

## Metabolički sindrom - povijesne napomene

### *The Metabolic Syndrome - Historical Notice*

**Velimir Božikov**

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica "Dubrava"

10040 Zagreb, Avenija G. Šuška 6

**Sažetak** Godine 1988. Reaven je opisao ulogu inzulinske rezistencije i hiperinzulinizma i nazvao je "sindrom X" po kojem se široko prepoznaje. Suvremena definicija metabolički sindrom označava kao skupinu metaboličkih poremećaja povezanih sa stanjem inzulinske rezistencije koji su često povezani s visokim rizikom od fenotipa prekomjerne težine i pretilosti. Metabolički sindrom je danas najvažniji izvor novih dijabetičnih bolesnika, a isto tako najveći uzrok koronarne bolesti.

**Ključne riječi:** inzulinska rezistencija, sindrom X, metabolički sindrom, tip 2 dijabetesa, koronarna bolest

**Summary** In 1988, G. Reaven described the role of insulin resistance and hyperinsulinism and gave it the name by which it has become widely recognised, "Syndrome X". A contemporary definition of Metabolic Syndrome refers to a cluster of metabolic disorders related to insulin resistance, a state that is often associated with a high-risk overweight/obesity phenotype. Today, metabolic syndrome is the most important source of new diabetic cases, as well as the major cause of coronary heart disease.

**Key words:** insulin resistance, syndrome X, metabolic syndrome, type 2 diabetes, coronary heart disease

Prvo zapažanje o postojanju inzulinske rezistencije može se indirektno naslutiti u disertaciji Lancerauxa i Lapiettea "Thin diabetes and fat diabetes" iz 1879. godine. Prvi rad o koncepciji osjetljivosti i rezistenciji inzulina objavio je Himsworth u Lancetu 1936. godine i upotrijebio termin "inzulin-osjetljivi" i "inzulin-neosjetljivi" dijabetes. U proljeće 1939. godine Himsworth je u Kraljevskome liječničkom koledžu održao *Goulstonion Lectures* "Mehanizam šećerne bolesti" i publicirao u Lancetu (1-5) te iznio vrlo zapažen pregled patofiziologije šećerne bolesti. Zaključio je da je dijabetes bolest u kojoj je bitan poremećaj da tkiva ne mogu iskoristiti glukozu. Visoka vrijednost šećera je kontrolirani i kompenzacijski fenomen, objekt kojim se olakšava utilizacija glukoze u tkivima. Himsworth vjeruje da se svi slučajevi humanog dijabetesa mogu objasniti deficijencijom inzulina i da stanje dijabetesa može biti posljedica insuficijentnog djelovanja inzulina jednako kao i zbog manjka inzulina. Zaključio je da se dijabetes može podijeliti u dvije kategorije: prema tome što prevladava - inzulinska osjetljivost ili inzulinska neosjetljivost. Nadalje, razlikuje dva tipa klinički utemeljena i naglašava da inzulini-osjetljivi dijabetes, koji uzrokuje deficit inzulina naginje težoj slici, dok je inzulini-neosjetljivi dijabetes onaj koji ne uzrokuje manjak inzulina, već neosjetljivost inzulina i općenito je manje težak. Himsworth i Kerr publicirali

su 1939. godine u *Clinical Science* (6) izvrstan tekst: *Inzulini-osjetljivi bolesnici od šećerne bolesti su mladi, vitki, imaju normalni krvni tlak i zdrave arterije; bolest je nenadana i teška kod otkrića; lako izaziva ketozu i reagira na blagi višak inzulina hipoglikemijskim napadajem. Inzulini-neosjetljivi dijabetični bolesnici su stariji, debeli, imaju hipertenziju i arteriosklerozu; početak bolesti je podmukao, rijetko imaju ketozu i mogu tolerirati prekomjernu dozu inzulina bez pojave simptoma hipoglikemije.*

Shean i suradnici 1970. godine objavljuju da je rezistencija na razmještanje glukoze usmjereno inzulinom karakteristična za bolesnike s "kemijskim dijabetesom" (7), stupnjem poremećaja tolerancije glukoze aktualno klasificirane kao poremećaj tolerancije glukoze (IGT). Stupanj hiperglikemije u bolesnika s IGT-om je relativno umjeren i svaka osoba luči dovoljno inzulina za održavanje dnevne koncentracije glukoze, no teško ih je razlikovati od zdravih osoba (8). Tip 2 dijabetesa nastaje kada te osobe nisu više sposobne održavati stupanj hiperinzulinemije potreban da nadvlada njihovu inzulinsku rezistenciju. S druge strane, sposobnost inzulini-rezistentnih osoba da spriječe dekompenzaciju tolerancije glukoze lučenjem velike količine inzulina nije bez svoje cijene, i već manji stupanj netolerancije glukoze pokazao se čimbenikom rizika od srčanožilnih bolesti (9).

Odavno je uočen porast srčanožilnih bolesti u tipu 2 šećerne bolesti i smatraju se komplikacijama dijabetesa. Jarrett 1984. godine sugerira da to nije slučaj, već da je realnost da u istoj osobi koegzistiraju dva rizika: srčanožilne bolesti i tip 2 šećerne bolesti, a tomu prethodi neregulirana glikemija. Kao potencijalnu mogućnost objašnjenja Jarrett je naglasio povezanost razine glukoze u krvi i znanih čimbenika rizika od razvoja srčanožilne bolesti kao što je npr. krvni tlak. Rad je objavljen pod intrigantnim naslovom "Tip 2 dijabetesa (inzulin-neovisni) i koronarna srčana bolest: kokoš, jaje ili ni jedno ni drugo" (10). Reaven (11) 1988. godine definira "sindrom X" (da bi se razlikovao od srčanog "sindroma X") koji uključuje više varijabli uključujući i inzulinsku rezistenciju (slika 1). Reaven i Laws (12) sugeriraju da je inzulinska rezistencija s posljedičnom hiperinzulinemijom temeljni poremećaj i instrument u genezi srčanožilne bolesti i tipa 2 šećerne bolesti. U međuvremenu nastaje konfuzija u literaturi kad autori pokušavaju razlikovati hiperinzulinemiju i inzulinsku neosjetljivost. Nezadovoljni definicijom "sindroma X", neki autori uvode alternativne termine: *metabolički sindrom*, *dismetabolički sindrom*, *srčanožilni dismetabolički sindrom*, *plurimetabolički sindrom*, *sindrom inzulinske rezistencije do grotesknog naziva "smrtonosni kvartet"* itd. U biti svih je davanje osobnih lista varijabli koje su pokazale statistički odnos različitih podudarnosti s inzulinskom rezistencijom/osjetljivošću (tablica 1) (12-14). Suvremena definicija metaboličkog sindroma uključuje niz metaboličkih poremećaja povezanih sa stanjem inzulinske rezistencije koja je često udružena s visokim rizikom od fenotipa prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Budući da takav skup metaboličkih poremećaja povisuje rizik od koronarne bolesti i tipa 2 šećerne bolesti, mnoge skupine stručnjaka za donošenje konsenzusa pokušale su dati preporuke za identifikiranje u kliničkoj praksi bolesnika s aterogenim/dijabetogenim metaboličkim poremećajima. To je dovelo do eksponencijalne proliferacije znanstvenih publikacija, radionica i konferencija o metaboličkom sindromu, koncepcije skupa poremećaja kao što je pretilost, dijabetes, hiperlipoproteinemija, hipertenzija. Inicijalno definiran na panel-raspravi stručnjaka Svjetske zdravstvene organizacije 1998. godine, NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel) kreirao je operacionaliziranu definiciju metaboličkog sindroma: supojavnost triju od navedenih poremećaja (tablica 2) (15).

Zadnjih pet dekada metabolički sindrom dostigao je gotovo epidemijske razmjere u zemljama s prekomjernom prehranom i nedovoljnom tjelesnom aktivnošću stanovništva. Oko 15% populacije dobi 40-75 godina ulazi u skup bolesti "metaboličkog sindroma" (16). Ustanovljeno je da više od 20% odraslih u Sjedinjenim Američkim Državama ima metabolički sindrom s tendencijom porasta i u mlađoj populaciji (17). Recentna istraživanja su pokazala

povezanost metaboličkog sindroma i infarkta miokarda i moždanožilnih incidenata (18-23). Neprijeporno je da inzulinska rezistencija ima glavnu ulogu u razvoju bolesti današnjice i da je važan uzrok koronarne bolesti srca i moždanožilnih incidenata, a vrlo je velika vjerojatnost da će biti i u neposrednoj budućnosti.

Tablica 1. Statistički povezane varijable (npr. monovarijantne analize) s inzulinskom osjetljivošću

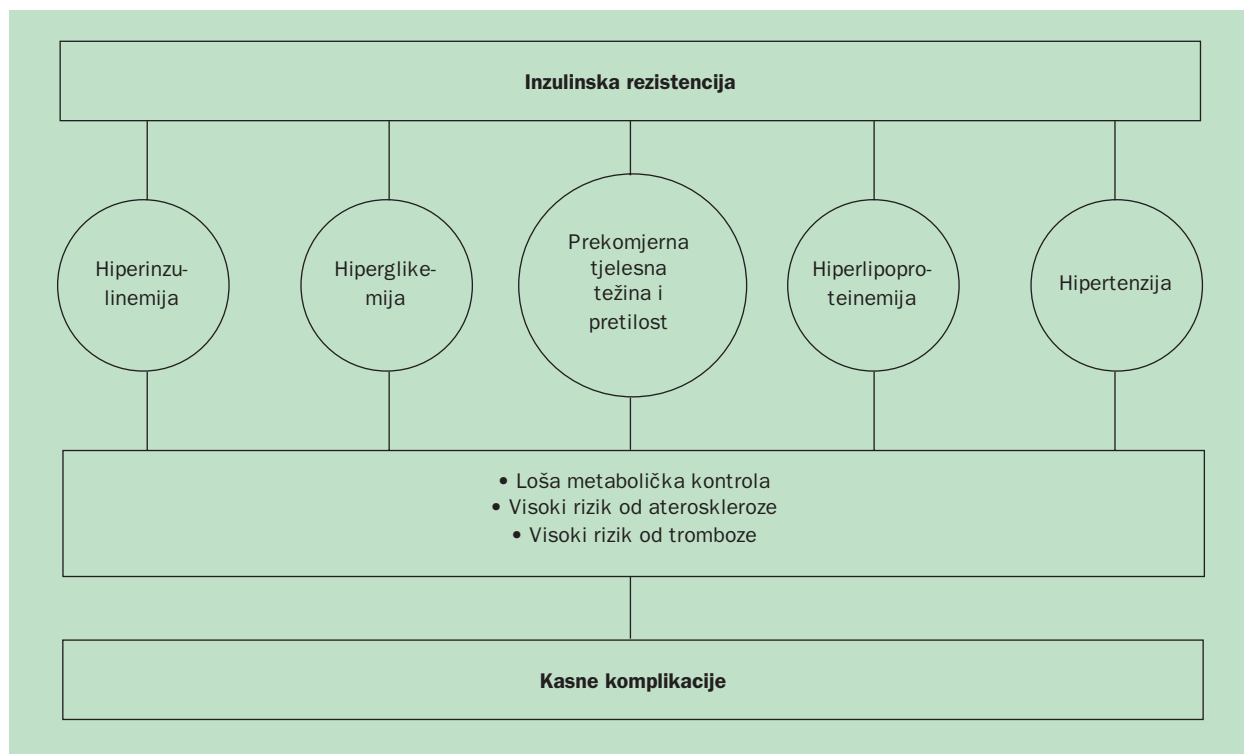
Inzulin natašte (u plazmi)*	Krvni tlak
Trigliceridi natašte (u plazmi)*	Omjer proinzulin / inzulin*
HDL-kolesterol*	Pušenje
ITM*	Izlučivanje albumina u urinu
Središnja distribucija debljine*	Genški čimbenici
Fibrinogen*	Prenatalni čimbenici
Fizička kondicija*	Unos zasićenih masti
Tjelovježba*	Cirkadijalni čimbenici**
Testosteron	Inhibitor aktivatora plazminogena 1
Produženo stanje gladovanja / niskokalorična dijeta*	Unos alkohola
Niska gustoća LDL-a	Nizak unos škroba i vlakana
Vitamin D 25-OH (u serumu)	Hiperuricemija

ITM = indeks tjelesne mase

Kao što je napisano u tekstu, najveći broj studija rabi koncentraciju inzulina natašte kao nadomjesnu mjeru za inzulinsku osjetljivost.

\* Označava u mnogim izvješćima varijablu koja je konzistentna u rezultatima, npr. statistički značajna i povezana s tim.

\*\* Visina inzulina može varirati tijekom 24-satnog ciklusa. Uobičajeno je da pada tijekom dana, ali se ova varijacija gubi s povećanom tjelesnom težinom. Ovu varijaciju istraživači općenito zanemaruju.



Slika 1. Metabolički sindrom

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji metaboličkog sindroma prema SZO-u i ATP III

Komponente	Dijagnostički kriteriji SZO-a (inzulinska rezistencija * + dvoje od sljedećega)	ATP III dijagnostički kriteriji (tri od sljedećega)
Abdominalna i središnja debljina	Omjer struka i bokova: > 0,90 (muškarci); > 0,85 (žene) ili ITM > 30 kg/m <sup>2</sup>	Opseg struka: > 102 cm (40 inča) za muškarce > 88 cm (35 inča) za žene
Hipertrigliceridemija	≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (≥ 1,7 mmol/L)
Nizak HDL-kolesterol	< 35 mg/dL (<0,9 mmol/L) za muškarce < 39 mg/dL (< 1,0 mmol/L) za žene	< 40 mg/dL (< 1,036 mmol/L) za muškarce < 50 mg/dL (< 1,295 mmol/L) za žene
Visoki krvni tlak	≥ 140/90 mmHg ili dokumentirana uporaba antihipertenzivne terapije	≥ 130/85 mmHg ili dokumentirana uporaba antihipertenzivne terapije
Visoka glukoza natašte	Oštećena tolerancija glukoze, oštećena tolerancija glukoze natašte, inzulinska rezistencija ili dijabetes	≥ 110 mg/dL (≥ 6,1 mmol/L) **
Mikroalbuminurija	Omjer urinarnog albumina i kreatinina: 30 mg/g ili albuminurija 20 µg/min	

Legenda:

ATP III = Adult Treatment Panel; Treće izvojeće stručnjaka državnog programa za edukaciju, detekciju, evaluaciju i liječenje povišenog kolesterola u odraslih (NIH publication no 01-3670)

SZO = Svjetska zdravstvena organizacija

ITM = indeks tjelesne mase

HDL = high-density lipoprotein

\* - inzulinska rezistencija je identificirana po tipu 2 šećerne bolesti ili oštećenoj toleranciji glukoze natašte

\*\* - Američka dijabetička udruga nedavno je predložila snižavanje na 100 mg/dL

## Zaključak

Prošlo je više od 60 godina otkada je Himsworth prvi upozorio na sposobnost inzulina da upravlja razmještajem glukoze i da ona varira od osobe do osobe, a da defekti tih vitalnih funkcija mogu uzrokovati razvoj specifičnih bolesti. Himsworthova predviđanja

tijekom godina postala su jasnija i danas gotovo više nema sumnji da inzulinska rezistencija i njezine posljedice izražene u metaboličkom sindromu kojeg je prevalencija dosegla epidemijske razmjere predstavlja glavni javnozdravstveni problem zemalja razvijenog svijeta.

## Literatura

- HIMSWORTH HP. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 127-30.
- HIMSWORTH HP. The mechanism of diabetes mellitus I. *Lancet* 1939; II: 1-6.
- HIMSWORTH HP, The mechanism of diabetes mellitus, II. The control of the blood sugar level. *Lancet* 1939; II:65-68.
- HIMSWORTH HP. The mechanism of diabetes mellitus, II. The control of the blood sugar level (cont). *Lancet* 1939;II: 118-22.
- HIMSWORTH HP. The mechanism of diabetes mellitus and its causes III. Human diabetes mellitus. *Lancet* 1939; II: 171-52.
- HIMSWORTH HP, KERR RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical Science* 1939; 4: 119-52.
- SHEN S-W, REAVEN GM, FARQUHAR JW. Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1970; 49:2151-216.
- REAVEN GM, OLEFSKY J, FARQUHAR JW. Does hyperglycemia or hyperinsulinemia characterize the patient with chemical diabetes? *Lancet* 1972; I: 1247-9.
- ZAVARONI I, DALL'AGLIO E, BONORA E, ALPI O, PASSERI M, REAVEN GM. Evidence that multiple risk factors for coronary artery disease exist in persons with abnormal glucose tolerance. *Am J Med* 1987;83: 609-12.
- JARRETT RJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease: chicken, egg, or neither? *Diabetologia* 1984; 26:99-102 .
- REAVEN GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- JARRETT RJ. Is the metabolic syndrome a relevant entity. *International Diabetes monitor* 1998;10: (3) 3-5.
- GROOP L, ORHO-MELANDER M. The dysmetabolic syndrome. *J Int Med* 2001; 250: 105-20.
- FAGAN TC, DEEDWANIA PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med.* 1998; 105(Suppl 1A) : 77S-82S.
- DEEN D. Metabolic Syndrome: Time for Action. *Am Fam Physician* 2004, 69:2875-82.
- HANEFELD M, KOHLER C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. *Z Ärtzl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(3):183-8.
- FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
- NINOMIYA JK, L'ITALIEN G, CRIQUI MH, WHYTE JL, GAMST A, CHEN RS. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *Circulation* 2004; 109:42-6.
- MCGUIRE DK, RAO SV. Epidemiology of Diabetes mellitus and Cardiovascular Disease. U: Marso SP, (ur.) *The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease.* Remedica Group 2003;1-24.
- SCOTT AR. Coronary heart disease and diabetes. U: Donnelly R, Jonas J. *Vascular Complications of Diabetes Current issues in Pathogenesis and Treatment.* Blackwell 2002;33-2.
- SCOT AR. Diabetes and cardiovascular disease. U: Donnelly R, Jonas J. *Vascular Complications of Diabetes Current issues in Pathogenesis and Treatment.* Blackwell 2002;43-8.
- WILD SH, BYRNE CD. The Global Burden of the Metabolic Syndrome and its Consequences for Diabetes and Cardiovascular Diseases. U: Byrne CD, Wild SH. *The Metabolic Syndrome.* Wiley 2005; 1-41.
- ZIEGLER D. Inflammation, Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome. U: Byrne CD, Wild SH. *The Metabolic Syndrome.* Wiley 2005; 207-238.