

Het metabool syndroom: een cluster van vasculaire risicofactoren

J.K.Olijhoek, F.M.A.C.Martens, J.D.Banga en F.L.J.Visseren

Zie ook de artikelen op bl. 855, 866 en 871.

- Het metabool syndroom bestaat uit een cluster van vasculaire risicofactoren (hyperglykemie, dyslipidemie, hypertensie en centrale adipositas).
- De prevalentie van het metabool syndroom is hoog en varieert, afhankelijk van leeftijd en geslacht, van 10 tot 40%. Deze prevalentie zal de komende jaren door de toename van overgewicht/obesitas toenemen.
- Er bestaat een voor de praktijk eenvoudig toepasbare definitie om het metabool syndroom te identificeren, namelijk bij 3 of meer van de volgende kenmerken: hyperglykemie, hypertensie, lage plasma-HDL-cholesterolwaarde, hoge plasmatriglyceridenwaarde en centrale adipositas.
- Het pathofysiologisch mechanisme is nog niet geheel ontrafeld, maar insulineresistentie speelt een belangrijke rol.
- Het metabool syndroom gaat gepaard met een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en met een verhoogde kans op het ontstaan van diabetes mellitus type 2.
- Bij individuen met 1 of 2 kenmerken van het metabool syndroom en bij patiënten met manifest vaatlijden lijkt het goed om alert te zijn op de aanwezigheid van de andere kenmerken om de diagnose ‘metabool syndroom’ te stellen dan wel uit te sluiten.
- Hoewel dit nog niet in onderzoek is aangetoond, lijkt het vanuit pathofysiologisch oogpunt zinvol om therapie te richten op het verbeteren van de insulineresistentie, waarbij het accent ligt op het bewerkstelligen van gewichtsreductie en toename van lichamelijke activiteit. Daarnaast dient, afhankelijk van het vasculaire risico, behandeling van de afzonderlijke risicofactoren overwogen te worden.

Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:859-65

Er is een toenemende stroom van medische publicaties waarin de term ‘metabool syndroom’ wordt gehanteerd. Wat het metabool syndroom betekent, hoe vaak het voorkomt en wat de gevolgen zijn voor de dagelijkse praktijk blijft vaak onduidelijk, mede door het gebruik van verschillende definities. Met dit artikel willen wij inzicht geven in de huidige definities van het metabool syndroom, de pathofysiologie en de relatie met de toegenomen kans op het ontstaan van (cardio)vasculaire aandoeningen en diabetes mellitus type 2.

DEFINITIES VAN HET METABOOL SYNDROOM

In 1988 werd door Reaven het gegroepeerd voorkomen van een aantal risicofactoren beschreven, die verband houden met een verhoogde kans op het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen. Hij noemde deze clustering ‘syndrome X’ en stelde dat insulineresistentie en een compensatoir toegenomen insulineproductie door het pancreas een rol speelden bij deze clustering.¹ Gezien de belangrijke rol van insu-

lineresistentie werd dit syndroom door anderen ‘insulineresistentiesyndroom’ genoemd. Ook minder klassieke risicofactoren als verminderde fibrinolyse, endotheeldisfunctie, aanwezigheid van kleine LDL-cholesteroldeeltjes (‘small dense’-LDL), hypercoagulabiliteit, ontsteking en hyperinsulinemie bleken gekoppeld te zijn aan insulineresistentie.²⁻⁴ Duidelijke diagnostische criteria voor dit syndroom ontbraken, maar in 1998 (met een herziening in 1999) werd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een definitie opgesteld onder de naam ‘metabool syndroom’.⁵ Voor het stellen van de diagnose is insulineresistentie verplicht, samen met de aanwezigheid van 2 andere risicofactoren (tabel). Volgens deze definitie wordt de diagnose ‘insulineresistentie’ gesteld op basis van de aanwezigheid van diabetes, een gestoorde glucosetolerantietest of, bij een niet-afwijkende glucosetolerantietest, op basis van het resultaat van een hyperinsulinemische euglykemische ‘clamp’-test. Het is duidelijk dat deze definitie niet handig is voor de dagelijkse praktijk.

In 2001 werd in de VS door het National Cholesterol Education Program (NCEP) een nieuwe, voor de praktijk eenvoudiger te hanteren, definitie geïntroduceerd (zie de tabel).⁶ De diagnose ‘metabool syndroom’ wordt volgens de NCEP-definitie gesteld wanneer een individu aan minimaal 3 van 5 criteria voldoet (hyperglykemie, hypertensie, lage plasma-HDL-cholesterolwaarde, hoge plasmatriglyceride-

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Vasculaire Geneeskunde, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

Mw.J.K.Olijhoek en hr.F.M.A.C.Martens, assistent-geneeskundigen; hr.dr.J.D.Banga en hr.dr.F.L.J.Visseren, internisten.

Correspondentieadres: mw.J.K.Olijhoek (j.k.olijhoek@umcutrecht.nl).

Definities van het metabool syndroom		
NCEP, 2001 ⁶ combinatie van 3 of meer van de volgende kenmerken	WHO, 1998 ⁵ diabetes of gestoorde glucosetolerantie of insulineresistentie† en tevens 2 van de volgende kenmerken	EGIR, 1999 ^{7*} insulineresistentie of hyperinsulinemie‡ en tevens 2 van de volgende kenmerken
1. nuchtere glucosewaarde $\geq 6,1$ mmol/l en/of medicatie	albumine-excretie ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ of albumine-creatinineratio ≥ 20 mg/g	nuchtere glucosewaarde $\geq 6,1$ mmol/l
2. middelomvang > 102 cm (σ) of > 88 cm (φ)	BMI > 30 kg/m ² en/of WHR $> 0,90$ (σ) of $> 0,85$ (φ)	triglyceridewaarde $> 2,0$ mmol/l en/of HDL $< 1,0$ mmol/l en/of medicatie
3. triglyceridewaarde $\geq 1,7$ mmol/l	triglyceridewaarde $\geq 1,7$ mmol/l en/of HDL $< 0,9$ mmol/l (σ) of $< 1,0$ mmol/l (φ)	middelomvang ≥ 94 cm (σ) of ≥ 80 cm (φ)
4. HDL $< 1,04$ mmol/l (σ) of $< 1,29$ mmol/l (φ)	bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg en/of medicatie	bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg en/of medicatie
5. bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg en/of medicatie		
<p>NCEP = National Cholesterol Education Program (VS); WHO = Wereldgezondheidsorganisatie; EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance; BMI = 'body mass index'; WHR = middel-heupomtrektratio.</p> <p>*Alleen voor patiënten zonder diabetes mellitus type 2.</p> <p>†Insulineresistentie: onder hyperinsulinemische euglykemische condities een glucoseopname in het laagste kwartiel van de onderzochte achtergrondpopulatie.</p> <p>‡Insulineresistentie of hyperinsulinemie: een nuchtere insulineconcentratie in het hoogste kwartiel van de onderzochte studiepopulatie.</p>		

waarde en centrale adipositas), waarbij het niet nodig is om insulineresistentie aan te tonen.

In 1999 heeft de European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) als reactie op de WHO-definitie een Europese definitie opgesteld (zie de tabel).⁷ Deze groep refereert echter de term 'insulineresistentiesyndroom' in plaats van 'metabool syndroom', gezien de aanwezigheid van ook niet-metabole kenmerken zoals verhoogde bloeddruk. Net als de WHO-definitie is die van de EGIR gebaseerd op de aanwezigheid van insulineresistentie, maar volstaat het meten van de nuchtere insulineconcentratie. Bovendien worden patiënten met diabetes mellitus type 2 uitgesloten in deze definitie, omdat insulineresistentie bij hen niet eenvoudig te meten zou zijn.

In een grote populatiestudie zijn de prevalenties van het metabool syndroom volgens de definities van de WHO (versie 1998) en de NCEP vergeleken.⁸ Hoewel beide definities, met uitzondering van bepaalde subpopulaties, overeenkomstige prevalentiecijfers opleverden, bleken beide definities verschillende groepen personen te omvatten.

Het feit dat in verschillende studies verschillende definities worden gehanteerd, leidt ertoe dat uitkomsten moeilijk te interpreteren en te vergelijken zijn. Daarnaast worden de definities vaak naar eigen inzicht aangepast omdat parameters, nodig voor het stellen van de diagnose, ontbreken. Zo wordt voor het stellen van de diagnose 'metabool syndroom' volgens de NCEP-definitie de tailleomvang vaak door de 'body mass index' (BMI) vervangen, waarbij tevens verschillende afkapwaarden worden gehanteerd. Toch blijkt de tailleomvang een betere voorspeller voor het ontstaan van type-2-diabetes dan BMI.⁹ Er bestaat dus grote behoefte aan een

uniforme definitie waardoor resultaten van studies in verschillende populaties vergelijkbaar zijn.

Wij geven de voorkeur aan de NCEP-definitie, aangezien deze uitgaat van parameters die in de dagelijkse praktijk eenvoudig te meten zijn. Wanneer wij in dit artikel de term 'metabool syndroom' gebruiken, bedoelen wij dan ook het metabool syndroom volgens de NCEP-definitie, tenzij anders aangegeven.

PREVALENTIE VAN HET METABOOL SYNDROOM

De voor leeftijd gecorrigeerde prevalentie van het metabool syndroom in een ogenschijnlijk gezonde Amerikaanse populatie bedraagt ongeveer 24%.¹⁰ Ook in Europa is de prevalentie bij 'gezonde' personen inmiddels in kaart gebracht. Zo werd in een Griekse populatiestudie een prevalentie van 20% gevonden.¹¹ Een Franse studie onder 35-64-jarigen beschrijft een prevalentie van 12% bij vrouwen en 23% bij mannen volgens een gemodificeerde WHO-definitie.¹² Bij patiënten met manifest vaatlijden bedraagt de prevalentie 45% en bij patiënten met type-2-diabetes 80% (WHO-definitie).^{13 14}

Kortom, los van absolute prevalentiecijfers die mede bepaald worden door de gehanteerde definitie, komt het metabool syndroom frequent voor. Naar verwachting zal de prevalentie de komende jaren verder toenemen, gezien de stijgende prevalentie van personen met overgewicht/-obesitas.

BETEKENIS VAN INSULINERESISTENTIE IN HET METABOOL SYNDROOM

In tegenstelling tot de NCEP-definitie is het aantonen van insulineresistentie zowel bij de WHO-definitie als de EGIR-definitie een voorwaarde voor het stellen van de diagnose 'metabool syndroom'. In een recent onderzoek werd gevonden dat bij ongeveer tweederde van de personen bij wie de diagnose 'metabool syndroom' volgens de NCEP-definitie wordt gesteld insulineresistentie aanwezig is.¹⁵ Hoewel insulineresistentie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan en het instandhouden van het metabool syndroom, kan worden gesteld dat metabool syndroom en insulineresistentie geen synoniemen zijn. Ook andere factoren, zoals obesitas, ontsteking, endotheeldisfunctie en een verstoorde balans van het autonome zenuwstelsel zijn betrokken bij het ontstaan van het metabool syndroom, waarbij oorzaak en gevolg niet altijd duidelijk te scheiden zijn.^{16 17} Daarnaast kunnen diverse nog onbekende genetische factoren mede de individuele gevoeligheid voor het ontstaan van dit syndroom bepalen. De pathofysiologie van het metabool syndroom is derhalve nog niet volledig ontrafeld. Op dit moment wordt er op dit terrein uitgebreid onderzoek verricht om hier meer inzicht in te verkrijgen.

Hoewel insulineresistentie, zoals gezegd, niet als enige betrokken is bij de pathofysiologie van het metabool syndroom, heeft deze wel een belangrijk aandeel. Insuline heeft in het lichaam diverse fysiologische functies. Het hormoon is de belangrijkste regulator van de plasmaglucozespiegel door de opname van glucose in spier- en vetweefsel te bevorderen en de glucoseproductie door de lever te remmen. Tevens stimuleert insuline de lipogenese en de glycogeen- en eiwitsynthese in vetweefsel, lever en spier, en remt het de glycogenolyse, de lipolyse en de eiwitafbraak (figuur). Daarnaast speelt insuline een rol in de regulatie van celgroei en differentiatie. Wanneer insuline aan de insulinerceptor op

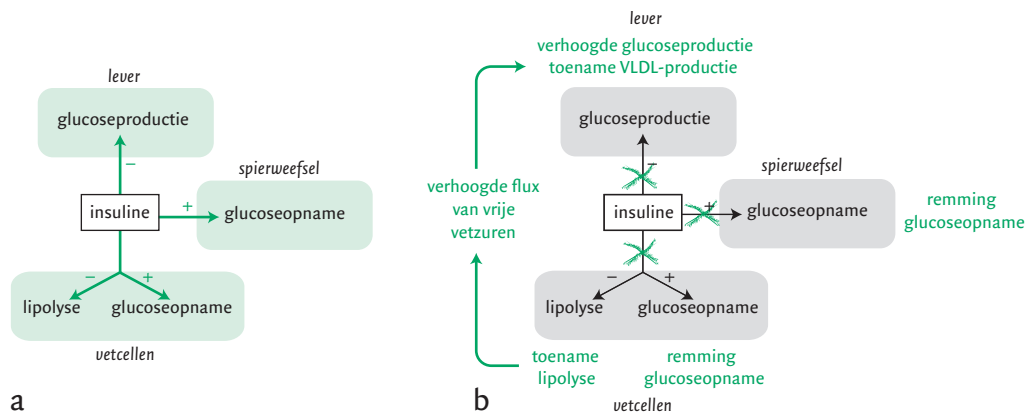
de cel bindt, wordt een complex intracellulair signaaltransductiesysteem in gang gezet, waardoor de diverse functies van insuline uitgeoefend kunnen worden.

Insulineresistentie kenmerkt zich door een onvoldoende reactie van doelorganen op fysiologische concentraties van insuline in het bloed. Vetweefsel, en met name een overmaat hieraan, speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van insulineresistentie. Vetweefsel wordt niet langer gezien als een inert opslagdepot, maar als een orgaan met belangrijke endocrinologische functies. Zo produceren adipocyten diverse stoffen, adipocytokinen genaamd, die betrokken zijn bij de energiehomeostase. Bij overgewicht/obesitas neemt de productie van deze adipocytokinen toe, zoals van tumor-necrosisfactor α (TNF α), leptine en interleukine-6 (IL-6), en neemt die van adiponectine af.¹⁸ Dit kan in adipocyten leiden tot een verminderde gevoeligheid voor insuline, waardoor de opname van glucose in adipocyten afneemt. Tevens wordt het inhiberende effect van insuline op de lipolyse in vetcellen onderdrukt, waardoor de afgifte van vrije vetzuren toeneemt. In skeletspiercellen neemt, door een gestoorde signaaltransductie na binding van insuline aan de receptor, de opname van glucose af. In de lever zal de toegenomen hoeveelheid vrije vetzuren leiden tot onderdrukking van het remmende effect van insuline op de gluconeogenese en daarmee zal de hepatische glucoseproductie dus toenemen (zie de figuur).¹⁹

DIVERSE METABOLE EN HEMODYNAMISCHE GEVOLGEN VAN INSULINERESISTENTIE

Glucose. Insulineresistentie zal, mits de β -cel functie van het pancreas adequaat is, leiden tot een compensatoire hyperinsulinemie om zo een normale plasmaglucozespiegel te handhaven.

Wanneer dit compensatiemechanisme faalt, zal (postprandiale) hyperglykemie het gevolg zijn.



Fysiologische functies van insuline (a) en gevolgen van insulineresistentie (b).

Lipiden. Het bij insulineresistentie toegenomen aanbod van vrije vetzuren aan de lever zal tot een toename van de productie van 'very low-density'-lipoproteïne (VLDL) leiden, waardoor de hoeveelheid plasmatriglyceriden toeneemt. Bij aanwezigheid van insulineresistentie is mogelijk ook de activiteit van lipoproteïnelyase, als enzym betrokken bij de lipolyse van VLDL, verminderd. Hierdoor worden VLDL-deeltjes minder snel afgebroken en neemt ook de plasmatriglycerideconcentratie toe. Bij een toegenomen hoeveelheid VLDL zal via cholesterolestertransferproteïne de hoeveelheid triglyceriden in het HDL-partikel stijgen. Triglyceride-rijke HDL-partikels worden sneller door de lever geklaard, waardoor de plasmaconcentratie van HDL afneemt.²⁰

Bloeddruk. Meerdere mechanismen kunnen een rol spelen bij de pathogenese van verhoogde bloeddruk bij insulineresistentie. Hoewel insuline onder normale omstandigheden vasodilatatoire effecten heeft, is insuline in een insulineresistente situatie in staat het sympathische zenuwstelsel te activeren en de renale zoutretentie te doen toenemen. Samen met endotheeldisfunctie kunnen deze mechanismen bijdragen aan verhoogde bloeddruk bij insulineresistentie.²¹

METABOOL SYNDROOM EN VERHOOGDE KANS OP (CARDIO)VASCULAIRE AANDOENINGEN

In diverse studies is aangetoond dat de aanwezigheid van het metabool syndroom de kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verhoogt, waarbij meerdere studies een 2- tot 3-voudig verhoogd risico aantoonde, bij toepassing van de WHO- en de NCEP-definities van metabool syndroom.^{14 22-25} Daarnaast is aangetoond dat het metabool syndroom ook bij patiënten met reeds manifest vaatlijden gepaard gaat met de aanwezigheid van meer vaatschade.²⁶

Verklaringen. Het is redelijk te veronderstellen dat het cardiovasculaire risico van het metabool syndroom alleen al verklaard wordt door een optelsom van de risico's veroorzaakt door de afzonderlijke risicofactoren. Een studie naar het verband tussen het metabool syndroom en vaatschade toont echter aan dat het syndroom gepaard gaat met meer vaatschade dan op grond van de afzonderlijke risicofactoren verwacht kan worden.²⁷ Daarnaast is aangetoond dat het verhoogde cardiovasculaire risico niet geheel verklaard kan worden met traditionele risicoscoremodellen zoals de Framingham-risicoscore.²⁸

De niet-routinematig gemeten risicofactoren die met insulineresistentie samenhangen, zouden samen met de afzonderlijke componenten van het metabool syndroom (hyperglykemie, hypertensie, lage plasma-HDL-cholesterolwaarde, hoge plasmatriglyceridewaarde en centrale adipositas) het verhoogde cardiovasculaire risico kunnen verklaren. Onder die niet routinematig gemeten risicofactoren vallen onder meer de reeds genoemde verminderde fibri-

nolyse, endotheeldisfunctie, aanwezigheid van small-dense-LDL, hypercoagulabiliteit, ontsteking en hyperinsulinemie.²⁻⁴

Bij aanwezigheid van insulineresistentie gaat hyperinsulinemie samen met endotheeldisfunctie, onder meer doordat insuline de afgifte van endotheline, een krachtige vasoconstrictor, stimuleert. Ook andere mechanismen, waaronder ontsteking, een toegenomen productie van cytokinen en een verhoogde plasmaconcentratie van vrije vetzuren zijn bij endotheeldisfunctie betrokken.^{29 30} Small-dense-LDL-partikels worden eerder geoxideerd en kunnen door hun geringere omvang sneller de endotheellaag penetreren.³¹

Meerdere studies hebben de relatie gelegd tussen de aanwezigheid van small-dense-LDL en ischemische hartziekten.^{32 33} In een populatie van ogenschijnlijk gezonde vrouwen is aangetoond dat het aantal afzonderlijke componenten van het metabool syndroom (NCEP-definitie) verband houdt met de hoogte van de concentratie C-reactieve proteïne (CRP), een inflammatoire biomarker.²³ Bovendien lijkt er een significante relatie te bestaan tussen de hoogte van de CRP-spiegel en de plasma-insulineconcentratie.³⁴ CRP wordt niet alleen beschouwd als indicator voor cardiovasculair risico, maar zou mogelijk ook zelf betrokken zijn in het proces van atherogenese.³⁵ Op deze wijze zou chronisch laaggradige ontsteking een rol kunnen spelen in de relatie tussen het metabool syndroom en de verhoogde kans op het ontstaan van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

METABOOL SYNDROOM EN VERHOOGDE KANS OP HET ONTSTAAN VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Bij aanwezigheid van het metabool syndroom (volgens de WHO- en NCEP-definities) is de kans op het ontstaan van diabetes mellitus type 2 meer dan verdubbeld.³⁶⁻³⁸ In een Amerikaanse populatiestudie met een follow-upperiode van 7 tot 8 jaar verhoogde de aanwezigheid van het metabool syndroom de kans op het ontstaan van diabetes meer dan 6-voudig. Na correctie voor andere risicofactoren als leeftijd, geslacht, ras, voor diabetes belaste familiegeschiedenis, gestoorde glucosetolerantie en de nuchtere plasma-insulineconcentratie, bleek het risico nog steeds meer dan 3 keer verhoogd te zijn.³⁹

IDENTIFICATIE EN BEHANDELING VAN HET METABOOL SYNDROOM

Identificatie. De aanwezigheid van het metabool syndroom gaat gepaard met een verhoogde kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. In tegenstelling tot de bestaande risicoscoremodellen, waarmee alleen het cardiovasculaire risico kan worden geschat, is bij identificatie van het metabool syndroom ook de kans op type-2-diabetes verhoogd.

Daarnaast berust risicoschatting door identificatie van het metabool syndroom op andere risicofactoren dan de traditionele risicoalgoritmen. Zo wordt bij de risicoschatting volgens de Framingham-risicoscore geen rekening gehouden met de aanwezigheid van (centrale) adipositas. Recent is aangetoond dat de aanwezigheid van het metabool syndroom de kans op cardiovasculaire aandoeningen verhoogt boven op het risico zoals berekend volgens de Framingham-score.²⁸ Ook wordt in een publicatie van de NCEP gesuggereerd dat bij patiënten met manifest vaatlijden de streefwaarde voor behandeling van het LDL-cholesterol nog verder verlaagd zou moeten worden ($< 1,8$ mmol/l) wanneer bij deze patiëntencategorie ook het metabool syndroom wordt gediagnosticeerd.⁴⁰ Identificatie van het metabool syndroom kan dus additionele waarde hebben bij de schatting van het cardiovasculaire risico op basis van de al bestaande risicoscoremodellen.

Gezien de clustering van factoren is het verdedigbaar om bij personen bij wie al 1 of 2 van de 5 NCEP-factoren van het metabool syndroom aanwezig zijn, alert te zijn op de aanwezigheid van het metabool syndroom door ook de andere componenten te meten. Gezien de hoge prevalentie van het metabool syndroom bij patiënten met manifest vaatlijden (ongeveer 45%) is het ook goed bedacht te zijn op de aanwezigheid van het syndroom bij deze categorie patiënten.

Voor identificatie van het metabool syndroom geven wij, zoals gezegd, de voorkeur aan het gebruik van de NCEP-definitie, gezien de eenvoudige toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk.

Behandeling door leefstijlinterventie. Gezien de belangrijke rol van insulineresistentie lijkt vanuit pathofysiologisch oogpunt verbetering van de insulinegevoeligheid een logische behandelstrategie. Gewichtsverlies (streven naar 10% gewichtsverlies in 6 maanden) en voldoende lichaamsbeweging (30 tot 45 min per dag, 3 tot 5 keer per week) zijn hierbij twee aparte doelen (www.hartstichting.nl: doorklikken op 'Gezond leven' en 'Bewegen'; www.cdc.gov/nccdphp/sgr/summary.htm: Physical activity and health. A report of the surgeon general).⁴¹ Door deze leefstijlinterventies zullen naar verwachting de waarden van afzonderlijke componenten verbeteren (hyperglykemie, hypertensie, lage plasma-HDL-cholesterolwaarde, hoge plasmatriglyceridewaarde en centrale adipositas) en ook die van niet-klasseke risicofactoren (verminderde fibrinolyse, endotheeldisfunctie, aanwezigheid van small-dense-LDL, hypercoagulabiliteit, ontsteking en hyperinsulinemie). Leefstijlinterventies kunnen deze effecten niet alleen via verbetering van de insulinegevoeligheid bewerkstelligen, maar mogelijk ook via beïnvloeding van de andere factoren die een rol spelen bij het ontstaan van het metabool syndroom.

Naast verbetering van het cardiovasculaire risicoprofiel kunnen deze leefstijlinterventies het ontstaan van diabetes bij individuen met een verstoord glucosemetabolisme ook

voorkómen of uitstellen.⁴²⁻⁴³ Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat er nog geen studies met relevante cardiovasculaire uitkomsten zijn naar de effecten van leefstijlinterventies bij personen met de diagnose 'metabool syndroom' volgens de hierboven beschreven strikte definities.

Medicamenteuze behandeling. Ook bestaan er medicamenten met een gunstig effect op de insulinegevoeligheid. Bij patiënten met een verhoogd risico op type-2-diabetes leidde het gebruik van metformine tot een reductie van 31% in de incidentie van diabetes.⁴² Uit ander onderzoek blijkt tevens dat metformine bij patiënten met overgewicht en type-2-diabetes de incidentie van myocardinfarcten verlaagt ten opzichte van conventionele therapie.⁴⁴ Dit effect van metformine kan berusten op vermindering van de insulineresistentie.

Thiazolidinedionen zoals rosiglitazon en pioglitazon verbeteren de insulinegevoeligheid en worden al ingezet bij de behandeling van diabetes. Hierbij worden naast glucoseverlagende effecten tevens gunstige effecten op bloeddruk, lipidewaarden en laaggradige ontsteking gezien. Verder zijn van deze medicamenten verschillende directe anti-atherosclerotische effecten op de vaatwand beschreven.⁴⁵ Momenteel wordt het effect van thiazolidinedionen op het voorkómen van macrovasculaire complicaties bij patiënten met type-2-diabetes in grotere studies onderzocht. Naar onze mening is er nu echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de behandeling van individuen met het metabool syndroom met thiazolidinedionen of metformine wanneer zij (nog) geen diabetes hebben.

Een vergelijkend onderzoek naar de verschillen tussen specifieke interventies gericht op behandeling van het metabool syndroom en behandeling van de individuele risicofactoren ontbreekt nog. Bij de behandeling van patiënten met cardiovasculaire risicofactoren zonder manifest vaatlijden kunnen de huidige risicoscoremodellen worden gebruikt om het 10-jaarsrisico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te berekenen en richting te geven aan het verdere beleid. Wanneer de risicofactoren clusteren in het metabool syndroom, impliceert dit een onderlinge samenhang die gunstig beïnvloed kan worden door leefstijlinterventies (gewichtsreductie en beweging). Inzicht in de samenhang van de onderlinge risicofactoren bij zowel arts als patiënt kan het belang van deze leefstijlinterventies extra onderstrepen en daarmee wellicht ook de slagingskans vergroten. Wanneer bij patiënten met manifest vaatlijden het metabool syndroom wordt gediagnosticeerd, kan dit volgens een reeds aangehaalde publicatie van de NCEP aanleiding zijn een nog lagere waarde na te streven van het LDL-cholesterol ($< 1,8$ mmol/l) dan gebruikelijk is bij hoogrisicopatiënten.⁴⁰

Het metabool syndroom bestaat uit een cluster van bekende en minder bekende vasculaire risicofactoren en gaat gepaard met een 2-3 keer verhoogde kans op het ontstaan van (cardio)vasculaire aandoeningen en een meer dan 3 keer verhoogde kans op het ontstaan van diabetes mellitus type 2. Naar verwachting zal de prevalentie van het metabool syndroom de komende jaren sterk toenemen vanwege de toenemende prevalentie van overgewicht/obesitas in de algemene bevolking.

Over een aantal zaken van het metabool syndroom bestaat nog geen volledige duidelijkheid, zoals onderdelen van de pathofysiologie en de exacte plaats bij risicoschatting samen met bestaande algoritmen. Toekomstig onderzoek zal duidelijk moeten maken welke plaats identificatie van het metabool syndroom precies heeft bij het opstellen van behandelstrategieën ter voorkoming van cardiovasculaire aandoeningen en type-2-diabetes. Tot die tijd kan men overwegen om, gezien de clustering van risicofactoren, bij individuen met 1 of 2 kenmerken van de NCEP-definitie van metabool syndroom (hyperglykemie, hypertensie, lage plasma-HDL-cholesterolwaarde, hoge plasmatriglyceridewaarde en centrale adipositas) en gezien de hoge prevalentie bij patiënten met manifest vaatlijden, alert te zijn op de aanwezigheid van het metabool syndroom. Wanneer het metabool syndroom daadwerkelijk gediagnosticeerd wordt, kunnen, nog meer dan gebruikelijk, naast behandeling gericht op individuele risicofactoren, leefstijlmaatregelen worden geadviseerd, gericht op gewichtsreductie en toename van lichamelijke activiteit. Bij patiënten met manifest vaatlijden en het metabool syndroom kan een nog intensievere cholesterolverlaging overwogen worden dan de huidige streefwaarde voor hoogrisicopatiënten.

Dr.M.C.Verhaar, internist, gaf commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 december 2004

Literatuur

- 1 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 2 Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
- 3 Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
- 4 Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2140-7.
- 5 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.
- 6 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
- 7 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.
- 8 Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
- 9 Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans – a 7-year prospective study. *Obes Res* 1997;5:16-23.
- 10 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;287:356-9.
- 11 Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147:106-12.
- 12 Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in south-western France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25:1371-7.
- 13 Gorter PM, Olijhoek JK, Graaf Y van der, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004;173:363-9.
- 14 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- 15 Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
- 16 Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S9-13.
- 17 Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:2652-6.
- 18 Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med* 2003;61:194-212.
- 19 Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32(Suppl 3):14-23.
- 20 Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S27-30.
- 21 Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.

- 22 Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-92.
- 23 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- 24 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- 25 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-4.
- 26 Olijhoek JK, Graaf Y van der, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004;25:342-8.
- 27 Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388-95.
- 28 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136-41.
- 29 Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003;20:255-68.
- 30 Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002;45:623-34.
- 31 Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993;94:350-6.
- 32 Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69-75.
- 33 Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875-81.
- 34 Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
- 35 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1512-3.
- 36 Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. 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;156:1070-7.
- 37 Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861-7.
- 38 Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.
- 39 Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern NIP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003;26:3153-9.
- 40 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 41 Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-67.
- 42 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 43 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, 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.
- 44 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
- 45 Martens FM, Visseren FL, Lemay J, Koning EJ de, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;62:1463-80.

Abstract

The metabolic syndrome: a cluster of vascular risk factors

- The metabolic syndrome is a cluster of several vascular risk factors (impaired glucose metabolism, dyslipidaemia, hypertension and central adiposity).
 - The prevalence of the metabolic syndrome is high, varying between 10 and 40% depending on age and sex. This prevalence will increase in the years to come due to the increased prevalence of overweight/obesity.
 - To identify the metabolic syndrome, there is a readily applicable definition for daily clinical practice, i.e. the presence of three or more of the following characteristics: hyperglycaemia, hypertension, low plasma HDL cholesterol level, high plasma triglyceride level and central adiposity.
 - The underlying pathophysiology is not fully clarified, but insulin resistance plays an important role in this syndrome.
 - The metabolic syndrome is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and an increased risk for the development of diabetes mellitus type 2.
 - In subjects with one or two components of the metabolic syndrome and in patients with manifest vascular disease, it seems advisable to be alert to the presence of the other components in order to either diagnose or exclude the metabolic syndrome.
 - Although clinical evidence is lacking, from a pathophysiological point of view it seems reasonable to focus the treatment on reducing insulin resistance, which can be achieved by weight reduction and an increase in physical activity. Treatment of the individual risk factors may also be considered, depending on the degree of vascular risk.
- Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:859-65