

Het metabool syndroom

Samenvatting

Mensen met het metabool syndroom hebben meer kans om type-2-diabetes te krijgen. Dit hoofdstuk bespreekt beknopt de historie van het concept metabool syndroom. Hierna wordt de meest recente definitie en vervolgens de ontstaanswijze van het metabool syndroom besproken. Daarnaast wordt ingegaan op de relatie tussen type-2-diabetes en het metabool syndroom, met als centrale verbinding het begrip insulineresistentie. Ook wordt aandacht besteed aan het metabool syndroom als conglomeraat van risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten.

- 2.1 Inleiding – 12
- 2.2 Historisch perspectief – 12
- 2.3 Definitie – 14
- 2.4 Pathogenese – 15

2.1 Inleiding

Mensen met het metabool syndroom hebben meer kans om type-2-diabetes te krijgen. Dit hoofdstuk bespreekt beknopt de historie van het concept metabool syndroom. Hierna worden de meest recente definitie en vervolgens de ontstaanswijze besproken.

2.2 Historisch perspectief

Het metabool syndroom is een combinatie van verschillende factoren, waaraan waarschijnlijk een gemeenschappelijke oorzaak ten grondslag ligt. Elk van deze factoren vormt een afzonderlijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. In principe vertoont een patiënt met het metabool syndroom geen symptomen. Meestal presenteert hij zich dan ook pas op het moment dat er complicaties optreden.

Er bestaan diverse definities voor het metabool syndroom (zie ► paragraaf 2.3). Deze definities verschillen onderling vooral in de grenswaarden die gehanteerd worden voor de variabelen die tot het metabool syndroom worden gerekend.

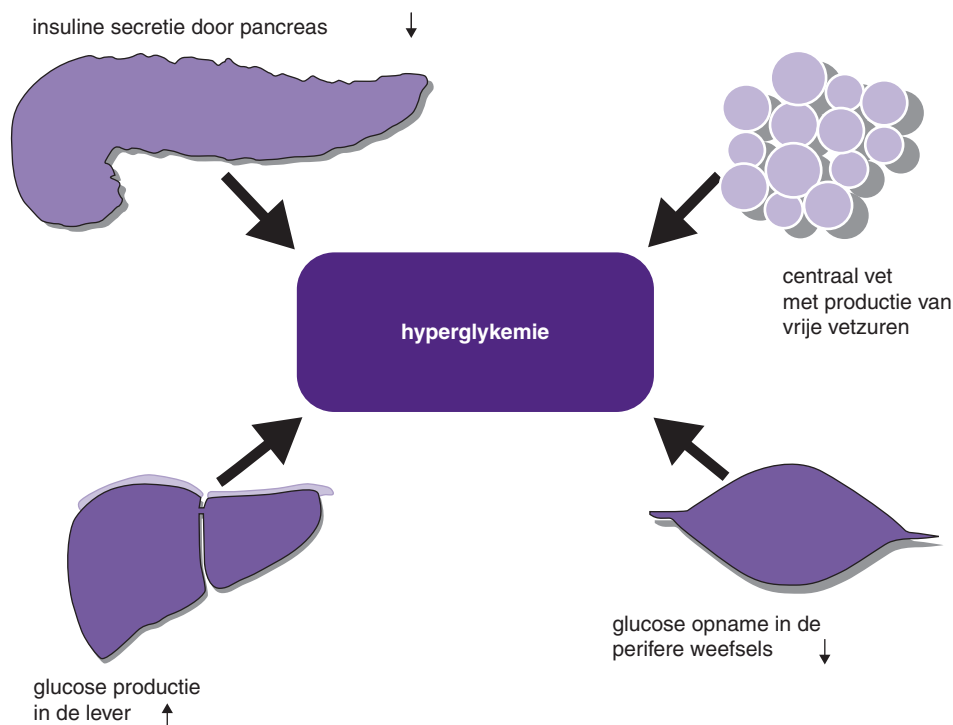
In 1988 werd het metabool syndroom als denkmodel gelanceerd tijdens de jaarlijkse bijkomst van de American Diabetes Association. Reaven introduceerde in een voordracht de term ‘insulineresistentiesyndroom’ ofwel syndroom X. Reaven stelde dat ongevoeligheid voor insuline en de daarvoor compenserende toename in insulineproductie patiënten gevoeliger maakte voor het ontwikkelen van zowel hypertensie, dyslipidemie als diabetes mellitus. Hierdoor en daarmee samenhangend ontstaat een hoger risico op hart- en vaatziekten. Hoewel Reaven obesitas niet in zijn lijst van factoren had opgenomen, erkende hij wel gewichtsverlies en lichamelijke activiteit als voor de hand liggende behandeling voor het syndroom X.

Tijdens hetzelfde ADA-congres in 1988 merkte De Fronzo op dat insulineresistentie uitwerking had op een breed scala van orgaansystemen, zoals de skeletspieren, de lever en op het niveau van de vetcellen. Zo lang het vermogen van de bètacellen in de pancreas om de progressieve insulineresistentie te compenseren niet wordt overschreden, blijft het mogelijk om nuchtere en postprandiale glykemie te beheersen. Wanneer de bètacellen niet meer in staat zijn de glykemische balans te bewaren, manifesteert zich diabetes mellitus. In 1988 werd de rol van het in de buikorganen centraal opgeslagen vet als basisprobleem voor het ontstaan van het metabool syndroom nog niet als zodanig erkend. Pas in 2003 integreerde De Fronzo het centrale vet en de vrije vetzuren tot een cruciale schakel in zijn model voor het ontstaan van insulineresistentie (zie ■ figuur 2.1).

Casus 2.1 Beoordeling van een patiënt met prediabetes op kenmerken van het metabool syndroom

Een praktijkondersteuner inventariseert een patiënt bij wie recent de diagnose prediabetes is gesteld, aan de hand van in veneus plasma bepaalde nuchtere glucose en een glucose twee uur postprandiaal. Bij haar inventarisatie verzamelt ze een aantal aanvullende onderzoeksgegevens:

- totaal cholesterol: 6,3 mmol/L, triglyceriden 1,8 mmol/L, HDL 1,1 mmol/L;
- glucose nuchter: 6,2 mmol/L;



■ **Figuur 2.1** Model van het metabool syndroom, met daarin een cruciale rol voor het centrale vetweefsel. (Vrij naar DeFronzo RA, 2009)

- tailleomvang: 100 cm;
- bloeddruk systolisch: 140 mmHg (onbehandeld).

Vraag 2.1

Welke van de genoemde onderzoeksgegevens voldoen aan de definitie van het metabool syndroom? Maak hierbij gebruik van de informatie uit ■ tabel 2.1.

Casus 2.2 Een belaste cardiovasculaire anamnese voorafgaand aan een verhoogde nuchtere bloedglucose

Meneer W. (64) maakte in 1991 een myocardinfarct door. Ten tijde van het infarct rookte hij en had hij fors overgewicht en hypertensie. Hij houdt zich sinds het infarct keurig aan de secundaire preventiemaatregelen. Het roken werd gestaakt en hij gebruikt simvastatine 40 mg, acetylsalicylzuur 80 mg en enalapril 20 mg. Meneer W. is uit controle van de cardioloog ontslagen en vervoegt zich jaarlijks bij de huisarts. Bij laboratoriumcontrole viel nu voor het eerst een veneuze nuchtere bloedglucose van 8,7 mmol/L op. Het hierna bepaalde HbA1c betrof 8%.

Vraag 2.2

Interpreteer de gevonden glucosewaarden van meneer W.

- Welk percentage van de patiënten maakt reeds voor het stellen van de diagnose type-2-diabetes een cardiovasculair event door?
- Welk percentage van de patiënten met type-2-diabetes overlijdt uiteindelijk aan cardiovasculaire complicaties (maak voor de beantwoording van de vragen gebruik van de informatie uit hoofdstuk 5).

■ **Tabel 2.1** De criteria voor het metabool syndroom van het National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Bij drie of meer van de genoemde criteria is er sprake van het metabool syndroom (waarbij triglyceriden en HDL-cholesterol apart geteld worden).

criterium	allen	mannen	vrouwen
abdominale obesitas: tailleomtrek		> 102 cm	> 88 cm
triglyceriden	> 1,7 mmol/L		
HDL-cholesterol		< 1,0 mmol/L	< 1,3 mmol/L
bloeddruk systolisch	> 130		
bloeddruk diastolisch	> 85 (of behandeld voor hypertensie)		
glucose-intolerantie nuchtere glucose	> 6,1 mmol/L		

2.3 Definitie

In 2001 formuleerde het National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) vijf sleutelcomponenten van het metabool syndroom die stuk voor stuk gerelateerd zijn aan cardiovasculaire ziekte en samen een synergetische werking hebben. Dit zijn:

1. abdominale obesitas;
2. atherogene (bloedvatvernauwing veroorzakende) dyslipidemie;
3. hypertensie;
4. glucose-intolerantie;
5. insulineresistentie (zie ■ tabel 2.1).

Andere omschrijvingen van het metabool syndroom, zoals de definities van de World Health Organization (WHO; 1999) en de International Diabetes Federation (IDF; 2005), plaatsen de insulineresistentie meer centraal dan abdominale obesitas. Dit komt in hun definities tot uiting in meer gedifferentieerde maten voor glucose-intolerantie (met afkappen voor nuchtere en postprandiale glucose, glucosetolerantietest, of glucoseopname in studies naar diabetesgerelateerde oogaandoeningen) en het vervangen van tailleomtrek

door BMI. De WHO-definitie betreft er nog een afkappunt voor microalbuminurie bij. Het zal duidelijk zijn dat welke definitie voor metabool syndroom met de bijbehorende criteria er wordt gehanteerd, bepalend is voor de gevonden prevalentie van metabool syndroom in een populatie. De NCEP-ATP-III-criteria (zie [■](#) tabel 2.1) zijn in onderzoek het meest gehanteerd. In de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) werd met behulp van NCEP-ATP-III-criteria vastgesteld dat 27% van de Amerikaanse volwassenen voldoet aan de kenmerken van het metabool syndroom.

Kritische kanttekeningen bij de definiëring van het metabool syndroom betreffen nog de seksespecifieke afkappunten voor criteria zoals tailleomtrek en HDL-cholesterol. Verder zal er nog meer *evidence* verzameld moeten worden voor de hypothese dat eenzelfde mate aan intra-abdominaal vet bij mannen en vrouwen tot een verschil in risico op hart- en vaatziekten leidt. Daarnaast moet bij het criterium bloeddruk verder verduidelijkt worden of het gaat om systolische en diastolische bloeddruk afzonderlijk of om de combinatie van beide. Bovendien moet nog verhelderd worden hoe reeds behandelde hypertensie meegewogen moet worden.

2.4 Pathogenese

In vroeger tijden van schaarste gold overduidelijk dat de kans op overleven direct gecorreleerd was met het vermogen om energie op te slaan in de vorm van vet. Deze vetvoorraad, gelokaliseerd in vetcellen (adipocyten), kon dan weer gebruikt worden als brandstof als de energieaanvoer in de vorm van calorieën te wensen overliet. Tijdens een periode van vasten gebruikt het lichaam de uit het opgeslagen vet vrijgekomen vrije vetzuren als brandstof. Zodra vrije vetzuren vanuit het centrale abdominale vet in de circulatie komen, ontstaat er, fysiologisch, een zekere insulineresistentie. Deze heeft als functie om koolhydraten te sparen voor de vitale organen die aangewezen zijn op koolhydraten als brandstof, zoals het centrale zenuwstelsel.

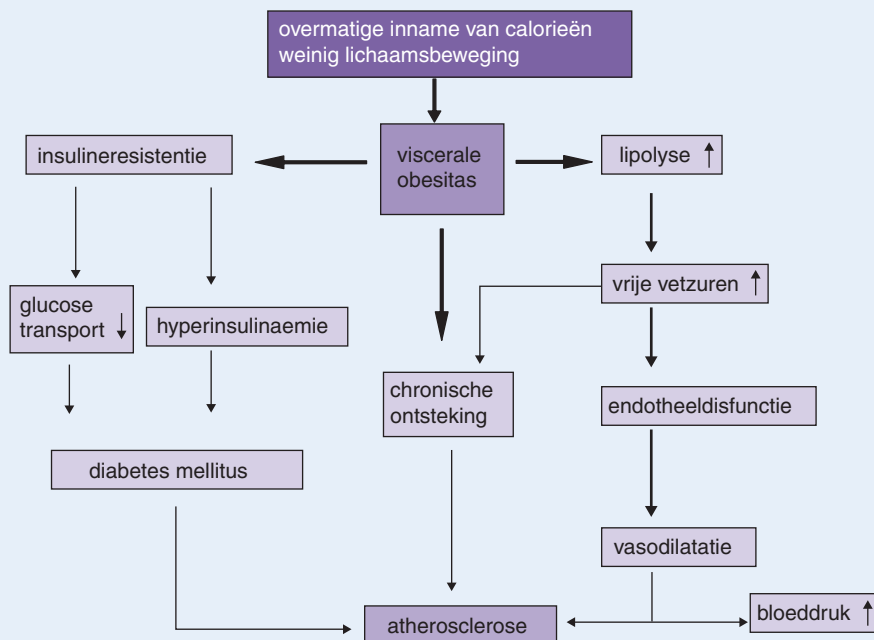
In tijden van overvloed heeft dit fysiologische mechanisme geen functie. Onder deze omstandigheden blijft het glucosemetabolisme, bij een overmatige productie van vrije vetzuren, in balans zolang de basale en postprandiale insulinesecretie de door de vrije vetzuren aangezette insulineresistentie kunnen compenseren. Door de combinatie van een overmatige inname van calorieën en een gebrek aan lichamelijke beweging is er, vooral in de westerse wereld, sprake van een explosieve toename van obesitas. Obesitas en in het bijzonder de stapeling van abdominaal vet vergroot het risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom.

Voor een verduidelijking van de samenhang tussen de verschillende elementen van het metabool syndroom wordt in het volgende kader kort ingaan op elk van deze elementen. Achtereenvolgens komen hierbij aan de orde de belangrijke rol van het centrale buikvet en de invloed hiervan op het ontstaan van gestoorde glucosetolerantie, op de bloedvetten, op de productie van eiwitten die betrokken zijn bij ontstekingsprocessen en op de invloed die op en vanuit de vaatwand gegenereerd wordt in het evenwicht tussen stolling/antistolling en op de bloeddruk. Het kader biedt verdere verdieping van de kennis over de verschillende aspecten van het metabool syndroom.

Mechanismen van het metabool syndroom

Abdominaal vet als sturend mechanisme

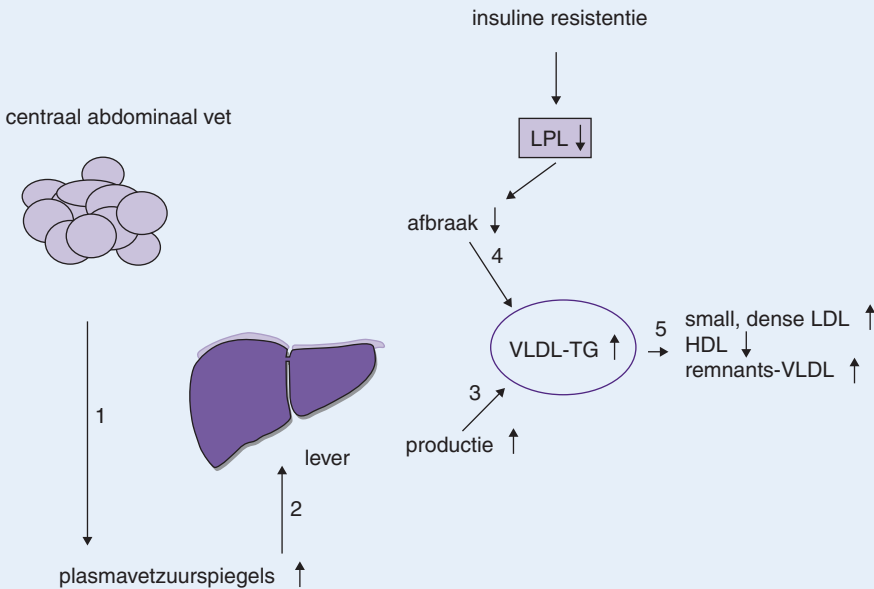
Het abdominale buikvet (centrale obesitas) vormt de basis voor het ontstaan van het metabool syndroom. Vanuit het centrale vet worden diverse met elkaar samenhangende processen in gang gezet (zie ■ figuur 2.2).



■ **Figuur 2.2** Rol van het centrale buikvet in het metabool syndroom. Toename van het viscerale vet (in de ingewanden) leidt tot verstoring van het lipidenspectrum, toename van insulineresistentie, diabetes mellitus en hypertensie.

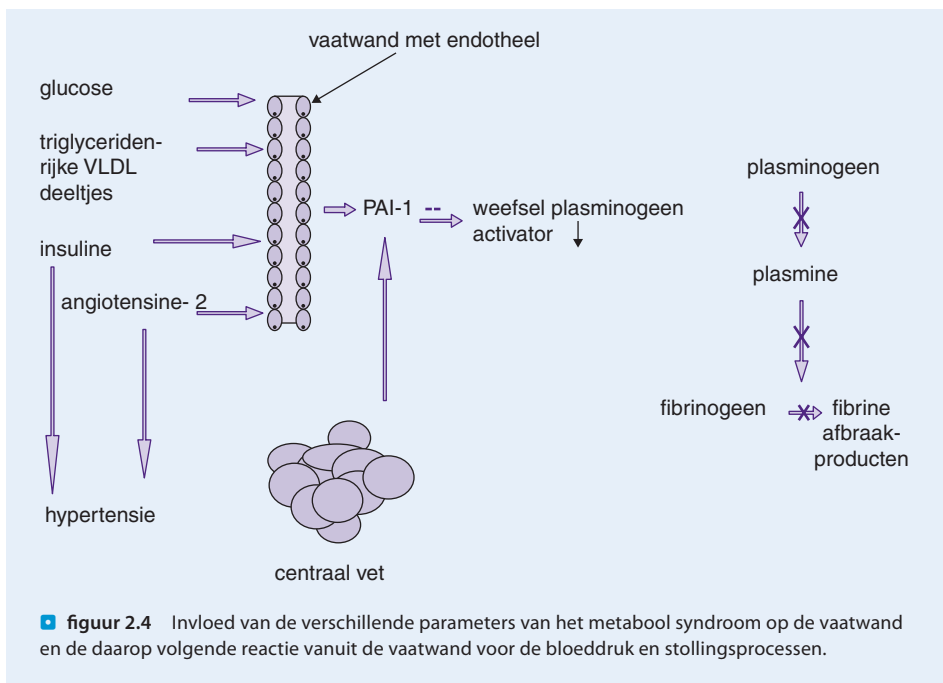
Uit het centrale buikvet komt een overmaat aan niet-veresterde vrije vetzuren vrij. Deze vetzuren hebben verschillende effecten op meerdere organen.

- In de eerste plaats resulteren de vrije vetzuren in een toename van de insulineresistentie, zowel perifeer als in de lever. Wanneer de insulineresistentie niet langer gecompenseerd kan worden door een toename van de insulineproductie in de pancreas, manifesteert zich diabetes mellitus).
- Daarnaast leidt het verhoogde aanbod van vrije vetzuren aan de lever tot de productie van triglyceridenrijke cholesteroldeeltjes (VLDL). Hierdoor ontwikkelt zich een voor het metabool syndroom kenmerkend lipidenprofiel met verhoogde triglyceriden en een laag HDL-cholesterol. Daarnaast reguleert het centrale vet de synthese van adinopectine die daarin plaatsvindt (zie ■ figuur 2.3).



■ **Figuur 2.3** Het ontstaan van dyslipidemie bij het metabool syndroom. Ten gevolge van insuline-resistentie wordt de insulineresistentie minder onderdrukt en vindt er een verhoogde productie van vrije vetzuren plaats (1). Deze vrije vetzuren worden naar de lever getransporteerd (2), waar ze dienen voor een verhoogde productie van VLDL (3). Door de insulineresistentie is het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van de triglyceridenrijke VLDL-deeltjes verminderd actief, waardoor de afbraak van de VLDL-deeltjes is afgenomen (4). Het resultaat ((3) + (4)) is een overmaat van VLDL-deeltjes in de bloedbaan (5), wat zich uit in een verhoogd triglyceridengehalte.

- Bovendien vindt in het centrale vet de productie plaats van eiwitten die een rol spelen bij ontstekingsprocessen zoals tumornecrosefactor- α (TNF- α) en interleukine-6. Deze ontstekings-eiwitten oefenen een brede invloed uit die weer leidt tot verdere insulineresistentie, vrijkomen van vetzuren (lipolyse) en disfunctie van de vaatwand (endotheeldisfunctie) en een afname van adiponectine, een hormoon dat in het vetweefsel geproduceerd wordt en in de perifere weefsels een gunstig effect heeft op de vetstofwisseling en de insulineresistentie.
- Verder produceert het centrale vet een eiwit dat een rol speelt in het stollingsevenwicht, PAI-1. Hierdoor ontstaat in het vaatstelsel een milieu waarin stollingsneiging de boventoon gaat voeren (zie ■ figuur 2.4).



Insulineresistentie en hyperglykemie

Het centrale buikvet draagt op verschillende niveaus bij aan het ontstaan van insulineresistentie (■ figuur 2.4). Vanuit het buikvet komen vrije vetzuren beschikbaar en daarnaast produceert het abdominale vet eiwitten zoals interleukine-6 en tumornecrosefactor- α , die betrokken zijn bij ontstekingsprocessen. De insulineresistentie uit zich in de perifere organen, bijvoorbeeld in de spier, in een verminderde glucoseopname in respons op insuline. Daarnaast neemt door insulineresistentie de invloed van insuline op de lever af, waardoor het vrijkomen van in de vorm van glycogeen opgeslagen glucose (glycogenolyse) te weinig wordt onderdrukt. Hierdoor stijgt de nuchtere bloedglucose. In de pancreas vermindert de respons van de vroege insuliniëpiek in reactie op de maaltijd, waardoor postprandiale glucosewaarden oplopen.

Dyslipidemie

Lipiden vormen een belangrijke energiebron voor het lichaam. Daarnaast dienen vetten ook als bouwstof voor onder meer de celwand. Bovendien is vet een bestanddeel voor de synthese van sommige hormonen. Vetten uit de voeding worden in de darm door enzymen gesplitst in vetzuren en glycerol. Na opname via de darmwand worden deze bestanddelen omgevormd tot triglyceriden. Naast de opname via de darm van vetten uit de voeding, vindt ook synthese van vetten (triglyceriden) in de lever plaats. In het lichaam worden lipiden naar de lever en van de lever naar de perifere weefsels vervoerd als lipoproteïnen: deeltjes waarbij vetten zoals triglyceriden, vrij cholesterol en cholesterolesters in eiwitten (apoproteïnen) verpakt zijn.

Deze lipoproteïnen kunnen worden onderverdeeld in chylomicronen, very-low-densitylipoproteïne (VLDL), high-densitylipoproteïne (HDL) en low-densitylipoproteïne (LDL). Het begrip 'density' verwijst naar het verschil in dichtheid waarmee de lipoproteïnen natuurkundig van elkaar verschillen. Dichtheid geeft de hoeveelheid massa per volume weer. De chylomicronen en VLDL bevatten voornamelijk triglyceriden en slechts weinig cholesterol. De afbraakproducten van VLDL (de VLDL-remnants) zijn relatief rijk aan cholesterolesters en de LDL-deeltjes bevatten voornamelijk cholesterolesters. Hetzelfde geldt voor de HDL-lipoproteïnen, die het overtollige cholesterol vanuit de periferie terug naar de lever transporteren en dus beschermen tegen atherosclerose. 70% van het cholesterol bevindt zich in het LDL en 25% van het cholesterol zit in HDL-deeltjes.

De vetten uit de darm worden na opname verpakt in het lipoproteïne chylomicron, terwijl de door de lever geproduceerde triglyceriden getransporteerd worden in het lipoproteïne VLDL. Na opname in de perifere weefsels worden vetten als triglyceriden opgeslagen (lipogenese). Wanneer vetten voor energieverbranding nodig zijn, vindt vetafbraak (lipolyse) plaats van triglyceriden tot vrije vetzuren en glycerol.

Een gezond lipidenspectrum kan kort worden samengevat in de 5-3-2-1-regel; totaal cholesterol lager dan 5,0 mmol/L, LDL-cholesterol lager dan 3,0 mmol/L, triglyceridengehalte lager dan 2,0 mmol/L en HDL-cholesterol hoger dan 1,0 mmol/L. Uitgaande van deze criteria is bij 30 tot 70% van de mensen met type-2-diabetes sprake van een gestoord lipidenspectrum.

De dyslipidemie bij patiënten met type-2-diabetes wordt gekenmerkt door een verhoogde plasmatriglycerideconcentratie en een verlaagde HDL-cholesterolconcentratie. Bij een goede glykemische controle is het LDL-cholesterol niet verhoogd. Wel zijn de LDL-deeltjes kleiner en werken ze meer bloedvatvernauwend (atherogeen).

De verstoring in het lipidenspectrum bij type-2-diabetes wordt veroorzaakt door insulineresistentie (■ figuur 2.3). In het intra-abdominale vetweefsel leidt insulineresistentie tot verminderd vasthouden van vetzuren. Hierdoor stijgt de spiegel van vrije vetzuren in het plasma. Er ontstaat een verhoogd aanbod van vrije vetzuren vanuit het vetweefsel naar de lever, wat in de lever leidt tot een verhoogde productie van VLDL. Bij type-2-diabetes is de afbraak van deze triglyceridenrijke lipoproteïnen door het enzym lipoproteïnelypase (LPL) gestoord. De verhoogde productie en de gestoorde afbraak van VLDL leiden tot een overmaat van VLDL-deeltjes in het bloed (en dus tot hypertriglyceridemie). Uiteindelijk draagt de overmaat aan VLDL-deeltjes bij aan de voor type-2-diabetes kenmerkende veranderingen in het lipidenspectrum met kleine LDL-deeltjes ('small dense LDL') en een laag HDL-cholesterol.

Indien totaal-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden bekend zijn, kan met behulp van de formule van Friedewald het LDL-cholesterol worden berekend. Voorwaarde is dat het triglyceridengehalte < 4 mmol/L. De formule luidt:

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{totaal-cholesterol} - \text{HDL-cholesterol} - [0,45 \times \text{triglyceriden}]$$

Ontsteking en toename van stollingsneiging in de vaatwand

Obesitas draagt bij aan een, voor het metabool syndroom kenmerkend, milieu waarbij in de vaatwand ontstekingsprocessen in gang gezet worden en een verhoogde stollingsneiging in het bloed ontstaat. Stapeling van atherogene kleine LDL-deeltjes in de vaatwand leidt tot een ontstekingsreactie waarbij het endotheel, de bekleding van de vaatwand, betrokken raakt (■ figuur 2.4). Dit komt tot uiting in de verhoogde productie van verschillende ontstekings-eiwitten zoals TNF- α , interleukine-6 en bij ontstekingsprocessen betrokken acute fase-eiwitten zoals *c-reactive proteïne* (CRP). Interleukine-6 remt bovendien de werking van insuline, terwijl TNF- α de het vrijkomen van vetzuren (lipolyse) bevordert. Zodra het endotheel wordt blootgesteld aan een overmaat van insuline (zoals bij hyperinsulinemie bij insulineresistentie), glucose en triglyceridenrijke cholesteroldeeltjes (VLDL), vindt in de celkern van de endotheelcellen in de vaatwand via gen-activatie een versterkte productie plaats van PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*). Ook in het vetweefsel wordt PAI-1 geproduceerd. Daarnaast draagt een geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), met toename van productie van angiotensine II, bij aan de toegenomen productie van PAI-1. PAI-1 remt de weefselplasminogeenactivator, waardoor uiteindelijk een verminderde omzetting van plasminogeen in plasmine optreedt. Plasmine speelt een cruciale rol in het opruimen van bloedstolseltjes via de omzetting van fibrinogeen in fibrine. Via verhoogde productie van PAI-1 ontstaat dus een verschuiving van het evenwicht van de stollingscascade, waarbij factoren die bloedstolling bevorderen gaan overheersen. Deze processen zijn mede verantwoordelijk voor het sterk verhoogd voorkomen van de voor type-2-diabetes kenmerkende macrovasculaire complicaties.

Daarnaast dragen zowel hyperinsulinemie en activatie van hormonale systemen in de nieren (het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)) bij aan het ontstaan van hypertensie. Belangrijk hierbij is dat een gestoorde endotheelfunctie leidt tot 'arterial stiffness' met een verhoging van de vaatweerstand.

Kernpunten

- Het metabool syndroom is een conglomeraat van factoren waarin centrale obesitas, insulineresistentie, lipidenstoornissen en verhoogde bloeddruk op de voorgrond staan.
- Iemand met het metabool syndroom loopt meer risico op het ontwikkelen van type-2-diabetes en hart- en vaatziekten.
- Preventie van de ontwikkeling van type-2-diabetes en vermindering van het risico op hart- en vaatziekten is mogelijk door vermindering van de centrale obesitas door leefstijlverandering en multifactoriële behandeling van de overige componenten van het metabool syndroom (zie Deel II, Behandeling van diabetes mellitus).

Dichter bij diabetes

Een praktische handleiding

Holtrop, R.

2015, XIII, 235 p., Softcover

ISBN: 978-90-368-1052-4