

# Υπάρχει μεταβολικό σύνδρομο;

Δημ. Θ. Καραμήτσος  
20ο ετήσιο συνέδριο ΔΕΒΕ

# Λίγη ιστορία

- **Kylin E. 1923**

Υπέρταση, υπεργλυκαιμία, ουρική αρθρίτιδα (συχνή συνύπαρξη)

- **Vague J. 1947**

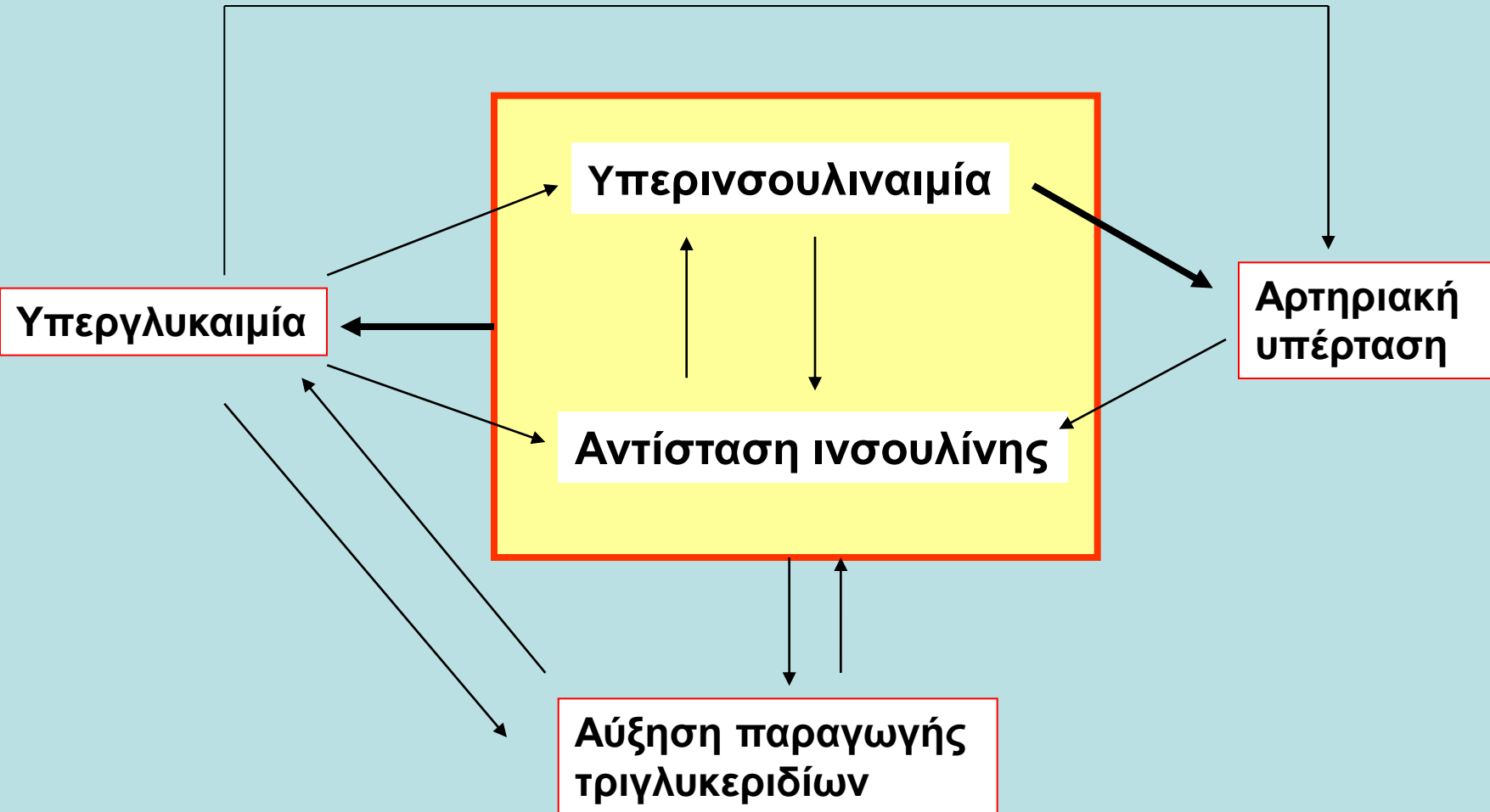
Ανδροειδής και γυναικοειδής παχυσαρκία (waist/hip ratio)

## **Reaven GM. 1988**

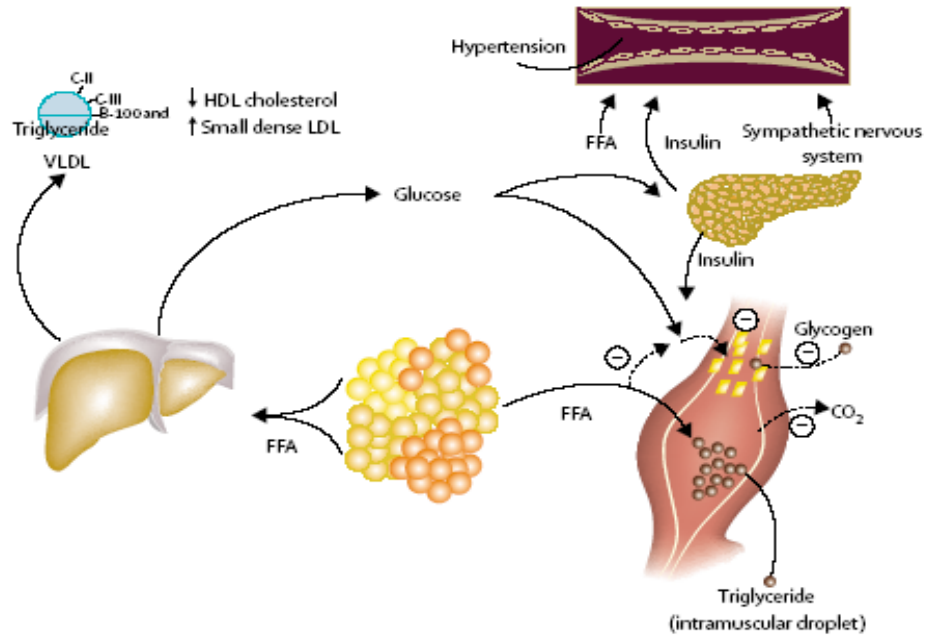
**Σύνδρομο X:** Insulin Resistance and/or Hyperinsulinaemia

- Υπεργλυκαιμία
- Υπέρταση
- Χαμηλή HDL/αυξημένες VLDL (Tg)

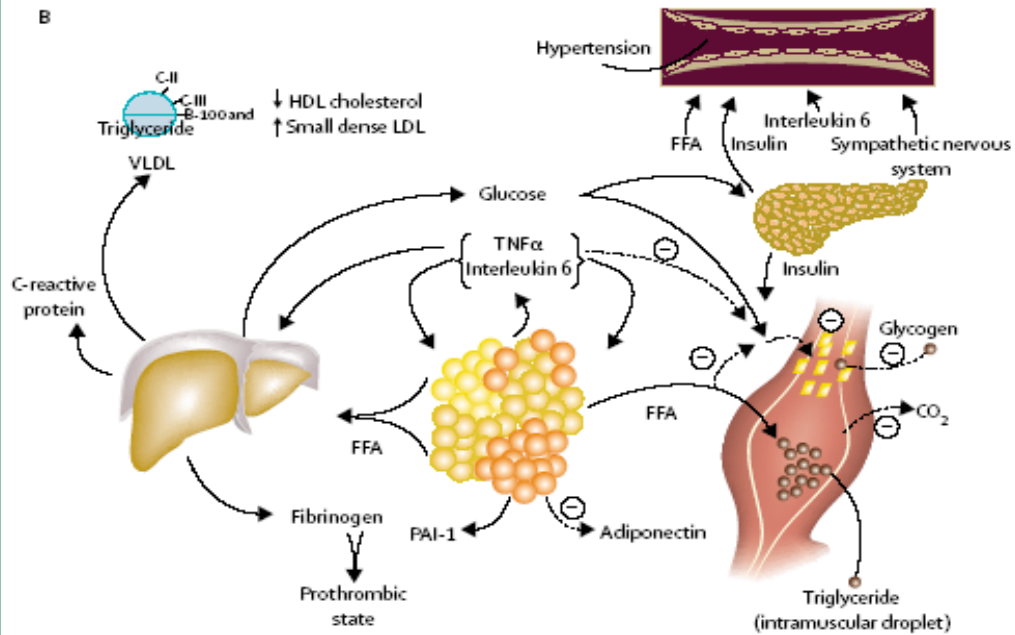
# Αρχική θεωρία Reaven



A



B



# Υπερινσουλιναιμία: μια λάθος παραδοχή!

Ποιος την ορίζει;

Πρέπει να υπολογίζεται σε σχέση με τιμές γλυκόζης;

Με ποιο τρόπο;

Ποιο είναι το όριο;

Χαρακτηρίζει το ΣΔ τύπου 2;

# Ινσουλινογόνος δείκτης

**ΙΝΣ / GLUC**

**όσο μικρότερος ο δείκτης τόσο μικρότερη η έκκριση ινσουλίνης**

**π.χ.**

|            |               |                  |                            |
|------------|---------------|------------------|----------------------------|
| Φυσιολ. Α. | <b>ΙΝΣ=10</b> | <b>GLUC= 100</b> | Δείκτης= $10 / 100= 0,1$   |
| Ασθενής Β. | <b>ΙΝΣ=12</b> | <b>GLUC= 180</b> | Δείκτης= $10 / 100= 0,06$  |
| Ασθενής Γ. | <b>ΙΝΣ=14</b> | <b>GLUC= 280</b> | Δείκτης= $14 / 280= 0,05$  |
| Ασθενής Δ. | <b>ΙΝΣ=10</b> | <b>GLUC= 320</b> | Δείκτης= $14 / 340= 0,032$ |

# Τι σημαίνει ως όρος η ινσουλινοαντίσταση;

Η ινσουλίνη με την ίδια πυκνότητα στο πλάσμα δεν δρα σε έναν οργανισμό όσο σε έναν άλλο.

**ΙΝΣ-ΑΝΤ**  
**με ΣΔ**



**Ανεπαρκής** ινσουλίνη  
για ανάγκες οργανισμού

**ΙΝΣ-ΑΝΤ**  
**χωρίς ΣΔ**



**Επαρκής** έκκριση ΙΝΣ για  
ανάγκες οργανισμού

**Ishikawa M et al.** Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:788

Συγκρίνουν δύο ομάδες

Ομάδα A μέσο βάρος **μείον 14 Kg** από Ομάδα B

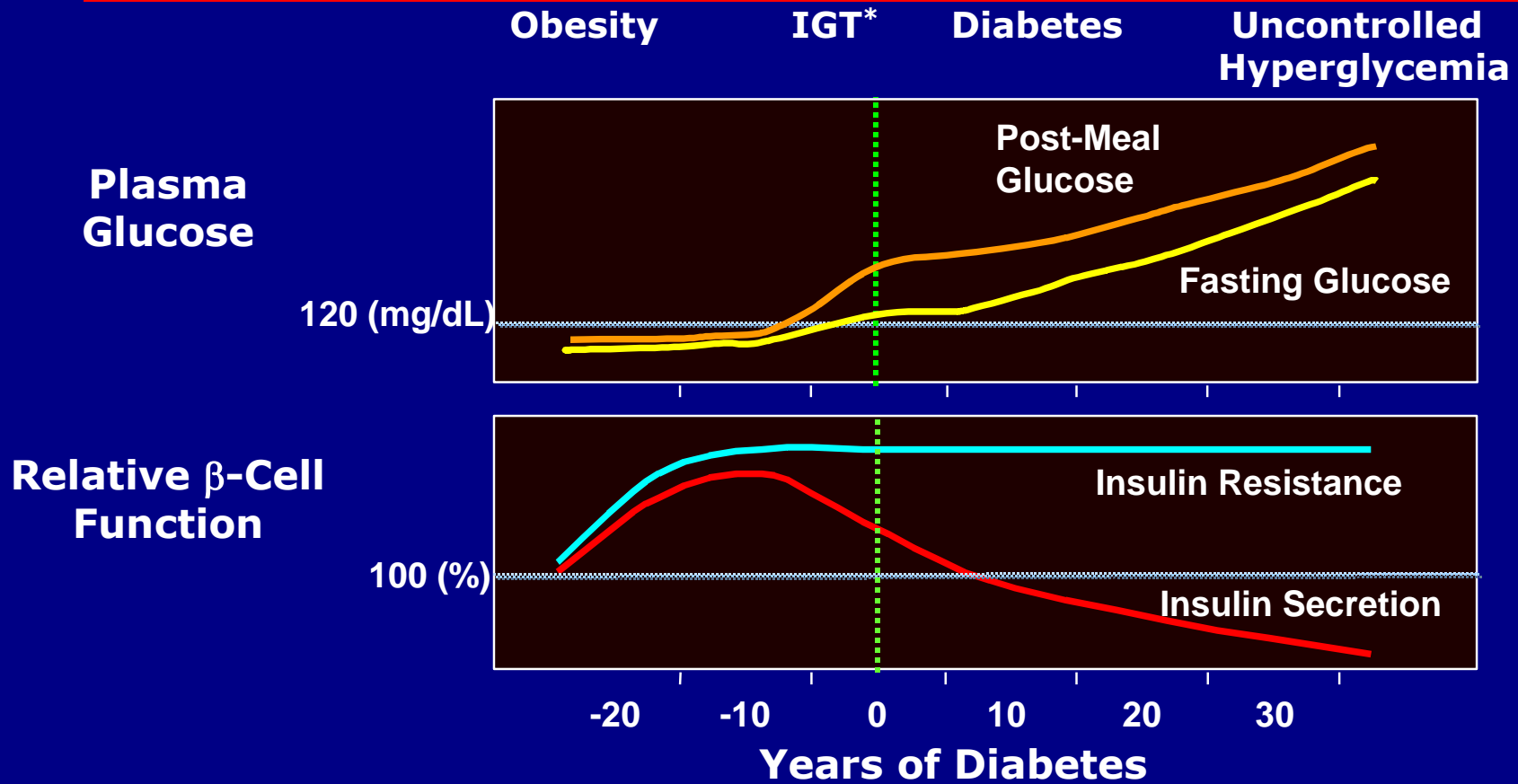
Τα **14 Kg** διαφοράς αντιστοιχούν στο **25%** του βάρους της ομάδας A

Ομάδα A ινσουλίνη **7,1** μU/ml

Ομάδα B ινσουλίνη **8,8** μU/ml



# Natural History of Type 2 Diabetes

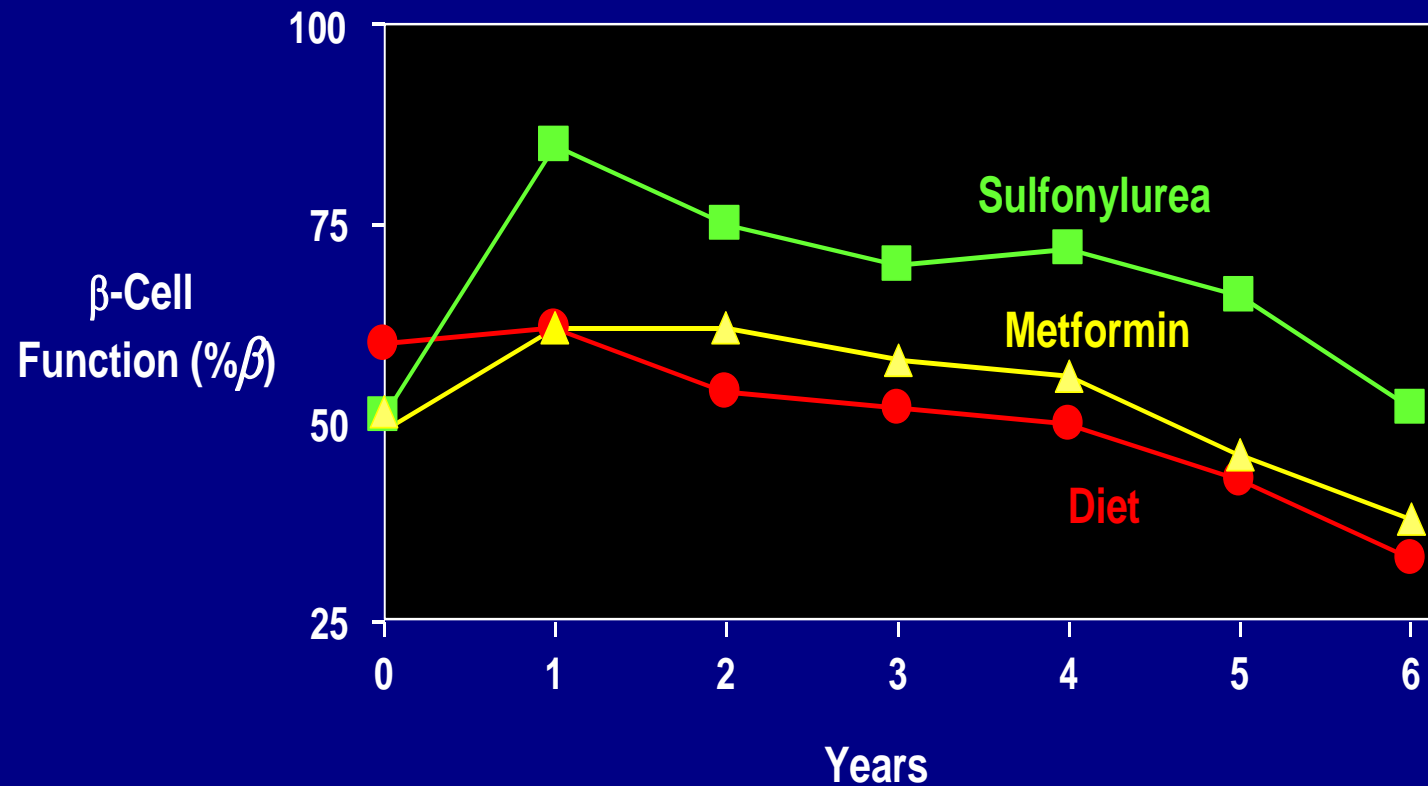


\*IGT = impaired glucose tolerance.

Adapted from International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.

# UKPDS: $\beta$ -Cell Function Over Time

## Obese Subgroup



(UKPDS 47)

*Adler AI et al. Am Heart J 1999;138:S353-S359.*

Έλλειψη συσχέτισης τιμών ινσουλίνης κατά τη διάγνωση  
με τη μετέπειτα ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η **υπεργλυκαιμία** στη διάγνωση του διαβήτη (και **όχι η υπερινσουλιναίμία**)  
σχετίζεται με **αυξημένο κίνδυνο** για ισχαιμική καρδιοπάθεια.

K. Masuo et al.

Weight Gain–Induced Blood Pressure Elevation.

Hypertension. 2000;35:1135.

..weight gain–induced sympathetic overactivity is more tightly linked to weight gain–induced BP elevation than the changes in plasma insulin and leptin that also accompany weight gain.

Αύξηση βάρους



Αύξηση τόνου ΣΝΣ



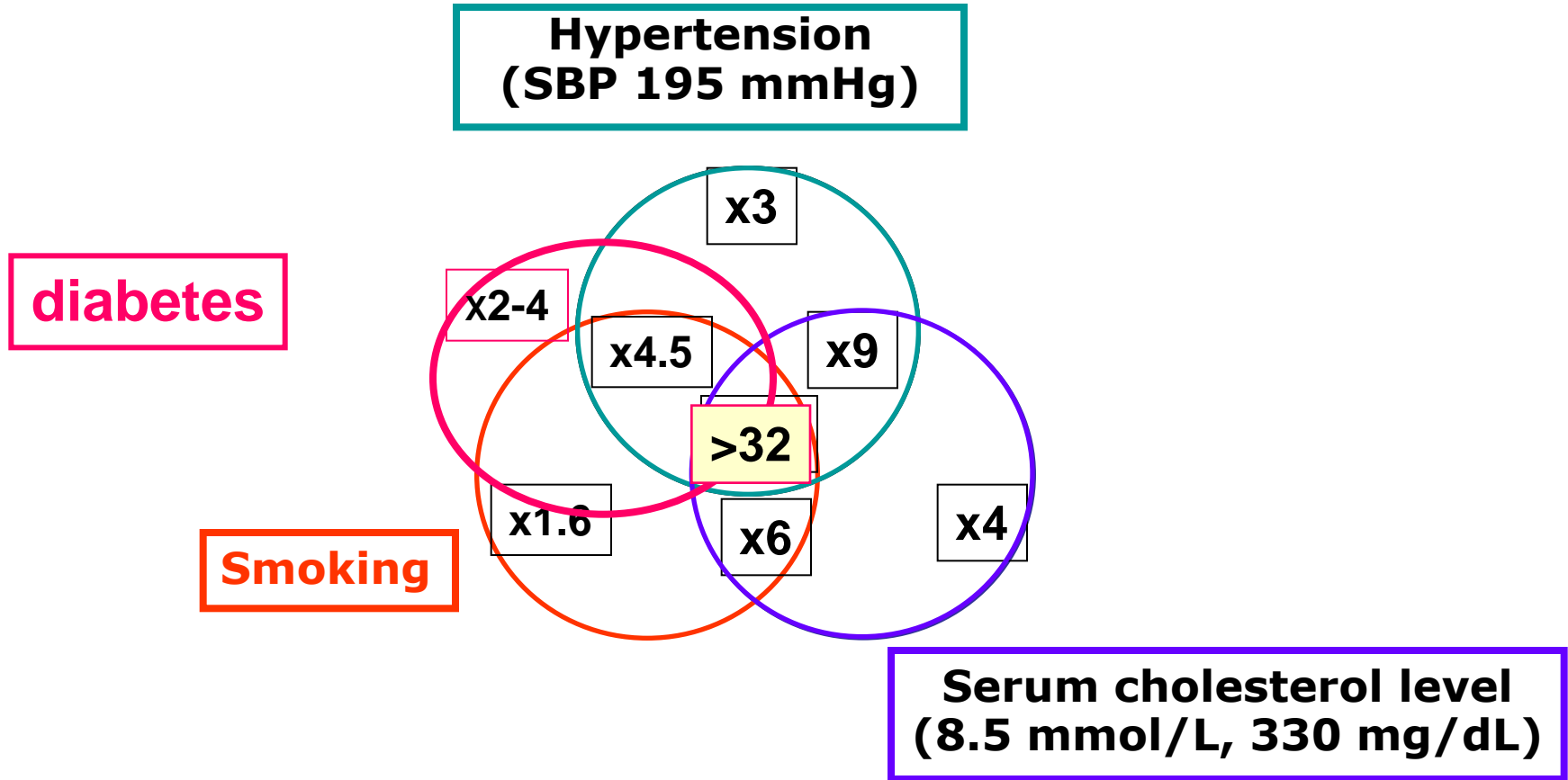
Αύξηση ΑΠ

Ινσουλίνη i.v.



αγγειοδιαστολή

# Levels of Risk Associated with Smoking, Hypertension and Hypercholesterolaemia



# Λοιπά **ερωτήματα** για το μεταβολικό σύνδρομο

Πως ορίζεται η διάγνωση;


Υπάρχει κοινό παθογενετικό υπόστρωμα;

Αν υπάρχει είναι οι τιμές ινσουλίνης ή η ινσουλινοαντίσταση;

Μήπως είναι απλά η παχυσαρκία ή η καθιστική ζωή και το στρες;

Providers **should avoid labelling patients** with the term “**metabolic syndrome,**” as this **might create the impression that the metabolic syndrome denotes a greater risk than its components,** or that it is more serious than other CVD risk factors, or **that the underlying pathophysiology is clear..**

**Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M;**.Diabetes Care.2005 ;28:2289-304.



Πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς  
η διάγνωση ότι έχουν ΜΣ

# Πόσα σύνδρομα γνωρίζετε;

- Alport
- Alstrom
- Άνω κοίλης
- Budd Chiari
- Cushing
- Down
- Dressler
- Sjogren
- Ηπαतिकονεφρικό
- Kartagener
- Korsakof
- Loeffler
- Marfan
- Nelson
- Pancoast
- Reiter
- Και άλλα πολλά


Όλα έχουν:

- σαφείς ορισμούς
- γνωστή αιτιολογία
- αδιαφιλονίκητη διάγνωση



# Μεταβολικό σύνδρομο

- Πολλοί ορισμοί
- Διαφορές στη χρήση των κριτηρίων
- Αμφιβολίες για κοινή παθογένεια
- Αμφιβολίες για σκοπιμότητα διάγνωσης Μ.Σ.
- Υπερβολική δημοσιότητα, συνέδρια, κλπ

|  | WHO                                       | IDF                                 | EGSIR  | NCEP<br>ATP III                            |
|--|---|-------------------------------------|--|--|
| <b>Απαιτούνται<br/>για διάγνωση</b><br> | Σακχ. αυξημ.<br>ή<br>Αντ. Ινσ.<br>και 2/7 | Ανδροειδής<br>Παχυσαρκία<br>και 2/5 | Αντίστ. Ινσουλ.<br>(25% υψηλ. τιμές )<br>και 2/5 | Τουλάχιστον<br>να υφίστανται<br>3 κριτήρια |
| Κεντρική Παχυσαρκία  | W/h σχέση<br>>0,9 M >0,85 F               | Περιφέρεια cm<br>>94 M<br>>80 F     | Περιφέρεια cm<br>>94 M<br>>80 F                  | Περιφέρεια cm<br>> <b>102 M</b><br>>88 F   |
| Σάκχαρο αίματος  | Σακχ. ↑ any                               | Σακχ.>100mg/dl                      | Σακχ.> <b>110</b> mg/dl                          | Σακχ.>100mg/dl                             |
| Αρτηριακή πίεση  | > <b>140</b> mmHg<br>>90 mmHg             | >130mmHg<br>>85 mmHg                | > <b>140</b> mmHg<br>>90 mmHg                    | >130mmHg<br>>85 mmHg                       |
| Τριγλυκερίδια  | >150mg/dl                                 | >150mg/dl                           | > <b>177</b> mg/dl                               | >150mg/dl                                  |
| HDL  | <36 mg/dl M<br><38,6mg/dl F               | <40 mg/dl M<br><50 mg/dl F          | <38,1mg/dl                                       | <40mg/dl M<br><50mg/dl F                   |
| Αντίσταση<br>στην ινσουλίνη  | <b>Ναι</b>                                | Δεν αναφέρεται                      | <b>Ναι</b>                                       | Δεν αναφέρεται                             |
| Μικροαλβουμινουρία   | Ναι σχέση<br><b>Alb/creat&gt;30</b>       | -                                   | -  | -  |
| <b>ΕΤΟΣ</b>  | 1999                                      | 2005                                | 1999   | 2001                                       |

# Ποικιλία ορισμών και κριτηρίων

**WHO Κριτήρια: 11** πιθανοί διαγνωστικοί συνδυασμοί

**IDF Κριτήρια** >>

**EGSIR Κριτήρια** >>

**ATP III Κριτήρια: 16** πιθανοί συνδυασμοί

## Λοιπά ερωτήματα για τα κριτήρια

Περίμετρος μέσης 94 ή 102 cm. Γιατί όχι 100 ή 104 cm;

Αρτηριακή πίεση 130 mmHg. Γιατί όχι 135 ή 145 mmHg;

Τριγλυκερίδια 150 mg/dl. Γιατί όχι 140 ή 160 mg/dl

**Μήπως παίζουμε την κολοκυθιά;**

# Εντυπωσιάζουν

Τα ιδιαίτερα χαμηλά όρια και η τάση τους να χαμηλώνουν  
διαρκώς

(Παρόμοια τάση υπάρχει παράλληλα στα διαγνωστικά  
κριτήρια για Αρτηριακή Υπέρταση και Δυσλιπιδαιμία)

Το ότι δεν υπάρχουν διαφορετικά όρια σε ηλικιωμένους

Τα πολλά συνέδρια με ανακοινώσεις και οι δημοσιεύσεις,  
με θέμα το «μεταβολικό σύνδρομο»

Μήπως η διάγνωση ΜΣ βοηθάει  
στην πρόγνωση;

# κύριος Π.Π. Διάγνωση ΜΣ (κριτήρια IDF)

Περίμετρος μέσης 95cm

Διαφ. 1 cm

Αρτηριακή πίεση 132/85

Διαφ. 2 mmHg

Τριγλυκερίδια 152 mg/dl

Διαφ. 2 mg

HDL 39 mg/dl

Διαφ. 1 mg

Γλυκόζη 101 mg/dl

Διαφ. 1 mg

# κύριος Π.Χ. Διάγνωση ΜΣ (Κριτήρια IDF)

Περίμετρος μέσης 135 cm

Διαφ. 41 cm

Αρτηριακή πίεση 185/98 mmHg

Διαφ. 55 & 13 mmHg

Τριγλυκερίδια 500 mg/dl

Διαφ. 350 mg/dl

HDL 29 mg/dl

Διαφ. 11 mg

Γλυκόζη 190 mg/dl

Διαφ. 90 mg



# Πρόγνωση

Είναι δυνατόν να έχουν την ίδια πρόγνωση;

**Κύριος Π.Π.** έναντι **κυρίου Π.Χ.**

|                  |               |                 |
|------------------|---------------|-----------------|
| Περίμετρος μέσης | Διαφ. 1 cm    | Διαφ. 41 cm     |
| Αρτηριακή πίεση  | Διαφ. 2 mmHg  | Διαφ. 55 mmHg   |
| Τριγλυκερίδια    | Διαφ. 2 mg/dl | Διαφ. 350 mg/dl |
| HDL              | Διαφ. 1 mg/dl | Διαφ. 11 mg     |
| Γλυκόζη          | Διαφ. 1 mg/dl | Διαφ. 90 mg     |

# Η βαρύτητα του ΜΣ και η σημασία του

\*Περίμετρος 103 cm  
\*\*\*\*Γλυκόζη 240 mg/dl  
\*\*\*\*Αρτηριακή πίεση 200/100mmHg

\*Περίμετρος 103 cm  
\*Γλυκόζη 112 mg/dl  
\*HDL 38 mg?dl

\*\*\*\*Περίμετρος 130 cm  
\*Γλυκόζη 130 mg/dl  
\*Αρτηριακή πίεση 135/88 mmHg

\*Περίμετρος 103 cm  
\*Γλυκόζη 130 mg/dl  
\*\*\*\*Τριγλυκερίδια 330mg/dl

# Όλοι έχουν έστω Μεταβολικό σύνδρομο

Παχυσαρκία  
Υπέρταση  
Διαβήτης

**Είναι το ίδιο;**

Παχυσαρκία  
Διαβήτης  
Τριγλυκερίδια αυξ.

Παχυσαρκία  
Τριγλυκερίδια αυξ.  
HDL χαμηλή

**Η χοληστερίνη (LDL) που κολλάει;**

Αν υπάρχει κοινό αιτιολογικό υπόστρωμα για **ΜΣ**  
**γιατί δεν υπάρχει πάντα** το ίδιο σύνολο  
παθολογικών ενδείξεων (παραγόντων κινδύνου)

Γιατί πρέπει να δημιουργούμε ανησυχία αν  
Tg >150mg/dl BP>130mmHg G >100mg/dl

Γιατί να μιλάμε για **Μεταβολικό Σύνδρομο** αντί για **Παχυσαρκία**

Και τι γίνεται με **γενετικούς παράγοντες** και με **οικογενειακό ιστορικό**

## Jim Fixx



5'10", 150 lbs  
Marathon runner  
Healthy lifestyle promoter  
Died MI, age 52 (while running)  
**Father died MI age 43**

## Winston Churchill



5'8", 270 lbs  
Slothful  
Legendary gluttony  
Smoker  
Died age 90



Παχύσαρκος  
Καθιστική ζωή  
Καπνιστής  
Αρτ. Πίεση 140/80  
Τριγλυκερίδια;  
HDL;  
Γλυκόζη;

1874 - 1965

Πέθανε 91 ετών

There are only two places where **Metabolic Syndrome** can work;  
Heaven, where it is not needed,  
and Hell, where they already have it,  
"**Winston Churchill**"

# Μείζονες παράγοντες κινδύνου

για ισχαιμία μυοκαρδίου και ΑΕΕ

(Επιδημιολογικές μελέτες)

Αυξημένη χοληστερόλη (LDL)

Υπέρταση

**Κάπνισμα**

Διαβήτης

**Οικογενειακή προδιάθεση(γονίδια)**

Παχυσαρκία

**Τύπος A προσωπικότητας**

Κοντά σε αυτούς πήγαν  
να βάλουν και την **ινσουλίνη**

Όταν είδαν ότι δεν «κολλάει» ξέχασαν την **υπερινσουλιναιμία**  
και αρκέσθηκαν στην **αντίσταση** ινσουλίνης

# Βαρύτητα - σημασία

Προσθέτει κάτι (βαρύτητα-πρόγνωση)  
η διάγνωση Μεταβολικό σύνδρομο;

**Ατυχώς για τους εμπνευστές του ΟΧΙ**



# Λοιπά ερωτήματα για το μεταβολικό σύνδρομο

Πως ορίζεται η διάγνωση;

Υπάρχει κοινό παθογενετικό υπόστρωμα;

Αν υπάρχει είναι η τιμές ινσουλίνης ή η ινσουλινοαντίσταση;

Μήπως είναι απλά η παχυσαρκία ή η καθιστική ζωή και το στρες;

## Ερώτημα:

- εκτός από αντιμετώπιση
  - παχυσαρκίας
  - υπέρτασης
  - δυσλιπιδαιμίας
  - σακχαρώδη διαβήτη
  - θρομβωτικής διάθεσης

απαιτείται επιπλέον ειδική θεραπεία για το ΜΣ;

# Κλινικόεργαστηριακή εξέταση

- **Ιστορικό**, συνήθειες (κάπνισμα, ποτά)
- **Κλινική εξέταση**
  - Βάρος, Ύψος, BMI, περιφέρεια μέσης
  - Αρτηριακή πίεση
  - Περιφερικά αγγεία
  - Βυθοσκόπηση
- **Εργαστηριακές εξετάσεις**
  - Γλυκόζη
  - Ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ
  - Λιπίδια
  - Ένζυμα ήπατος
  - Γενική ούρων
  - Γενική αίματος

**Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M.**  
Diabetes Care.2005 ;28:2289-304

Until randomized controlled trials have been completed, there is **no appropriate pharmacological treatment** for the metabolic syndrome,

**nor should it be assumed** that pharmacological therapy to reduce insulin resistance will be beneficial to patients with the metabolic syndrome.

**The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. ([ADA](#); [EASD](#))**

**[Kahn R](#), [Buse J](#), [Ferrannini E](#), [Stern M](#);** Diabetes Care. 2005 ;28:2289-304.

The term "metabolic syndrome" refers to a clustering of specific cardiovascular disease (CVD) risk factors whose underlying pathophysiology is thought to be related to insulin resistance.

.....While there is no question that certain CVD risk factors are prone to cluster, we found that the metabolic syndrome has been imprecisely defined, there is a lack of certainty regarding its pathogenesis, and there is considerable doubt regarding its value as a CVD risk marker.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; Diabetes Care.  
2005 ;28:2289-304.

Our analysis indicates that too much critically important information is missing to warrant its designation as a «syndrome».

....Until much needed research is completed,  
clinicians should evaluate and treat all CVD risk factors without regard to whether a patient meets the criteria for diagnosis of the "metabolic syndrome."

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; Diabetes Care. 2005 ;28:2289-304.

Providers should avoid labelling patients with the term “metabolic syndrome,” as this might create the impression that the metabolic syndrome denotes a greater risk than its components, or that it is more serious than other CVD risk factors, or that the underlying pathophysiology is clear.

1. Είναι η ινσουλίνη αθηρωματογόνος;
2. Προκαλεί πράγματι υπέρταση;
3. Αυξάνει τα Tg και μειώνει την HDL;

Η αναβολική της δράση μπορεί να φθάνει μέχρι τοξικότητας;

Δεν είναι ένας ο υποδοχέας στον οποίο συνδέεται;

Γιατί στο ινσουλίνωμα δεν υπάρχει υπέρταση;

Γιατί η χορήγηση ινσουλίνης διορθώνει τη δυσλιπιδαιμία;



Οι ειδικοί στο **ΜΣ** σκέφθηκαν  
Ας ξεχάσουμε την **υπερινσουλιναίμια** και  
ας επικεντρωθούμε στην **αντίσταση ΙΝΣ**,  
είναι πιο ασφαλές πεδίο!

Όσον αφορά στην ινσουλίνη φαίνεται ότι κάνει τα αντίθετα  
από τα υποτιθέμενα στη θεωρία περί ΜΣ

# Δράσεις ινσουλίνης πλην των μεταβολικών

**Αναστολή άθροισης αιμοπεταλίων**

Αύξηση NO  
Αύξηση c-AMP

**Αγγειοδιαστολή**

Αύξηση NO  
& έκφρασης NO

**Καρδιοπροστασία**

Κλινικές &  
πειραματικές  
μελέτες

**Αντιαποπρωτική δράση**

Καρδιά και  
άλλοι ιστοί

Δράσεις ινσουλίνης  
αντι - Αθηρωματογόνες

Μείωση γένεσης ROS

**Αντιοξειδωτική  
δράση**

↓ NFκB    ↑ IκB  
↓ MCR  
↓ ICAM-1  
↓ CRP

**Αντιφλεγμονώδης  
δράση**

↓ TF

**Αντιθρομβωτική  
δράση**

↓ PAI-1

**Ινωδόλυση**

Πειραματόζωα  
ApoE null  
IRS-1 null  
IRS-2 null

**Αντιαθηρωματώδη  
δράση**

# Εξ ιδίων τα βέλη

Ο Reaven, αν και πάτρωνας του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» πρόσφατα έγραψε ότι:

...«**there is no reason to believe that the metabolic syndrome exists as a distinct clinical entity**».

*Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005;51:930–931*

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά **1993**;6:99-103

*Ενημερωτικό άρθρο*

Δημ. Θ. Καραμήτσος :

Υπερινσουλιναιμία και σύνδρομο Χ. Μύθος ή πραγματικότητα;

....The coexistence of the elements of syndrome X does not mean that there is a common key factor, as hypertension, dyslipidemia, and atheromatosis are multifactorial disorders with hereditary and acquired causes.

Μετά 13 χρόνια νιώθω δικαιωμένος!

Edwin Gale

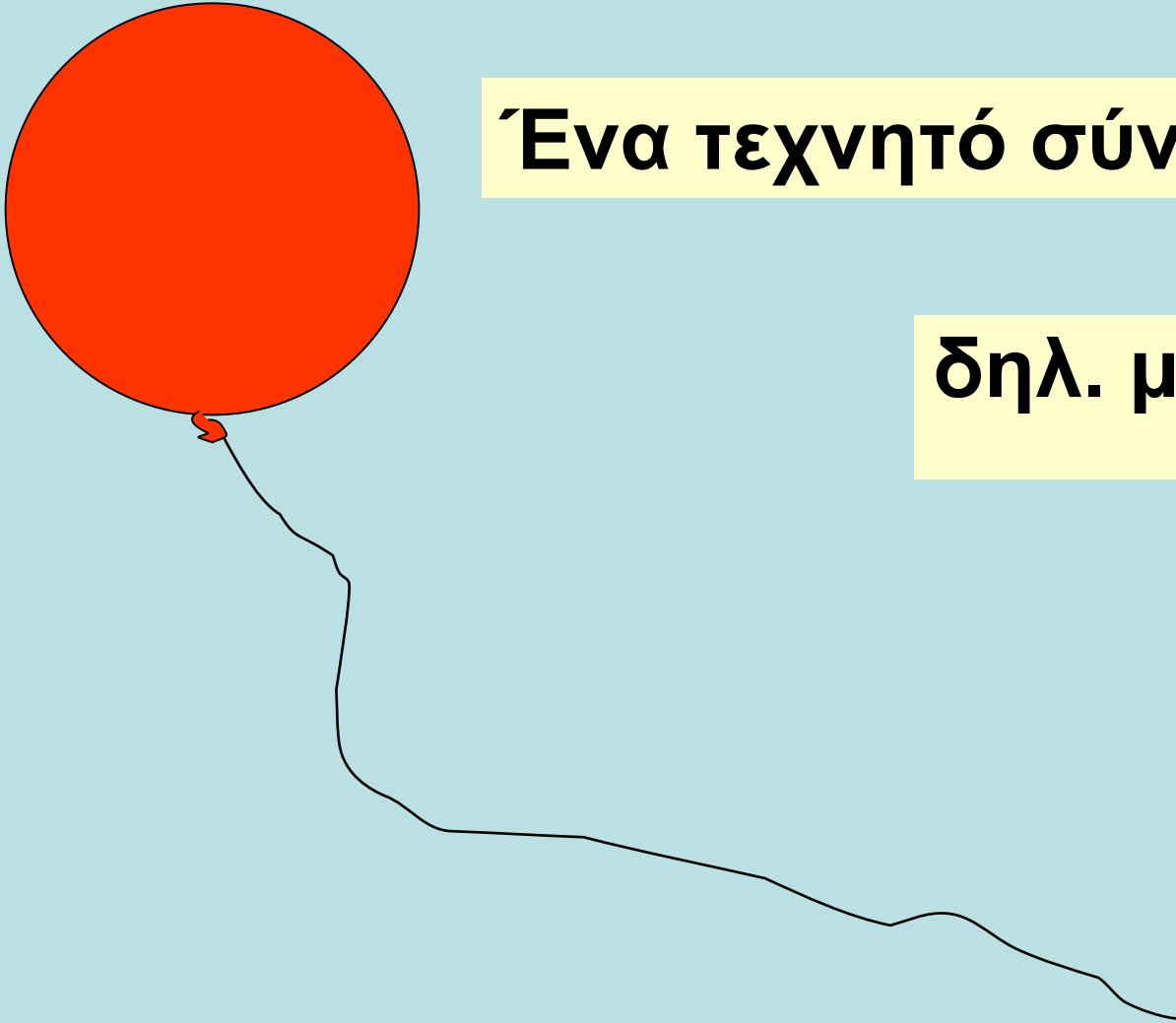
**The myth of metabolic syndrome**

Diabetologia September 2005 Editorial

Τι ήταν το μεταβολικό σύνδρομο;

Ένα τεχνητό σύνδρομο

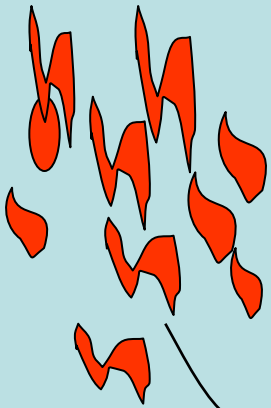
δηλ. μία φούσκα



# Τι ήταν το μεταβολικό σύνδρομο;

**Ένα τεχνητό σύνδρομο**

**δηλ. μία φούσκα  
που έσκασε!**



# Παράφραση ποιήματος του Καβάφη

- Και τι θα γίνουμε τώρα **χωρίς μεταβολικό σύνδρομο;**
- Αυτό το σύνδρομο **ήταν μια κάποια λύση!**



Το σύνδρομο ζητά την κατανόησή σας  
για τις ελλείψεις του

και εγώ σας ευχαριστώ

Δημ. Θ. Καραμήτσος