
Metabola syndromet – finns det?

BO ISOMAA

Redan för mer än 80 år sedan gjordes de första beskrivningarna av det syndrom som vi i dag kallar metabola syndromet. Med detta syndrom avser man en samtidig förekomst av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer där kärnan utgörs av fetma, störningar i sockeromsättningen och blodfetter samt förhöjt blodtryck. Den ursprungliga kärnan av komponenter har senare associerats med ett tillstånd av kronisk inflammation, endoteldysfunktion och prokoagulation, och metabola syndromet anses av många vara en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes. Ett flertal definitioner av syndromet har presenterats de senaste åren. En livlig diskussion pågår kring definitionen och betydelsen av metabola syndromet.

Inledning

Metabola syndromet har beskrivits som en anhopning av ogynnsamma metabola och kardiovaskulära riskfaktorer hos en och samma individ. Kärnan av riskfaktorer består av fetma, speciellt bukfetma, störningar i blodfetterna och sockeromsättningen samt förhöjt blodtryck. Denna ansamling av kardiovaskulära riskfaktorer har varit föremål för stort intresse sedan Reaven 1988 introducerade begreppet "Syndrome X" (1). Reaven ansåg att insulinresistens var orsaken till en ansamling av metabola riskfaktorer (höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol, nedsatt glukostolerans och högt blodtryck) och att "Syndrome X" var en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Till kärnan i metabola syndromet har sedermera kopplats ett flertal andra kardiovaskulära riskfaktorer som nära ansluter till konsekvenserna av metabola syndromet. Bland dessa ser vi ett tillstånd av låggradig kronisk inflammation, prokoagulation och endoteldysfunktion (2). Både ur forskningsperspektiv och ur klinisk synvinkel finns ett behov att närmare definiera vad man avser med metabola syndromet. Ett flertal definitioner har presenterats de senaste åren, och konsekvenserna av metabola syndromet har prövats i olika studier (3, 4). På senare tid har det pågått en tidvis livlig diskussion där man har ifrågasatt nyare definitioner av syndromet och syndromets betydelse (5). I den föreliggande artikeln belyses metabola syndromet ur ett historiskt perspektiv, och syndromets patofysiologi diskuteras. Några av syndromets

viktiga definitioner presenteras och tillämpas på en österbottnisk population (PPP-Botniastudien); den aktuella diskussionen kring syndromets existens kommenteras (6).

Metabola syndromet – ett historiskt perspektiv

Metabola syndromets moderna historia startade med Reavens introduktion av "Syndrome X". De drag som vi förknippar med metabola syndromet har emellertid diskuterats långt tidigare i den medicinska litteraturen utgående från iakttagelser gjorda av skickliga kliniker och forskare. Vid tiden för första världskriget gjorde två österrikiska läkare, Karl Hinzenberger och Martin Richter-Quittner, kliniska observationer kring samtidig förekomst av hypertoni och diabetes (7). År 1923 publicerade svensken Eskil Kylin sina observationer om ett syndrom där man hos samma person såg förekomst av hypertoni, hyperglykemi och

FÖRFATTAREN

Bo Isomaa, MD, är forskare vid Folkhälsans forskningscentrum och biträdande överläkare vid inremedicinska kliniken vid Malmiska hälso- och sjukvårdsområdet, Jakobstad. Han är verksam inom Botnia-projektet som regional koordinator för studien i Österbotten.

Tabell I.
Metabola syndromets kärna och associerade drag.

Metabola syndromets kärna

Fetma, speciellt bukfetma
Dyslipidemi

- hypertriglyceridemi
- lågt HDL-kolesterol
- små, täta LDL-partiklar
- postprandiell lipemi

Glukosintolerans

- förhöjt fasteglukos (IFG)
- nedsatt glukostolerans (IGT)
- typ 2-diabetes

Insulinresistens
Hypertoni

Vanliga associerade kliniska fynd

Mikroalbuminuri
Hyperurikemi och gikt
Nedsatt fibrinolys och ökad koagulabilitet

- förhöjt PAI-1
- förhöjt fibrinogen
- ökade halter av von Willebrands faktor

Tecken på kronisk inflammation

- förhöjt känsligt CRP

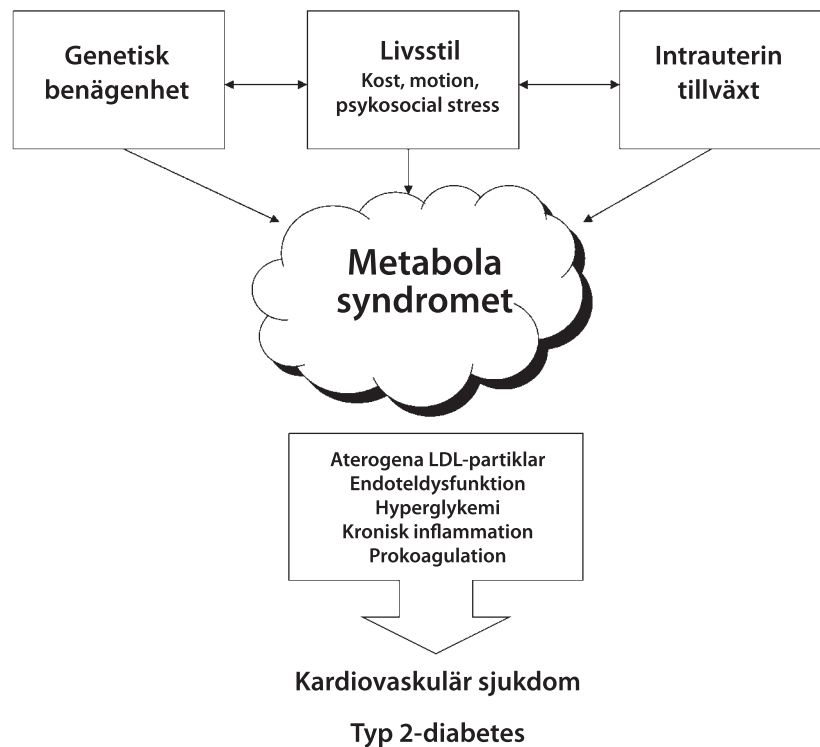
Endoteldysfunktion
Dålig kondition
Icke-alkoholorsakad fettlever
Polycystiskt ovariesyndrom (PCO)
Ökad sympatisk aktivitet

hyperurikemi (8). Redan i slutet av 1940-talet gjordes omfattande epidemiologiska studier i Frankrike av de medicinska konsekvenserna av olika typer av fördelning av kroppens fettvävnad. I en publikation från 1956 framförde Jean Vague att man i samband med s.k. android fetma (bukfetma) ofta såg förekomst av diabetes, gikt, lipidstörningar och artärskleros (9). Under 1960- och 1970-talet började själva begreppet metabolt syndrom dyka upp i den medicinska litteraturen i olika varianter. Camus i Frankrike rapporterade om ett metabolt trisyndrom som omfattade gikt, diabetes och hyperlipidemi. Avagaro och Crepaldi från Italien beskrev att många patienter uppvisade ett plurimetabolt syndrom som inkluderade hyperlipidemi, fetma, diabetes och ofta även hypertoni och koronarsjukdom (7). Även Hanefeldt och Leonhardt från

Tyskland rapporterade ett liknande syndrom och framhöll att man i bakgrunden hade en genetisk predisposition förutom inflytandet från en livsstil som leder till övervikt och brist på fysisk aktivitet (10). Metabola syndromet hade således en lång historia redan innan Reaven i sitt Banting-föredrag introducerade begreppet "syndrome x" år 1988 (1). Reaven framförde hypotesen att insulinresistens är av central betydelse för uppkomsten av den ansamling av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer, som han kallade "Syndrome X", och att detta syndrom är en ny riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Under de följande åren vann begreppet insulinresistenssyndrom stort understöd (11). Men även andra namn på det metabola klustret vann understöd; bland dessa "den dödliga kvartetten" (bukfetma, glukosintolerans, hypertriglyceridemi och hypertoni) (12) och det dysmetabola syndromet (13). När WHO 1998 presenterade sitt nya förslag till klassificering och definition av diabetes förde man även fram begreppet metabolt syndrom, som därefter så småningom har blivit allmänt accepterat (14).

Finns det en gemensam patofysiologi?

Kärnan i metabola syndromet består av fetma, speciellt bukfetma, störningar i blodfetterna omfattande höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol, förekomst av små täta LDL-partiklar, nedsatt glukostolerans eller diabetes samt förhöjt blodtryck (3). Till denna kärna har sedermera fogats ett flertal andra avvikelser som mikroalbuminuri (15), störningar i fibrinolys och koagulation (16), stegrade markörer för kronisk inflammation (17) och ökad förekomst av icke-alkoholorsakad fettlever (NASH) (18) (Tabell I). De flesta av dessa nyare metabola avvikelser som kopplats ihop med metabola syndromet har i studier varit associerade med insulinresistens, som av många anses vara den viktigaste patofysiologiska mekanismen bakom metabola syndromet. En statistisk samförekomst bevisar förstås inte ett kausalt förhållande. För att belysa den komplicerade anhopningen av metabola avvikelser vid metabola syndromet har man även tillämpat s.k. faktoranalys och försökt reducera det stora antalet variabler. Om man kan reducera antalet underliggande faktorer till endast en, kan detta tas som stöd för en gemensam bakomliggande patofysiologi (19, 20). Ett flertal faktoranalyser har publicerats. Man har ofta kunnat se en s.k. insulinvariabel, som omfattar bl.a. bukfetma och ofta



Figur 1.
En modell av metabola syndromet och dess konsekvenser.

även dyslipidemi, men alla variabler har inte kunnat sammanföras till en faktor. Även om insulinresistensen kanske inte kan förklara alla fynd vid metabola syndromet är det hur som helst nära associerat med många drag av syndromet.

Vid sidan av insulinresistens förefaller bukfetma (visceral fetma) att ha ett samband med många olika kardiovaskulära riskfaktorer och fynd vid metabola syndromet. Det viscerala fettet är en metabolt aktiv vävnad som producerar bl.a. fria fettsyror, cytokiner och adipokiner med ett möjligt samband med flera av de fenomen som ses vid metabola syndromet: kronisk inflammation, insulinresistens och prokoagulativt tillstånd (21, 22). Trots att vi känner till allt fler "medspelare" i metabola syndromet, har man inte hittills kunnat presentera en patofysiologisk modell som förklarar hela den komplexa bilden vid metabola syndromet.

Även om patofysiologin inte är känd, kan man på ett allmännare plan se metabola

syndromet som ett resultat av en interaktion mellan s.k. sparsamhetsgener (thrifty genes) och miljön, vilket leder till obalans mellan intag och förbrukning av energi. Detta kan i populationen även iaktas som en ökad förekomst av fetma och mindre fysisk aktivitet samt försämrad kondition hos många människor (6). En modell av metabola syndromet och dess konsekvenser ses i Figur 1.

Hur definieras metabola syndromet?

Det behövs en allmänt accepterad definition av metabola syndromet för att man ska kunna fastställa förekomsten i olika populationer och för att kunna studera konsekvenserna av syndromet. Dessutom behövs givetvis en definition i klinisk praxis. En definition bör fånga upp väsentliga drag hos syndromet men samtidigt även vara enkelt att tillämpa i praktiken. Det finns flera allmänna problem för tillkomsten av en definition av metabola

Tabell II.
Jämförelse mellan centrala definitioner av metabola syndromet.

	WHO 1999	NCEP 2001	IDF 2005
Obligatorisk komponent	Diabetes/IGT/IFG eller insulinresistens	ingen	Bukfetma (midja > 94 cm hos män, > 80 cm hos kvinnor)
	+ 2 av följande	3 av följande	+ 2 av följande
Andra komponenter	Fetma; BMI > 30 kg/m ² och/eller WHR > 0,90 (M), > 0,85 (K) Dyslipidemi; triglycerider ≥ 1,7 mmol/l och/eller HDL kolesterol < 0,9 (M), < 1,0 (K) Blodtryck ≥ 140/90 och/eller medicinering Mikroalbuminuri; alb. utsöndring > 20 µg/min	Fasteglukos ≥ 6,1 mmol/l Triglycerider ≥ 1,7 mmol/l HDL kolesterol < 1,0 mmol/l (M), < 1,3 mmol/l (K) Blodtryck ≥ 130/85 och/eller medicinering Midjemått > 102 cm (M), > 88 cm (K)	Fasteglukos ≥ 5,6 mmol/l Triglycerider ≥ 1,7 mmol/l HDL kolesterol < 1,0 mmol/l (M), < 1,3 mmol/l (K) Blodtryck ≥ 130/85 och/eller medicinering
Kardiovaskulär risk	Ökad i prospektiva studier	Ökad i prospektiva studier	Oklar
Användning i klinisk praxis	Svår	Lätt	Lätt

M = män, K = kvinnor.

syndromet. Man utgår från variabler som är kontinuerliga (t.ex. BMI, midjemått, blodtryck, triglycerider) och måste följaktligen bestämma ett tröskelvärde för att få fram en kategorisk variabel. Fördelningen av många av de variabler som vi mäter, varierar i olika etniska grupper. Avsaknaden av en allmän patofysiologisk modell gör även valet av variabler svårt.

Det första förslaget till en allmän definition av metabola syndromet presenterades av en arbetsgrupp inom WHO 1998 och godkändes följande år (14). Förslaget innehöll en obligatorisk komponent i form av en störning i glukostoleransen eller insulinresistens hos

personer med normal glukostolerans. WHO:s förslag presenteras i Tabell II. WHO-definitionen kräver således glukosbelastning, dessutom behövs ett mått på insulinresistens och ytterligare en mätning av albumin i natturn. Detta har gjort förslaget svårt att använda i klinisk praxis. Förslaget utarbetat av det amerikanska kolesterolprogrammet (NCEP/ATP III) år 2001 var avsett att bli en definition som skulle göra det enkelt att konstatera metabola syndromet (24). För att fastställa eventuellt metabolt syndrom behövs endast fastblodprov för lipider och glukos, ett måttband för mätandet av midjemåttet och en blodtrycksmätare. Den här definitionen har fått stor



Figur 2. Antal personer med metabola syndromet enligt WHO (n = 454), NCEP (n = 483), IDF (n = 742) och samstämmighet mellan definitionerna hos 2 378 deltagare i PPP-Botniastudien.

användning men kritiserats för avsaknad av fokusering; alla möjliga kombinationer av komponenter (3 av 5) är möjliga. Midjemåttet är dessutom avsett för en amerikansk population och svårt att tillämpa i vissa etniska grupper. Det senaste förslaget, utarbetat av IDF (International Diabetes Federation) år 2005, utgår från bukfetma som ett obligatoriskt krav och framför specifika gränsvärden för bukfetma i olika populationer (25).

En fungerande definition bör kunna påvisa att diagnosen metabolt syndrom har konsekvenser. Metabola syndromet har ju lyfts fram som en ny riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och även typ 2-diabetes. WHO:s definition har testats i Botniastudien där man kunde visa att metabola syndromet var associerat med en trefaldig förekomst av koronarsjukdom och slaganfall (stroke) hos dem som hade metabolt syndrom. I en 7 års prospektiv uppföljning var den kardiovaskulära mortaliteten klart högre hos dem som hade metabola syndromet i jämförelse med dem som inte fyllde kriterierna (12,2 mot 2,2 %) (26). I en prospektiv studie från Kuopio uppföljdes medelålders män i 11 års tid med avseende på kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet. Metabola syndromet, definierat enligt både WHO och NCEP, var klart förenat med en flerfaldig ökning av dödlighet i koronarsjukdom (27). Ett flertal studier har påvisat en ökad kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet i studier där man tillämpat WHO- och NCEP-definitionerna (4). Den nya IDF-definitionens konsekvenser är än så länge oklara.

Definitionen påverkar förekomsten på ett avgörande sätt

Vi har tillämpat de olika definitionerna på en österbottnisk population inom den s.k. PPP-Botnia-studien, som är en populationsbaserad studie. Man kommer att undersöka ca 5 000 personer i åldern 18–75 år, som slumpmässigt väljs ut bland befolkningen i vissa österbottniska kommuner. I undersökningen ingår bl.a. sockerbelastning, kartläggning av kardiovaskulära riskfaktorer och mätning av konditionen med hjälp av ett gångtest. Uppgifterna i Tabell III baseras på uppgifter om de första 2 500 deltagarna i studien (6). Vi kan se att den nya IDF-definitionen hittar nästan dubbelt så många personer med metabola syndromet som de två övriga definitionerna. Även WHO-definitionen identifierar en hög förekomst av metabola syndromet hos äldre män, vilket vid närmare analys sammanhänger med kriteriet för bukfetma (midja-höft-kvot) hos män. Förekomsten av metabola syndromet ökar enligt alla definitioner med stigande ålder. WHO- och NCEP-definitionerna hittar grovt sett ungefär lika stor förekomst av metabola syndromet i befolkningen, men i bara ungefär hälften av fallen hittar definitionerna samma individer. IDF-definitionen identifierar i hög utsträckning samma individer som NCEP definitionen men hittar därutöver flera individer, eftersom gränsvärdena för midjemått och blodsocker är lägre (Figur 2).

Tabell III.

Förekomst (%) av metabola syndromet hos 1 094 män och 1 284 kvinnor i PPP-Botnia-studien enligt olika definitioner.

	WHO	NCEP	IDF
Män			
18–29 år	7	9	10
30–59 år	21	20	33
60–75 år	37	27	41
Alla män	23	20	31
Kvinnor			
18–29 år	4	4	6
30–59 år	13	19	30
60–75 år	27	32	49
Alla kvinnor	16	20	31

Kritiska kommentarer om definitionen och konsekvenserna av metabola syndromet

Efter presentationen av den nya IDF-definitionen har en tidvis mycket livlig diskussion pågått kring metabola syndromet. Diskussionen har gällt metabola syndromet som fenomen, definitionen samt konsekvenserna av diagnosen metabolt syndrom. Kritikerna har bland annat ansett att kriterierna för de olika komponenterna är godtyckliga (5). En tillämpning av IDF-kriterierna skulle leda till att nästan varannan äldre person skulle svara mot kriterierna för metabola syndromet (Tabell III). Om riskindividerna utgör en stor del av befolkningen, är det kanske inte rätt strategi att söka riskindivider. Likaså frågar man sig om metabola syndromet i sig innebär någon större risk än summan av dess komponenter. Om så inte är fallet, är det kanske inte motiverat att söka metabolt syndrom utan i stället rikta in sig på att identifiera och åtgärda de enskilda riskfaktorerna.

Försvaren av metabola syndromet betonar vikten av att vi nu har en definition (IDF) som går att tillämpa på många olika populationer och etniska grupper. Man betonar att det är viktigt att använda metabola syndromet som en sällningsundersökning i befolkningen, och då är den första och enkla undersökningen att identifiera personer med bukfetma. Man framhåller att metabola syndromet är något mer än de enskilda komponenterna och att personer som fyller kriterierna för metabola

syndromet bör genomgå en mera noggrann individuell riskbedömning. Ur ett befolkningsperspektiv är livsstilsändringar av största betydelse, de innebär i första hand ändrade kost- och motionsvanor (28, 29).

Själva existensen av metabola syndromet, som ett kluster av metabola och kardiovaskulära riskfaktorer, har egentligen inte ifrågasatts. Epidemiologiska undersökningar, mera sofistikerade metabola studier och syndromets långa historia utifrån kliniska iakttagelser stödjer syndromets existens. En närmare kunskap om patofysiologin skulle givetvis utgöra en stabilare grund för eventuella kommande definitioner av syndromet och även skapa en grund för nya vårdmetoder, som inte enbart riktar in sig på de olika komponenterna utan även på själva kärnan i metabola syndromet.

MD Bo Isomaa
Folkhälsan Östanlid
Östanpavägen 32
68660 Jakobstad
bo.isomaa@folkhal-san.fi

Referenser

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
2. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *American Journal of Epidemiology* 2000;152:897–907.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28.
4. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–78.
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
6. Isomaa B, Tuomi T, Eriksson J, Lahti K, Forsén B, Holmström N et al., for the Botnia Study Group: Low physical fitness is associated with the metabolic syndrome- results from the PPP-Botnia Study (Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes in the Botnia Study). EASD abstract 2005.
7. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hyperten* 2006;24:621–626.
8. Kylin E: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;44:105–127.
9. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34.
10. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dt Gesundh.-Wesen* 1981;36:545–551.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
12. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1514–20.
13. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250:105–120.

-
14. World Health Organisation. Report of a WHO consultation: definition of metabolic syndrome in definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Alwan A, King H, Eds. Geneva, World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999, p.1-59.
 15. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DJ, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Diabetes* 1998;47:793-800.
 16. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J, on behalf of the ECAT Angina Pectoris Study Group. Involvement of the hemostatic system in the Insulin Resistance Syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1993;13:1865-73.
 17. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 200;102:42-47.
 18. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N et al. Fatty liver - an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73-79.
 19. Meigs JB. Invited commentary: Insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *American Journal of Epidemiology* 200;152:908-911.
 20. Lawlor DA, Ebrahimi S, May M, and Smith GD: (Mis)use of factor analysis in the study of Insulin Resistance Syndrome. *Am J Epidemiol* 2004;159:1013-18.
 21. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology* 1999;19:972-978.
 22. Després J-P: Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001;33:534-541.
 23. Isomaa B. A major health hazard: The metabolic syndrome (minireview). *Life Sciences* 2003;73:2395-2411.
 24. 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.
 25. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
 26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
 27. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
 28. Zimmet PZ, Alberti G: The metabolic syndrome: Perhaps an etiologic mystery but far from a myth- Where does the IDF stand? *Medscape Diabetes&Endocrinology* 2005 (www.medscape.com)
 29. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29:1689-92.