόσον δεν υπάρχουν απλές εξετάσεις για τη διάγνωση τους. Η πιο κατάλληλη διαγνωστική προσέγγιση θα ήταν ο υπολογισμός της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όμως δεν υπάρχει σε χρήση στην κλινική πράξη τέτοια δοκιμασία. Επομένως η χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων που έχουν δημοσιευθεί, ειδικά εκείνων του ATP III, αποτελεί την μόνη πρακτική διέξοδο για διάγνωση του ΜΣ.

1. Κεντρικού τύπου παχυσαρκία: Η σημαντικότερη ίσως επίδραση στην παρατηρούμενη αύξηση του ΜΣ είναι πιθανόν να οφείλεται στην παχυσαρκία που έχει πάρει σήμερα επιδημικές διαστάσεις.¹⁹ Τον Μάιο του 2004 μια Διεθνής Επιτροπή Δράσης για την Παχυσαρκία ανέφερε ότι 1 στα 4 άτομα παγκοσμίως είναι υπέρβαρο. Περισσότεροι από 108 εκ. Αμερικανοί > 20 ετών θεωρούνται υπέρβαροι (56.3 εκ. άνδρες και 52.0 εκ. γυναίκες). Από αυτούς 44.2 εκ. θεωρούνται παχύσαρκοι (18.6 εκ. άνδρες και 25.5 εκ. γυναίκες).¹⁹ Από παλαιότερα είχε αναγνωρισθεί, ότι η κοιλιακή παχυσαρκία προδιαθέτει σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{19, 20} Πιο πρόσφατες παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι η μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης συνοδεύεται από αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, μεγαλύτερη ινσουλινοαντοχή και αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιά όπως δείχνουν μετρήσεις με σύγχρονες τεχνικές όπως η αξονική και μαγνητική τομογραφία.²¹⁻²⁴ Επομένως η παχυσαρκία και η περιφέρεια μέσης (που αποτελεί μέτρο υπερβολικής εναπόθεσης λίπους) φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το σύνδρομο ινσουλινοαντοχής και όχι διαγνωστικό κριτήριο. Πράγματι η παχυσαρκία αποτελεί μάλλον αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη παρά συνέπεια. Δεν έχουν όλοι οι υπέρβαροι / παχύσαρκοι αντίσταση στην ινσουλίνη και αντιθέτως δεν είναι όλα τα άτομα που εμφανίζουν ινσουλινοαντοχή υπέρβαρο η παχύσαρκα. Εξάλλου ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το πηλίκο δηλαδή του βάρους του σώματος σε χιλιόγραμμα δια του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα, αποτελεί σήμερα την πιο συνηθισμένη – και αξιόπιστη – εκτίμηση της ολικής παχυσαρκίας.

2. Δυσλιπιδαιμία. Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα και τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) είναι συνήθη ευρήματα σε άτομα με ινσουλινοαντοχή / υπερινσουλιναϊμία. Αναφέρονται εδώ μαζί γιατί σε διάφορες μελέτες η παρουσία τους προδιαθέτει σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η χαρακτηριστική αυτή δυσλιπιδαιμία, συνοδεύεται επίσης από την παρουσία μικρών, πυκνών μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων λιποπρωτεΐνων πλούσιων σε τριγλυκερίδια. Οι ιδιαίτερα αθηρογόνες αυτές ανωμαλίες παρέχουν ίσως την πιο πειστική σχέση μεταξύ ινσουλινοαντοχής και καρδιαγγειακής νόσου.

Διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των παραγόντων αυτών. Για παράδειγμα, χαμηλότερα επίπεδα HDL-C παρατηρούνται σε καπνιστές, παχύσαρκα άτομα, σε άτομα που δεν ασκούνται και σε χρήστες ανδρογόνων και άλλων ορμονών. Επίσης γενετικές παραλλαγές διαφόρων λιποδραστικών ενζύμων μπορεί να έχουν διάφορες επιδράσεις στα επίπεδα HDL-C και τριγλυκεριδίων υποβοηθώντας έτσι της εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Ο Lemieux και συν, θέλοντας να τονίσουν τη σχέση παχυσαρκίας και δυσλιπιδαιμίας έχουν προτείνει τον όρο “υπερτριγλυκεριδαιμική μέση” (hypertriglyceridemic waist) σαν ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου – ιδιαίτερα στους άνδρες.²³

3. Αρτηριακή υπέρταση: Η παχυσαρκία και η αύξηση του σωματικού βάρους στη μέση ηλικία έχουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και την εμφάνιση υπέρτασης στον πληθυσμό. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα < 130/85 mmHg σε διαβητικούς ασθενείς και σε άλλα άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έχει ευεργετικά αποτελέσματα, οδήγησε στο να συμπεριληφθεί η ιδιοπαθής υπέρταση ως διαγνωστικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου. Εν τούτοις πρέπει να τονισθεί ότι λιγότεροι από το 50% των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζουν ινσουλινοαντοχή. Επομένως υπερτασικά άτομα που δεν εμφανίζουν τα κριτήρια για υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία είναι πιθανόν να μη έχουν ινσουλινοαντοχή / υπερινσουλιναίμια. Άρα, είναι ίσως πιο σημαντικό να εκτιμάται κατά πόσον η υπέρταση συνοδεύεται από διάφορες εκδηλώσεις ινσουλινοαντοχής, παρά απλώς να διαπιστώνεται η παρουσία υπέρτασης.

4. Διαταραχές του σακχάρου αίματος νηστείας: Διαταραχές του γλυκομεταβολισμού και ιδιαίτερα των επιπέδων σακχάρου νηστείας αποτελούν την βασική παράμετρο με τη μεγαλύτερη προβλεπτική σημασία, επίπεδα δε μεταξύ 110 και 120 mg/dl αυξάνουν την πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και ινσουλινοαντοχής. Εν τούτοις φαίνεται ότι δεν αποτελεί έναν απόλυτα ευαίσθητο δείκτη ώστε η πλειονότητα των ατόμων με ινσουλινοαντοχή να εμφανίζουν σάκχαρο νηστείας λιγότερο από 110 mg/dl. Μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, η DECODE,²⁶ έδειξε ότι τα επίπεδα σακχάρου αίματος μετά από πρόκληση με γλυκόζη αποτελούν πιο αξιόπιστους δείκτες προβλεπτικότητας καρδιαγγειακού κινδύνου παρά οι τιμές νηστείας, παρόλον ότι ένας σημαντικός αριθμός ατόμων με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έχει, σύμφωνα πάντα με τη μελέτη, ινσουλινοαντοχή και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.²⁶

Εξ άλλου η ηλικία, η αυξημένη εναπόθεση λίπους, η γενετική προδιάθεση, η ανεπαρκής σωματική άσκηση και άλλοι παράγοντες υποβοηθούν την εμφάνιση ινσουλινοαντοχής που μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες δοκιμασίες οι οποίες όμως δεν έχουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι μετρήσεις του σακχάρου νηστείας είναι σημαντικότερες και στις συνήθεις κλινικές συνθήκες ένα σάκχαρο νηστείας 110 – 120 mg/dl σε δυο διαφορετικές περιπτώσεις θεωρείται ως παθολογικό, σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, ικανοποιώντας έτσι ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ. Τα περισσότερα άτομα με ΜΣ έχουν υπεργλυκαιμία. Μπορεί όμως να μην παρουσιάζουν πραγματικά παθολογικά επίπεδα σακχάρου νηστείας ή

μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα σακχάρου μετά τη λήψη τροφής. Ασφαλώς ορισμένα μέτρα αλλαγής του τρόπου ζωής όπως η τροποποίηση της διατροφής, η μείωση του σωματικού βάρους και η άσκηση – χωρίς να αποκλείονται ορισμένα φάρμακα – μπορούν να ελαττώσουν τον κίνδυνο μετάβασης από το παθολογικό σάκχαρο νηστείας στο διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών που συμπληρώθηκαν τα δυο τελευταία χρόνια, είναι επί του προκειμένου ιδιαίτερα σημαντικά. Η πρώτη μελέτη που έγινε στην Ευρώπη (Tuomilehto et al, N.E.J.M 2001;344:1343-1350) 27 έδειξε σε μια τετραετή παρακολούθηση μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης νέου διαβήτη τύπου 2 μετά την αλλαγή τρόπου ζωής, ελάττωση του διατροφικού λίπους και αύξηση της σωματικής άσκησης σε ασθενείς με παθολογικά επίπεδα σακχάρου νηστείας, σε σύγκριση με μάρτυρες που δεν είχαν ακολουθήσει αυτές τις υγιεινοδιαιτητικές τροποποιήσεις. Η δεύτερη μελέτη έγινε στις ΗΠΑ (Knowler WC et al, NEJM 2002;346:3933-403)²⁸ σε άτομα με αυξημένα επίπεδα σακχάρου νηστείας και μετά από πρόκληση με γλυκόζη. Η μελέτη περιλάμβανε 3 σκέλη θεραπείας: Αλλαγές του τρόπου ζωής, χορήγηση μετφορμίνης η χορήγηση τρογλυταζόνης. Η μελέτη με τρογλυταζόνη διακόπηκε ενωρίς λόγω ηπατοτοξικότητας του φαρμάκου. Σε σύγκριση με τους χρήστες του εικονικού φαρμάκου, τα άτομα που ακολούθησαν τις αλλαγές στον τρόπο ζωής παρουσίασαν κατά 58% χαμηλότερο ρυθμό εξέλιξης σε διαβήτη τύπου 2, ενώ οι χρήστες μετφορμίνης είχαν ελάττωση στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 κατά 31%.

H Θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου

Η έγκαιρη και επιθετική θεραπευτική αγωγή κατά της δυσλιπιδαιμίας και της ινσουλινοαντοχής, παρόλον ότι είναι αναπόδεικτη προς το παρόν, αποτελεί μια σωστή στρατηγική για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα με τις διάφορες υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις (ελάττωση του σωματικού βάρους, σωστή διατροφή, συστηματική άσκηση) διάφορα φαρμακευτικά μέτρα όπως οι φιβράτες ή η νιασίνη (στην περιπτώση αυξημένων τριγλυκεριδίων και χαμηλών επιπέδων HDL-C), η μετφορμίνη, οι θειαζολιδινδιόνες και άλλα νεότερα φάρμακα, είναι δυνατόν να αποβούν χρήσιμα στην αντιμετώπιση των κεντρικών παθοφυσιολογικών διαταραχών, παρόλον ότι δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία στο κατά πόσο το μεταβολικό σύνδρομο ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (insulin sensitizers) ή στο κατά πόσο οι θεραπείες αυτές ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{29, 30} Η αντιμετώπιση των κλινικών παραγόντων κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία και υπέρταση) επιβάλλεται να είναι ακόμη πιο εντατική από ότι συστήνουν οι διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες και να βασίζεται πάνω στον αθροιστικό “σφαιρικό” κίνδυνο που θέτει το ίδιο το σύνδρομο. Εντούτοις προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τους επιδιωκόμενους θεραπευτικούς στόχους για αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου.

Συμπεράσματα: Το μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με τις πλέον αποδεκτές σήμερα απόψεις, περιλαμβάνει 5 κύρια χαρακτηριστικά η παρουσία των οποίων καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τα διαγνωστικά κριτήρια του πολυπαραγοντικού αυτού συνδρόμου που εμφανίζει ανησυχητική έξαρση. Η παχυσαρκία αυξάνει δραματικά στον πληθυσμό που συγχρόνως γηράσκει. Είναι πιθανόν ότι στο προβλεπτό μέλλον περισσότεροι από τους μισούς ανθρώπους άνω των 60 ετών θα έχουν τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Αν στα κριτήρια αυτά και στον διαγνωστικό αλγόριθμο του συνδρόμου συμπεριληφθούν και δείκτες φλεγμονής και ακριβέστερες μετρήσεις ινσουλινοαντοχής, τότε τα ποσοστά θα είναι ακόμη μεγαλύτερα. Τα μέτρα που φαίνεται να μπορούν να αναστείλουν αυτή την εξέλιξη είναι η σωστή διαφώτιση και ευαισθητοποίηση του κοινού σε σχέση με την παθολογική αυτή κατάσταση, με τη λήψη προληπτικών μέτρων από τα οποία τα σημαντικότερα είναι η ορθή διατροφή, η συστηματική άσκηση και η μείωση του σωματικού βάρους. Οι προαναφερθείσες πρόσφατες μελέτες και τα αποτελέσματα τους προσφέρουν απλά και πειστικά επιχειρήματα για ενημέρωση και του κοινού. Οι δυνητικές επιπλοκές και οι συσχετίσεις του μεταβολικού συνδρόμου και της ινσουλινοαντοχής / υπερινσουλιναϊμίας είναι σαφείς και η αποτροπή και πρόληψη τους επιβεβλημένη.

Βιβλιογραφία

1. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.*2002;156:1070-1077
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle-aged men. *JAMA.*2002;288:2790-2816.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Meigs JB. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2002;5+1 (Suppl 2):A242.
4. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL et al. Hypertension, dyslipidaemia and insulin resistance: link in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol.*1996;7:241-245.
5. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.*1988;37:1595-1607.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*1998;15:539-553.
7. Executive Summary of The Third Report of the Nutritional Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.*2001;285:2486-2497.
8. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation.*2003;108:420-425.
9. Bastard P, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor – 1 and insulin resistance. *Diab Metab Res Rev.*2000;16:192-201.
10. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.*2003;5:247-254.
11. Mark AL, Correl M, Morgan DA et al. State-of-the-art lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.*1999;33(pt2);537-541.
12. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC, et al. Relation of leptin and insulin to adiposity associated elevation in sympathetic activity with age in humans. *Int J Obes.*2000;24:1183-1187
13. 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;287:356-359.
14. Egan BM, Julius S. Role of sympathetic overactivity in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Dialogues Cardiovasc Med.*2004;9:143-157.
15. Esler M, Magdalena R, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J. Hypertens.*2001;14:3045-3095.
16. Hafner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.*2003;108:1541-1545.
17. Alexander CM, Landsman PB, Tentsch SM, et al NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes mellitus and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.*2003;52:1210-1214.

18. Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res.* 1998;6:97-106.
19. Fletcher G F. Combating the metabolic syndrome and obesity. Abstract. *ACC Cur J Rev.* 2004;10:20-22.
20. Vague J, Vague P, Tramon M et al. Obesity and diabetes. *Acta Diabetol Lat.* 1980;17:87-99.
21. Bjorntrop P. The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl.* 1988;723:121-134.
22. Reilly PP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation.* 2003;108:1546-1551
23. Stern M, Haffner S. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1986;6:123-129.
24. Depres JP. Abdominal obesity and the risk of coronary artery disease. *Can J Cardiol.* 1992;8:561-562.
25. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000;102:179-184.
26. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397-405.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes of lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med.* 2001;334: 1343-1350.
28. Knowler WG, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med.* 2002;346:393-403.
29. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical Guide to Origins and Treatment. Part II. *Circulation.* 2003;108:1537-1540.
30. Jadhav S, Petrie J, Ferrel W, et al. Insulin resistance as a contributor to myocardial ischaemia independent of obstructive coronary atheroma: a role for insulin sensitisation? *Heart.* 2004;90:1379-1383.