

Metaboolne sündroom – olemus ja patogeneetiline tähendus

Väino Sinisalu – TÜ Kliinikumi närvikliinik

metaboolne sündroom, abdominaalne rasvumine, düslipideemia, insuliiniresistentsus

Metaboolse sündroomina mõistetakse Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni 2005. a konsensusliku otsuse alusel abdominaalset rasvumist, kui sellele lisanduvad veel 2 kriteeriumi, mis viitavad arteriaalsele hüpertensioonile või (ja) lipiidide ning suhkru ainevahetuse häirele. Inimestel, kel esineb metaboolne sündroom, on suurenenud risk haigestuda diabeeti ning kardiovaskulaarsetesse haigustesse. Abdominaalne rasvumine on kergesti ära tuntav, mõõtes vöö ümbermõõtu.

Mitmesugust tüüpi kõrvalekaldeid organismi normaalsest elutegevusest, mis suurendavad südame-veresoonkonnahaigustesse ja 2. tüüpi diabeeti haigestumise riski, käsitletakse tänapäeval metaboolse sündroomina. Esimesena võttis metaboolse sündroomi mõiste kasutusele Kylin 1923. a, juhtides tähelepanu arteriaalse hüpertensiooni, hüperglükeemia ja hüperurikeemia omavahelistele seostele südame-veresoonkonnahaiguste patogeneesis. Nüüdseks on lisandunud palju uusi andmeid metaboolse sündroomi olemusest ja tähendusest (1). On selge, et sündroomi ja selle komponentide patogenees on kompleksne, sealjuures on selle peamised põhjuslikud tegurid abdominaalne rasvumine ja insuliiniresistentsus.

Rahvusvahelise Diabeediföderatsiooni (IDF) 2005. a koosolekul täpsustati ja lihtsustati

metaboolse sündroomi määratlust selliselt, et see oleks käepärane kasutamiseks igapäevases kliinilises praktikas (vt tabel 1).

Metaboolset sündroomi saab diagnoosida juhul, kui lisaks eeltingimusele esineb vähemalt 2 täiendavat kriteeriumi. IDF-i soovitude kohaselt on abdominaalse rasvumise põhikriteeriumiks vööümbermõõdu suurenemine. Normaalne vööümbermõõt on erinev meestel ja naistel, samuti erinevates etnilistes gruppides (vt tabel 2).

Viimastel aastatel on abdominaalne rasvumine mõnel maal võtnud epideemia mõõtmed, kuid see on probleemiks kõigis maailma riikides. Abdominaalne rasvumine on suurenenud vööümbermõõdu järgi hinnates suureks terviseprobleemiks USA-s, kus see esineb 46%-l rahvastikust (3). See on oluliseks probleemiks ka Euroopa maades, näiteks

Tabel 1. IDF – metaboolse sündroomi määratlus (2)

Eeltingimus	Abdominaalne rasvumine
Täiendavad kriteeriumid	Plasma triglütseriidid >1,70 mmol/l või ravi vere lipiidide sisalduse korrigeerimiseks. HDL kolesterool <1,03 mmol/l meestel; <1,29 mmol/l naistel või ravi vere lipiidide sisalduse korrigeerimiseks. Süstoolne vererõhk ≥130 mm Hg või diastoolne vererõhk ≥85 mm Hg või varem diagnoositud hüpertensiooni ravi. Plasma glükoosiväärtus tühja kõhu korral ≥5,6 mmol/l või varem diagnoositud 2. tüüpi diabeet.

Tabel 2. IDFi suurenenud vööümberrõõdu kriteeriumid erinevates geograafilistes piirkondades ja erinevates etnilistes gruppides (2)

Piirkond / etniline grupp	Vööümberrõõdu, cm	
	mehed	naised
Euroopa	≥94	≥80
Lõuna-Aasia	≥90	≥80
Hiiina	≥90	≥80
Jaapan	≥85	≥90
Kesk- ja Lõuna-Ameerika põliselanikud	≥90	≥80
Aafrika põliselanikud	≥94	≥80
Lõuna-Ida põliselanikud	≥94	≥80

Hispaanias ja Itaalias on see levinud 30%-l rahvastikust (2, 3). Abdominaalne rasvumine esineb sagedamini naistel, kõige sagedamini 50.–60. eluaastates inimestel, samuti esineb see sagedamini suitsetajatel ja halvemas sotsiaal-majanduslikus seisundis inimestel (3–5). On leitud ka rassilisi iseärasusi: USAs on täheldatud abdominaalset rasvumist sagedamini valgetel ja Lõuna-Ameerika päritolu inimestel, harvemini Aafrika päritolu etnilistes gruppides. Uuringud USA elanikel näitasid ilmekalt, et viimastel aastatel on abdominaalse rasvumisega inimeste hulk kasvanud. Rahvastiku-uuringud aastatel 1988–1994 ja 1999–2000 tõid ilmsiks, et abdominaalse rasvumisega inimeste hulk oli aastatel 1999–2000 eelneva perioodiga võrreldes kasvanud 28% meeste ja 18% naiste hulgas (3). Samasugune suundumus on ka Lääne-Euroopa riikides (6, 7). Suurenenud vööümberrõõduks neis uuringutes peeti ≥102 cm meestel ja >88 cm naistel (Saksamaal >103 cm meestel ja >92 cm naistel).

Mitmetes populatsiooniuuringutes on näidatud ilmne lineaarne seos suurenenud vööümberrõõdu ja koronaarhaiguse ning müokardiinfarkti haigestumise vahel (8, 9). Abdominaalne rasvumine raskendab südame-veresoonkonna haiguste kulgu ja suurendab suuremuse nendes haigustes.

Esinduslik INTERHEART uuring, kus uuriti mitmesuguste riskitegurite osatähtsust 12 461 müokardiinfarktiga haigel ja 14 637 kontrollgruppiisikul 52 maal näitas, et abdominaalne rasvumine on sõltumatu müokardiinfarkti (MI) riskitegur vaatamata eale, soole ja geograafilisele paikkonnale (10). Suurenenud kehamassi indeks oli selle uuringu alusel tunduvalt vähem oluline MI riskitegur.

Rasvkoe patofüsioloogia

Rasvkude võib paikneda nahaalusi või intraabdominaalselt (vistseraalselt). Rasvarakkude paiknemisel on erinev mõju ainevahetusele. Sümpaatilise närvisüsteemi aktiveerumisel suureneb vistseraalsetes rasvarakkudes (adipotsüütides) triglütseriidide omastamine ja lipolüütiline aktiivsus tunduvalt enam võrreldes nahaaluste adipotsüütidega (11, 12). Vistseraalsed adipotsüüdid on tunduvalt resistentsemad insuliinist indutseeritud antilipolüüsi suhtes. Samuti on adipokiinide tootmine oluliselt suurem vistseraalsetes adipotsüütides. Adipokiinid, nende hulgas interleukiin-6 (IL-6) ja plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 (PAI-1) mõjutavad oluliselt glükoosi ja lipiidide metabolismi, samuti aktiveerivad veresoonte endoteeli rakke, põhjustades monotsüütide sisenemise rasvkoesse, vallandades põletikulise reaktsiooni (13).

Abdominaalse rasvumisega isikutel esineb sagedamini 2. tüüpi diabeeti ja kardiovaskulaarseid haigusi. Nende haigusseisundite patogeneesis on olulisel kohal adipokiinid ja vabad rasvhapped (FFA – *free fatty acids*). Uuringutes on näidatud, et mitmete adipokiinide, näiteks IL-6 sisaldus veres on suurem ülekaalulistel inimestel. Kuna IL-6 omab olulist rolli ka põletikulise reaktsiooni kujunemisel, peetakse põletikku oluliseks teguriks diabeedi ja ateroskleroosi väljakujunemisel. Lipolüüs adipotsüütides põhjustab FFA vabanemise triglütseriididest. On näidatud, et vistseraalse rasvumisega isikutel on FFA sisaldus portaalveenis suur (15). Vabad rasvhapped põhjustavad glükoosi tootmise suurendamist maksas ja hüperinsulineemiat, sest nad pärssivad insuliini toimet seda sidudes. Lisaks sellele mõjutavad vabad rasvhapped maksa lipii-

dide ainevahetust, suurendades LDL-kolesterooli produktsiooni ning pärssides HDL-kolesterooli (16) moodustamist.

FFA hulga suuremine soodustab düslipideemia ning insuliiniresistentsuse kujunemist ning on seega oluline riskitegur, mis põhjustab nii 2. tüüpi diabeedi kui ka isheemiliste kardiovaskulaarsete tüsistuste arengut abdominaalse rasvumise korral. Võrreldes nahaaluse rasvkoega produtseerivad vistseraalsed adipotsüüdid oluliselt enam tuntud põletikumarkereid: tuumori nekroosifaktor α (TNF α) ja IL-6. Neid peetakse olulisteks teguriteks 2. tüüpi diabeedi patogeneesis (17).

Adipotsüüdid produtseerivad samuti adiponektiini. Võrreldes teiste adipokiinidega on 2. tüüpi diabeediga ja kardiovaskulaarsete haigustega inimestel adiponektiini tase organismis madalam. Adiponektiinile omistatakse antiaterogeenseid omadusi, kuna nad vähendavad molekulide adhesiooni veresoonte endoteelis ning silelihasrakkude proliferatsiooni (18). Aponektiin soodustab FFA oksüdatsiooni ning suurendab maksa- ja lihaskude insuliinitundlikkust, vähendades seega glükoosi produktsiooni maksas ja suurendades lihaste glükoositarbimist (19).

Paljudes kliinilistes uuringutes on näidatud abdominaalse rasvumise seost väljakujunenud düslipideemia ja insuliiniresistentsusega. Need häired korreleeruvad selgelt intraabdominaalse rasvumise väljendusastmega (20).

Metaboolse sündroomi ravivõimalused

1. Elustiili muutmine

USAs algatatud diabeedi ennetusprogrammi raames uuriti 2 erineva elustiili muutmise programmi efektiivsust (21). Uuritavad randomiseeriti kahte rühma:

- vaatlusalused, kellele anti üldtunnustatud soovitusi tervislikuks eluviisiks nii arstivisiidil kui ka kirjalike materjalidena. Soovitused käsitlesid dieeti, suitsetamisest loobumist ja füüsilise aktiivsuse suurendamist;
- vaatlusalused, kel seati eesmärgiks vähendada 3 aasta jooksul kehakaalu 7% võrra kalorivaese ja vähe rasva sisaldava dieedi ning täpselt reguleeritud füüsilise koormuse abil (intensiivse programmi

grupp). Neil soovitati nädalas vähemalt 150 minuti vältel teha füüsilisi harjutusi, neile anti 16 tunni vältel konkreetseid dieedisoovitusi ja nad olid kord kuus kontaktis oma juhendajaga.

Erinevate gruppide võrdluses ilmnis, et intensiivse programmi grupis vähenes vaatlusperioodi vältel diabeedi risk 58% võrra, samuti vähenesid oluliselt teised kardiometaboolse riski näitajad. Vaatlusaluste kehakaal vähenes perioodi lõpuks keskmiselt 5% (21). Analoogsed tulemused saadi ka Soome diabeediennetuse uuringus (22, 23).

2. Farmakoteraapia

Metaboolse sündroomi erinevaid komponente on võimalik tõhusalt mõjutada ka ravimitega. Düslipideemia korrigeerimiseks kasutatakse edukalt statiine, statiinraviga on võimalik oluliselt langetada LDL-kolesterooli väärtusi. Siiski on uuringutes näidatud, et see LDL-kolesterooli keskmine langus kuni 2,1 mmol/l vähendas vaatlusaluste hulgas koronaaratakkide riski vaid 37% (24). Arteriaalse hüpertensiooni tõhus ravi vähendab paljude uuringute alusel südameinfarkti ja teiste trombooliliste tüsistuste esinemissagedust. Hea glükeemiline kontroll 2. tüüpi diabeedi haigetel on kõigile arusaadavalt tõhus metaboolse sündroomi ravi komponent. Siiski on seni kasutusel olevad metaboolse sündroomi medikamentoosse ravi võimalused piiratud ega anna alati loodetud efekti.

Jätkuvad uute ravivõimaluste otsingud. Põhimõtteliselt uut tüüpi ravimid – endokannabinoidretseptori 1. tüüpi blokaatorid (rimonabant) võivad avada uued võimalused metaboolse sündroomi raviks.

Mida teavad arstid ja tavainimesed abdominaalsest rasvumisest?

Maailma südameföderatsioon (*World Heart Federation*) korraldas uuringu "The Shape of the Nations" eesmärgiga selgitada, kui oluliseks tervise riskiteguriks peavad abdominaalset rasvumist arstid ja tavainimesed. Uuring korraldati 27 riigis üle maailma. Igal pool küsitleti 400 tervet inimest, 100 inimest, kes hinnati südamehaiguste riskirühma kuuluvaks, ja 100 üldpraktiseerivat arsti.

Tulemused olid järgmised (1):

- umbes 39% perearsti külastanud patsientidest olid ülekaalulised või rasvunud. Põhja-Ameerikas oli nende arv veelgi suurem – 49% patsientidest;
- ligi kaks kolmandikku (58%) arstidest pidas abdominaalset rasvumist südame-veresoonkonna haiguste riskiteguriks;
- 42% rahvastikust oli teadlik südame-veresoonkonna haiguste suurenemist riskist abdominaalse rasvumise korral;
- vöö ümbermõõdu suurenemist abdominaalse rasvumise näitajana tunnistasid vaid vähesed inimesed – ainult 17% küsitletutest pidas vajalikuks selle kui tervise seisundi näitaja mõõtmist;

- peaaegu pooled (52%) küsitletud arstid tunnistasid, et nad pole kunagi mõõtnud oma patsientide vöö ümbermõõtu;
- enam kui pooled (59%) südamehaiguse riskirühma inimestest väitsid, et arstid pole neid informeerinud abdominaalse rasvumise tähendusest südamehaiguse riskitegurina;
- ligi pooled arstidest (58%) mõistavad, et abdominaalne rasvumine on olulisem südamehaiguse riskitegur võrreldes nn üldise rasvumise või ülekaalulisusega.

Piltlikult võib selle uuringu põhjal väita, et mõõdulint on sageli palju informatiivsem kardiovaskulaarse haiguse või selle ohu hindamise instrument kui stetoskoop!

Kirjandus

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation;2005.
3. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003;11:1223-31.
4. Alvarez Leon EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. [Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2003;120:172-4.
5. OECI. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 3):49-92.
6. Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. [Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:154-8.
7. Liese AD, Doring A, Hense HW, Keil U. Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg, Germany. *Eur J Nutr* 2001;40:282-8.
8. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
9. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;110:2781-5.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
11. Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41:1242-8.
12. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
13. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53:1285-92.
14. Barzilai J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol* 2003;2:85-94.
15. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
16. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E863-E873.
17. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-23.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
19. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963-74.
20. Banerji MA, Faridi N, Atluri R, et al. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:137-44.
21. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

22. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343–50.
23. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230–6.
24. Owen OG. The collaborative atorvastatin diabetes study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2005;59: 121–3.
25. World Heart Federation: Call to Action. Last accessed 1st February 2005. Available from: <http://www.worldheart.org/call-to-action-myths-facts.php>

Summary

Metabolic syndrome – the nature and pathogenesis

Metabolic syndrome consists of several modifiable risk factors that may predispose people to type 2 diabetes and cardiovascular diseases. These abnormalities can, individually or in combination, increase the risk of diabetes and cardiovascular disorders.

In 2005, the International Diabetes Federation (IDF) proposed a unified definition of the metabolic syndrome, convenient to use in clinical practice.

According to this definition, abdominal obesity (increased waist circumference) is a prerequisite for the diagnosis. Additional criteria of metabolic syndrome include plasma triglyceride level > 1.7 mmol/l, lowered plasma HDL-cholesterol level < 1.03 mmol/l, increased blood pressure (systolic \geq 130 mm Hg, diastolic \geq 85 mm Hg) and increased fasting plasma glucose level \geq 5.6 mmol/l.

The diagnosis of metabolic syndrome is based on the coexistence of abdominal obesity with at least two additional criteria. Intraabdominal obesity plays a critical role in the development of a wide range of cardiometabolic risk factors. Visceral adipocytes, compared with subcutaneous fat cells, are active endocrine cells secreting several peptides actively involved in lipid and glucose metabolism. In response to signals from the sympathetic nervous system, visceral adipocytes secrete a larger amount of adipokines, including interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1, which lead to intensive lipolysis of adipose cells and production of free

fatty acids (FFA). In the liver, FFA inhibit insulin binding and degradation, which leads to the increased hepatic glucose production and hyperinsulinaemia. The FFA also affect hepatic lipid metabolism, stimulating production of triglycerides and LDL-cholesterol and reduction of HDL-cholesterol synthesis in the liver.

As metabolic syndrome is a growing problem, numerous agents have been developed to treat its individual components. If the condition involves more than a cluster of risk factors it would benefit from a comprehensive approach to treatment incorporating lifestyle changes and pharmacotherapy directed at the cause of the disease.

The Shape of Nations survey, conducted recently by the World Heart Federation and involving 16, 475 participants from 27 countries, summarized: on average 39 per cent of all persons visiting a primary care physician worldwide are overweight or obese. In North America this figure reaches 49%. Abdominal fat is recognized by 58% of physicians worldwide as a significant risk factor for heart disease.

However, only a minority of patients are aware of increased waist size placing them at high risk of cardiovascular disease and only an average of 17% can expect to be measured by their physician.

These findings demonstrate the need for education and action to safeguard the health of patients worldwide.

eestiart@eestiart.ee