Komparativna analiza različitih definicija metaboličkog sindroma

Comparative analysis of different definitions of metabolic syndrome

Sabina Čongo¹, Edina Gafić¹, Feka Pepić², Vladimir Biočanin³, Dušan Đurić^{4,5}

1. Zdravstvena ustanova, Apoteka GAMES, Travnik, Bosna i Hercegovina.
2. Klinika za psihijatriju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
3. Stomatološki fakultet, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Pančevo, Srbija
4. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija
5. Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

Sabina Congo¹, Edina Gafic¹, Feka Pepic², Vladimir Biocanin³, Dusan Djuric^{4,5}

1. Health Facility, Pharmacy GAMES, Travnik, Bosnia and Herzegovina
2. Psychiatric Clinic, University Clinical Center, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
3. Faculty of Stomatology, University Business Academy in Novi Sad, Pancevo, Serbia
4. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia
5. Institute for Rehabilitation, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN 15.06.2018.

PRIHVAĆEN 21.07.2018.

RECEIVED 15.06.2018.

ACCEPTED 21.07.2018.

SAŽETAK

Metabolički sindrom (MetS) je skup brojnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti i dijabetes melitusa tip 2 (DM2). MetS obuhvata amalgam biohemijskih poremećaja: povećan krvni pritisak, šećer u krvi, višak telesne masti oko struka, povećan nivo triglicerida i holesterola. Iako danas postoji više definicija MetS, sa različitim kriterijumima za postavljanje dijagnoze, njegov značaj se ne umanjuje. Rano otkrivanje i adekvatan tretman sprečiće pojavu komplikacija MetS. Cilj ovog rada je da kritički uporedi različite kriterijume za postavljanje dijagnoze MetS imajući u vidu da ne postoji jedinstveni stavovi za definisanje ovog po život opasnog i veoma zastupljenog sindroma.

Ključne reči: metabolički sindrom; faktori rizika; rana dijagnoza.

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a set of numerous risk factors for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (DM2). Metabolic syndrome includes an amalgam of biochemical disorders: increased blood pressure, blood sugar, excess body fat around the waist, increased triglycerides and cholesterol levels. Although there are several Metabolic syndrome definitions today with different criteria for setting diagnosis, its significance is not reduced. Early detection and adequate treatment will prevent the occurrence of metabolic syndrome complications. The aim of this paper is to critically compare different criteria for diagnosing metabolic syndrome, bearing in mind that there are no unified positions for defining this for life dangerous and highly represented syndrome.

Key words: metabolic syndrome; risk factors; early diagnosis.

CORRESPONDENCE / KORESPONDENCIJA

Mr. ph. Sabina Čongo, Stupska 19 d-1, 71210 Ilidža, Bosna i Hercegovina, Tel. +387 (0) 61 782 242, E-mail: sabina.congo@gmail.com

Pharm. Sabina Čongo, MSc, Stupska 19 d-1, 71210 Ilidža, Bosnia and Herzegovina, Phone +387 (0) 61 782 242, E-mail: sabina.congo@gmail.com

UVOD

Metabolički sindrom (MetS) poznat je od ranije pod različitim nazivima, kao sindrom X, predijabetes, Ravenov sindrom, sindrom insulinske rezistencije ili CHAOS (engl. coronary artery disease, hypertension, atherosclerosis, obesity and stroke).^{1,2} Kaplan³ ga naziva i „smrtonosni kvartet“, a Foster⁴ „tihi ubica“. Pojam metabolički sindrom (MetS) definisan je 1970. godine, kako bi se pokazala udruženost faktora rizika za pojavu dijabetesa. Postoji neusaglašen stav o tome koji su tačno kriterijumi koji bi definisali MetS.⁵ Većina kriterijuma uključuje faktore rizika, kao što su: abdominalna gojaznost, hipertenzija, dislipidemija, povišen nivo glukoze u krvi, insulinsku rezistenciju (IR) i fizičku neaktivnost. Smatra se da više faktora spoljašnje sredine u sadejstvu sa genskom predispozicijom doprinosi nastanku MetS.⁶

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Tokom godina brojne organizacije su predložile razne dijagnostičke kriterijume, ali ne postoji još uvek terminološka saglasnost o ovom sindromu kao ni usaglašenost oko numeričkih vrednosti pojedinih komponenti. Definicija MetS, prvo je razvijena u okviru Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization-WHO)⁷ 1998. godine. Pošto je insulinska IR smatrana primarnim poremećajem MetS u definiciji figuriraju prisustvo dijabetesa melitusa tipa 2 (DM2), povišena vrednost glukoze našte, intolerancija glukoze ili IR udružene sa gojaznošću, dislipidemijom, hipertenzijom i mikroalbuminurijom (dva ili više od ovih kriterijuma) (Tabela 1).

Tabela 1. Definicija metaboličkog sindroma: kriterijumi Svetske zdravstvene Organizacije

Neophodan uslov	DM2, povišena vrednost glukoze našte, intolerancija glukoze, insulinska rezistencija
Osnovni kriterijum/i	IR ili DM2 + dva kriterijuma koji slede
Arterijski krvni pritisak	≥140/90 mmHg ili propisana terapija
Dislipidemija: serumski trigliceridi	≥150 mg/dL ili propisana terapija
Dislipidemija: HDL holesterol	<35 mg/dL kod muškaraca; <39 mg/dL kod žena ili propisana terapija
Visceralna gojaznost: obim struk/kuk	>90 cm kod muškaraca; >85 cm kod žena;
Vrednosti glikemije	definisano neophodnim uslovom
Mikroalbuminurija	>20 mcg/min

DM2-dijabetes melitus tip 2; IR-insulinska rezistencija

Definicija Svetske zdravstvene organizacije pruža dijagnostički okvir koji podrazumeva IR, gojaznost, dislipidemiju i hipertenziju i dozvoljava da se pacijentima sa DM2 postavi dijagnoza MetS, ukoliko ispunjavaju i druge

kriterijume. Pošto se rutinski ne rade sve analize potrebne za ovu definiciju, pokazala se kao nepraktična za velika epidemiološka istraživanja.

Evropsko udruženje za istraživanje i smernice IR (European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines – EGIR)⁸ 1999. godine, takođe, ukazuje na značaj IR, pa i sam termin MetS menja u naziv sindrom insulinske rezistencije. IR definisana je kao prisutnost hiperinsulinemije našte, čija vrednost treba da bude u gornjoj četvrtini vrednosti insulina našte kod bolesnika bez šećerne bolesti. DM2 je isključujući kriterijum za ovaj sindrom (Tabela 2).

Tabela 2. Definicija metaboličkog sindroma: kriterijumi Evropskog udruženja za istraživanje i smernice insulinske rezistencije

Neophodan uslov	Hiperinsulinemija
Osnovni kriterijum/i	Hiperinsulinemija + dva kriterijuma koji slede
Arterijski krvni pritisak	≥ 140/90 mmHg ili propisana terapija
Dislipidemija: serumski trigliceridi	≥ 2 mmol/L ili propisana terapija
Dislipidemija: HDL holesterol	< 1 mmol/L ili propisana terapija
Visceralna gojaznost: obim struk/kuk	>94 cm kod muškaraca; >80 cm kod žena;
Vrednosti glikemije	>6,1 mmol/L, ali ne osobe obolele od dijabetesa melitusa
Mikroalbuminurija	
Hiperinsulinemija	Hiperinsulinemija našte

Međunarodno udruženje za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF)⁹, akcenat daje centralnoj gojaznosti, koja se izražava preko obima struka koji je etnički definisan, pri čemu ukoliko je indeks telesne mase (BMI) preko 30 kg/m², nije potrebno ni meriti obim struka. Pored obima struka potrebno je da budu ispunjena i dva od sledećih kriterijuma: hipertrigliceridemija, snižen HDL holesterol, povišene vrednosti krvnog pritiska u krvi. IR je prema ovoj definiciji značajna komponenta MetS, ali njeno određivanje nije neophodno pošto je teško izvodljivo u rutinskoj praksi (Tabela 3).

Tabela 3. Definicija metaboličkog sindroma: kriterijumi Međunarodnog udruženja za dijabetes (IDF)

Neophodan uslov	Centralna gojaznost
Osnovni kriterijum/i	Gojaznost + dva kriterijuma koji slede
Arterijski krvni pritisak	≥130/85 mmHg ili propisana terapija
Dislipidemija: serumski trigliceridi	≥1,7 mmol/L odnosno 150 mg/dL ili propisana terapija
Dislipidemija: HDL holesterol	<1,03 mmol/L, odnosno <40 mg/dL kod muškaraca; <1,29 mmol/L odnosno 50 mg/dL kod žena;
Visceralna gojaznost: obim struk/kuk	>94 cm kod muškaraca; >80 cm kod žena; (etnički uslovljeno)
Vrednosti glikemije	> 5,6 mmol/L, odnosno 10 mg/dL ili prethodno definisan DM2

Najčešće korišćena je definicija MetS koju su dali Nacionalni program za edukaciju o holesterolu panel za odrasle III (National Cholesterol Education Program Adult Panel III – NCEP ATP III)¹⁰, dizajnirana u okviru epidemioloških istraživanja za pronalaženje bolesnika koji boluju od MetS radi prevencije koronarne bolesti. Pacijenti moraju ispunjavati najmanje tri kriterijuma za MetS na osnovu komponenti NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult III):

- Centralna (abdominalna, visceralna) gojaznost: obim struka preko 102cm za muškarce i preko 88cm za žene;
- Povišene vrednosti triglicerida naše $> 1,7$ mmol/l ili na medikamentoznoj terapiji;
- Snižen nivo HDL holesterola $< 1,03$ mmol/l za muškarce, odnosno $< 1,29$ mmol za žene ili na medikamentoznoj terapiji;
- Povišen krvni pritisak: izmeren sistolni pritisak preko 130 mmHg i/ili dijastolni pritisak preko 85 mmHg ili na medikamentoznoj terapiji;
- Povišen nivo glukoze $> 5,6$ mmol/l ili već utvrđen DM2

Učestalost metaboličkog sindroma

MetS predstavlja sindrom koji nezadrživo napreduje, tako da je njegova incidenca u Evropi oko 17-25%, dok u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) iznosi čak do 35%.¹¹ Ukoliko se pojedini faktori rizika ne otkriju na vreme i ne deluje adekvatnom terapijom i promenom u navikama i ponašanju, sa velikom verovatnoćom nastaje DM2 sa svim svojim posledicama po zdravlje, što u krajnjoj instanci vodi skraćenju životnog veka i ranoj smrti usled kardiovaskularnih komplikacija.

Klinički aspekti MetS

Brojne studije su pokazale da je MetS nezavisni faktor rizika za koronarnu bolest, kardiovaskularne bolesti, DM2 i pojavu šloga. IR, pridružena hiperinsulinemija i hiperglikemija i adipokini takođe mogu dovesti do vaskularne endotelne disfunkcije, abnormalnog profila lipida, hipertenzije i inflamatornih procesa na krvnim sudovima, što ubrzava razvoj aterosklerotične kardiovaskularne bolesti. U studiji Gami i sar.¹² koja je obuhvatila 172 573 pacijenta, pokazano je da relativni rizik za koronarnu bolest i smrt 1,78 puta veća kod osoba sa MetS nego kod zdravih muških individua; kod žena je taj rizik 2,63 puta veći. Interesantan je podatak koji su utvrdili D'Aiuto i sar.¹³ da hronična inflamacija u sklopu parodontopatije može uticati na nastanak MetS.

Insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija (IR) je stanje u kome insulin ne može da ostvari svoj biološki efekat, te kao krajnji ishod glukoza ne može ući u ćeliju. Insulin je u početnim fazama prisutan u krvi kao i kod zdravih (normoinsulinemija), da bi u kasnijim fazama, kao kompenzatorni mehanizam, organizam počeo da stvara povećane doze insulina, što dovodi do hiperinsulinemije. Opisani sled događanja dovodi do iscrpljivanja γ -ćelija pankreasa i do razvoja DM2. IR nastaje sadejstvom genetske predispozicije i dejstva spoljašnjih faktora, kao što su nedovoljna fizička aktivnost, starija životna dob, lekovi, primena insulina, gojaznost, i drugi. Poremećaji kod IR mogu se javiti kao prereceptorski (mutacije insulina i antitela), receptorski (smanjen broj receptora za insulin), postreceptorski (poremećaji u prenosu signala i mutacije transportera glukoze), kao i kombinacija pre i postreceptorskih poremećaja. IR utiče na promene u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. Kod metabolizma proteina IR dovešće do inhibicije sinteze proteina, a kod metabolizma masti do smanjenja lipogeneze. U metabolizmu ugljenih hidrata, IR će uticati inhibitorno na dejstvo insulina koji smanjuje glikoneogenezu i pojačava glikolizu. Prema Ravena¹⁴, hiperinsulinemija/IR predstavlja glavni uzrok kardiovaskularnog i MetS. Naime, pokazano je da prekomerna akumulacija masti i njihovih intermedijarnih produkata (diacilglicerol i ceramid) u tkivu aktivira proinflamatorne signalne puteve, što oštećuje insulinski signalni put aktivacije utičući na fosforilaciju i protein-protein interakcije.^{15,16,17}

Gojaznost

Gojaznost predstavlja prekomerno uvećanje telesne mase (TM) koje dovodi do niza komplikacija i narušavanja zdravlja. Postoje dva osnovna tipa gojaznosti: centralna (visceralna) i periferni tip (subkutana). Pokazano je da centralna gojaznost (nakupine masnog tkiva oko struka, unutrašnjih organa, toraksa i epigastrijuma) dovodi do metaboličkih poremećaja. Masno tkivo se danas ne smatra samo depoom energije i termoizolatorom organizma. Naime, pokazano je da masno tkivo deluje i kao dinamičan endokrini organ koji sintetiše niz proinflamatornih medijatora i proteina.^{18,19,20} Od najznačajnijih se izdvajaju: TNF- α , IL-6, leptin, adiponektin, rezistin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1).^{21,22,23} Svi oni regulišu osetljivost ćelija na insulin. Abdominalna gojaznost i IR predstavljaju značajne faktore rizika za nastanak MetS, kako pojedinačno, tako i udruženim delovanjem.

Aterogena dislipidemija

Osnovne karakteristike aterogene dislipidemije su visok nivo triglicerida u krvi, nizak nivo HDL i smanjenje LDL. Insulinska rezistencija dovodi do aterogene dislipidemije na nekoliko načina.²⁴ Prvo, IR dovodi do pojačane lipolize i oslobađanja slobodnih masnih kiselina koje su osnova za sintezu triglicerida. Slobodne masne kiseline stabilizuju sintezu apoB, glavnog lipoproteina male gustine, tako da raste sinteza i nivo VLDL (lipoproteina veoma male gustine). Dolazi i do oblaganja HDL sa trigliceridima, što olakšava brzu degradaciju i gubitak HDL iz cirkulacije.

Aerobni trening

Dobro je poznato da aerobni trening rezultuje porastom aktivnosti insulina u skeletnim mišićima. Brojne studije potvrdile su da aerobno vežbanje pojačava insulinsku senzitivnost od 25-50%, u zavisnosti od godina i posmatranih grupa.^{25,26} Mikines i sar.²⁷ su pokazali da utrenirane osobe pokazuju veću insulinsku senzitivnost od osoba koje ne treniraju. Taj efekat je trajao do 48h posle treninga. S druge strane, pokazano je i da prekid redovnog vežbanja dovodi do smanjenja insulinske senzitivnosti.^{28,29,30}

Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija je glavni korak na putu između faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i razvoja ateroskleroze. Endotelne ćelije čine unutrašnju površinu krvnih sudova i imaju značajnu kako protektivnu, tako i biološku ulogu. Endotelne ćelije pod dejstvom stimulusa proizvode vazoaktivne supstance, kao što su NO, prostaglandini i endotelini. Zdrav endotel modulira odgovor glatkih mišićnih ćelija, koje učestvuju u nastanku aterogenog plaka. Endotelna disfunkcija podrazumeva nemogućnost endotela da obavi svoju fiziološku ulogu zaštite. To se dešava u slučajevima oštećenja ili gubitka endotelne ćelije. Čest uzrok endotelne disfunkcije je redukcija bioaktivnosti NO. Postoji nekoliko mehanizama nastanka endotelne disfunkcije. Jedan od najznačajnijih je redukcija eNOS fosforilacije i rapidna reakcija NO sa superoksidom i nastanak peroksinitridnog anjona.^{31,32,33}

ZAKLJUČAK

Brojne studije su pokazale da je MetS nezavisni faktor rizika za koronarnu bolest, kardiovaskularne bolesti, DM2 i pojavu šloga. IR, pridružena hiperinsulinemija i hiperglikemija i adipokini takođe mogu dovesti do vaskularne endotelne disfunkcije, abnormalnog profila lipida, hipertenzije i inflamatornih procesa na krvnim sudovima, što ubrzava razvoj aterosklerotične kardiovaskularne bolesti. Takođe, je pokazano da je relativni rizik za koronarnu bolest i smrt 1,78 puta veća kod osoba sa MetS nego kod zdravih muških individua; kod žena je taj rizik 2,63 puta veći.

LITERATURA

1. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008; 61: 697-706.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
3. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
4. Foster DW. Insulin resistance-a secret killer? *N Engl J Med* 1989; 320: 733-4.
5. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, 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* 2004; 109: 433-8.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066- 72.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
8. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
9. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. Brussels: International Diabetes Federation, 2006. (<https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>)

10. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
11. 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: 2735–52.
12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403–14.
13. D'Aiuto FSW, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3989–94.
14. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: How well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27: 1011–2.
15. Schmitz-Peiffer C. Protein kinase C and lipid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 146–57.
16. Turban S, Hajduch E. Protein kinase C isoforms: Mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. *FEBS letters* 2011; 585: 269–74.
17. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, et al. Use of salalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 36–43.
18. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 241–50.
19. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94: 206–18.
20. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: s64–s73.
21. Qi L, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: Associations in two prospective cohorts and systematic review in 26,944 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3618–25.
22. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 31–56.
23. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 277–86.
24. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813–22.
25. Houmard JA, Shinebarger MH, Dolan PL, et al. Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am J Physiol* 1993; 264: E896–901.
26. Dela F, Mikines KJ, von Linstow M, Secher NH, Galbo H. Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *Am J Physiol* 1992; 263: E1134–43.
27. Mikines KJ. The influence of physical activity and inactivity on insulin action and secretion in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1992; 609: 1–43.
28. Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, Nagasawa J, Ohsawa I, Sato Y. Effects of training and training cessation on insulin action. *Int J Sports Med* 1991; 12: 484–6.
29. Ostergard T, Andersen JL, Nyholm B, et al. Impact of exercise training on insulin sensitivity, physical fitness, and muscle oxidative capacity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E998–1005.
30. King DS, Dalsky GP, Clutter WE, et al. Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1942–6.
31. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888–904.
32. Huang PL. Unraveling the links between diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 1129–31.
33. Atochin DN, Wang A, Liu VW, et al. The phosphorylation state of eNOS modulates vascular reactivity and outcome of cerebral ischemia in vivo. *J Clin Invest* 2007; 117: 1961–7.