

## Metabola syndromet

Man har känt till det ganska länge, men det var framförallt i slutet på 80-talet som det uppmärksammades ordentligt att vissa av de här riskfaktorerna går tillsammans. Samma individ som har högt blodtryck tenderar att även ha diabetes och lipidstörningar, en dyslipidemi med höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol. Det är just låga nivåer av det goda kolesterolet och övervikt, framförallt övervikt på magen som går ihop med de här sjukdomarna. I det här fallet har jag exemplifierat det genom att rita en ring för hypertoni, diabetes, dyslipidemi och obesitas och man kan se att de här ringarna går in i varandra vilket får symbolisera att man kan ha antingen en del, men väldigt ofta flera delar (flera av de här sjukdomarna samtidigt)

Det här brukar man kalla för det metabola syndromet (att man har flera av de här riskfaktorerna tillsammans). Det salufördes av en amerikansk diabetolog som heter Gerald Rieven, som beskrev det här 1988. Det var många andra grupper som också visade det här i slutet av 80-talet, men det var inte förrän 10 år senare som idéerna började slå igenom riktigt och WHO gjorde en tydlig definition av det metabola syndromet. Nu var det flera andra forskare som tyckte att definitionen var inte så bra och framförallt gick det inte att tillämpa praktiskt, så att flera andra grupperingar tog senare som jag har skrivit i den här bilden och lade fram sina egna, oftast enklare definitioner av det metabola syndromet. Den som använts mest i forskning och i praktiken brukar man kalla NCEP-kriterierna från 2001. För NCEP-kriterierna för metabola syndromet ingår 5 olika kriterier om man har 3 eller fler utav de här 5 riskfaktorerna så har man det metabola syndromet. Riskfaktorerna är abdominell obesitas (man är tjock om magen), och som ni ser här så är det en litet högre gräns för män jämfört med kvinnor, för serum-triglycerider. Gränsen för vad som räknas som lågt HDL-kolesterol, (det goda kolesterolet), det är också litet olika gränser för män och kvinnor. Vi har blodtryck och vi har fastglukos som ingående riskfaktorer. Om man har 3 av de här 5 riskfaktorerna, då har man metabola syndromet. Hur vanligt är det? Jo det här har man undersökt i många olika kohorter, och det här är en sammanställning.

I gruppen 20-åringar upp till 70+ , är det litet drygt 20% som har det metabola syndromet. Delar man sen in det i olika åldersgrupper, så ser ni att det ökar med ökande ålder, från mindre än 10 % hos de yngsta åldersgrupperna, upp till över 40% hos dom äldre. Ni ser också

att det inte finns någon dramatisk skillnad mellan män och kvinnor. I vissa åldersgrupper är det vanligare hos män, , med det kan vara tvärt om i andra åldersgrupper.

Vi har studerat en grupp 70-åringar i Uppsala, som vi bjöd in slumpmässigt från folkbokföringsregistret. Vi undersökte 1016 stycken för att vara exakt och tittade på metabola syndromet och när vi gör en frekvensdistribution här över hur många sådana här NCEP-kriterier här , det är alltså maximalt 5 stycken man kan ha, så ser vi att ungefär 100 av dom 1000 inte har något som helst kriterium, medan 23% hade 3 eller flera kriterier, d v s : de har det metabola syndromet., och det stämmer ganska väl med vad man har sett i övrigt i litteraturen.

Hur viktigt är då det metabola syndromet om man ser det som riskfaktor i sig? Det här har man studerat bland annat i Finland, där man tog en grupp individer och tittade på om man hade det metabola syndromet eller inte. Man följde dem i litet drygt ett decennium och såg vilka som dog i kardiovaskulära sjukdomar. De som hade metabola syndromet hade en ökad risk 3,5 gånger högre än dom som inte hade det metabola syndromet, så det är alltså en betydligt ökad risk att ha det här. Vi har själva tittat i en grupp medelålders män som vi har följt i över 30 år, och vi ville se där om metabola syndromet tillförde någon ytterligare information om vi tog hänsyn till som klassiska riskfaktorerna, d v s diabetes, hypertoni, rökning, och serumkolesterol, och vi kunde då se at om man hade metabola syndromer, vilket är den röda linjen och tar hänsyn till de klassiska riskfaktorerna, så har vi ändå en ungefär 60% förhöjning av kardiovaskulär mortalitet jämfört med om man inte hade det, så även när man mäter de vanliga riskfaktorerna, så tillför mätning av det metabola syndromet viktig riskinformation.

Varför får man då metabola syndromet? Vad är det som gör att flera olika riskfaktorer tenderar att komma samtidigt? Vad är det som gör den här genensamma nämnaren? Det vet man inte riktigt, men man har olika förklaringsmodeller. Den första är att personer med metabola syndromet har insulinresistens och får en kompensatorisk hyperinsulinemi. En annan hypotes utgår från den visceral fetman , medan en tredje hypotes utgår från ett ökat sympatikustonus.

Vi börjar med den första förklaringsmodellen litet mer i detalj. Insulinresistens leder till en kompensatorisk hyperinsulinemi, utom om man har en diabetes som har gått en längre tid, då sjunker insulinnivåerna istället. Hyperinsulinemi leder till att man får dyslipidemi med höga triglycerider och lågt HDL, via att insulinet påverkar lever- och fettceller.

Hyperinsulinemi kan också ge hypertoni så man får en salt- och vätskeretention i njurarna via höga insulinnivåer. Hyperinsulinemi kan också ge en sympatikusökning som höjer blodtrycket och dessutom ger dyslipidemi via att man får en ökad lipolys i fettvävnaden.

Visceral fetma, vad är det för någonting? Jo, det är att man har fett inne i bukhålan, och inte ute i subkutan vävnad. Den här bilden visar 2 stycken olika CT-bilder över buken i ländryggshöjd. Ni kan se att eftersom fett blir svart på bilderna, så ser ni att i personen till vänster, som faktiskt har samma BMI som personen till höger (samma grad av fetma), så har personen till vänster svart inne i buken, (fettet ligger mellan bukorganen och tarmarna).

Personen till höger har fett framförallt utanför bukhålan, som ett ordentligt lager skyddande subkutan späck, skulle man kunna kalla det.

Visceral fetma, framförallt det som ligger inne i buken kan mobilisera fettsyror direkt vid lipolysen till levern. Fettsyrorna går då direkt från tarmpaketet via vena porta. I levern ger upphov till dyslipidemi och insulinresistens i levern. Man har också sett att visceral fetma ökar sympatikusonus och att det kan aktivera renin-angiotensin-aldosteron-systemet, som är välkänt för att påverka saltbalansen, ge vasokonstriktion och öka blodtrycket

Och som vi har sagt tidigare, ett ökat sympatikus ger vasokonstriktion som höjer blodtrycket, det ger lipolys som ger dyslipidemi och även kan ge insulinresistens i sig.

Som ni ser så dom här 3 olika förklaringsmodellerna går väldigt mycket in i varandra och har många genensamma nämnare, och troligen är det svårt att dissekera ut en enda faktor som är den genensamma nämnaren till metabola syndromet, utan det är antagligen flera faktorer som samverkar

I den här bilden ser vi relationen mellan insulinkänslighet mätt med en speciell teknik och det uttrycks på y-axeln som glucose disposal, och ett högt värde där påvisar en bra insulinkänslighet. Ett lågt värde påvisar insulinresistens, och sen har man med antingen CT eller MR mätt den visceral fetman, och ni ser att det finns en invers korrelation: ju mer visceral fettväv man har, desto sämre är insulinkänsligheten

Förutom de här 5 faktorerna som ingår i NCEP-kriterierna för metabola syndromet så finns det andra faktorer som man har associerat med det här syndromet. Mikroinflammation är en lätt förhöjning av proinflammatoriska markörer. Man brukar oftast använda sig av högkänsligt CRP för att mäta det. Man ser ofta hos personer med metabola syndromet en aktivering av koagulationssystemet och en nedsatt aktivitet av det fibrinolytiska systemet. Även PAI-1-nivåer är förhöjda vid det metabola syndromet. Metabola syndromet är också associerat med gikt. Det brukar man mäta som en förhöjning av serum-urat-nivåer i blodet. Metabola

syndromet är också associerat med vänsterkammarmhypertrofi som man oftast och bäst mäter som vänsterkammarmassa (LVM) med ekokardiografi eller eventuellt med MR. Metabola syndromet är dock inte associerat speciellt mycket med rökning, och är inte så speciellt mycket associerat med LDL-kolesterol-nivåer. Här är bara några exempel på hur det kan se ut i vår populationsstudie på 70-åriga personer i Uppsala. Här har vi nivåerna av serumurinsyra, och det är 2 staplar. En står det en nolla under, och det är de som inte har metabola syndromet. En stapel står det en etta under, och det är de som har metabola syndromet. Den där lilla "fnuppen" uppe på staplarna är standard error och ni ser då att dom med metabola syndromet har högre nivåer av urinsyra, de har högre nivåer av CRP, de har högre nivåer av vänsterkammarmassa (mer vänsterkammarmhypertrofi). De har också en påverkan på koagulationssystemet, här uttryckt som förhöjda nivåer utav PAI-1.

För att sammanfatta kunskapen om det metabola syndromet vi har idag: det är vanligt. Prevalensen stiger med åldern, slår man ut det på alla åldrar så är det ungefär en fjärdedel som har metabola syndromet i Sverige. Vi vet inte riktigt vilken den gemensamma faktorn är som gör att man utvecklar den här aggregeringen av riskfaktorer, men insulinresistens, hyperlipidemi, visceral fetma och en ökad sympatikustonus bidrar säker på olika sätt. Vi ser att metabola syndromet är en riskfaktor som har en kraft utöver dom klassiska riskfaktorerna att kunna predicera dom framtida kardiovaskulära händelser. Och vi ser också att det metabola syndromet är associerat med ett flertal andra riskmarkörer som t ex CRP, PAI-1-nivåer, hög uratnivå och vänsterkammarmhypertrofi.