

DIAGNOSE METABOOL SYNDROOM

Alleen al de term jaagt sommigen op de kast

Hoewel het inmiddels een officieel begrip is, zijn er nog genoeg wetenschappers die het bestaan van een zogenaamd metabool syndroom ter discussie stellen. Zij betwijfelen of het zin heeft dit syndroom te diagnosticeren.

IN DE RING

Een reeks artikelen over medische controversen. Alle afleveringen staan op www.medischcontact.nl/indering

Redactie: Evert Pronk
(e.pronk@medischcontact.nl)



HENK MAASSEN

'Syndroom X' werd het wel genoemd, het insulineresistentiesyndroom, of 'het dodelijk kwartet'. In 1998 lanceerde de wereldgezondheidsorganisatie WHO het begrip dat algemeen ingang vond: metabool syndroom. Allemaal benamingen voor een op termijn gevaarlijk mengsel van hypertensie, dyslipidemie, overgewicht en prediabetes. In de Verenigde Staten is inmiddels een kwart van de bevolking

bekend met het syndroom. Verschillende enquêtes onder cardiologen, internisten en endocrinologen wijzen uit dat de meerderheid van hen overtuigd is van de zin van de diagnose.

Wat niet wegneemt dat sommigen sceptisch blijven. Alleen al de verschillende definities (zie kader 1) van het syndroom maken volgens critici duidelijk dat het bepaald geen afspiegeling is van evidence-based onderzoek. Zoals internist-diabetoloog prof. dr. Rob Heine (VUmc, Amsterdam) zegt: 'Al die definities zijn het resultaat van achterkamer-

1. VIER DEFINITIES VAN HET METABOOL SYNDROOM

WHO (WERELDGEZONDHEIDSORGANISATIE, 1998)

Diabetes of gestoorde nuchtere glucose, of insulineresistentie en twee van de volgende vier criteria:

- BMI >30 of een taille-/heupomtrek van 0,90 bij mannen of 0,85 bij vrouwen
- triglyceridenwaarde $\geq 1,7$ mmol/l of HDL-cholesterol <0,9 (man) of <1,0 (vrouw)
- bloeddruk >140/90 mmHg
- albumine-excretie >20 $\mu\text{g}/\text{min}$

EGIR (EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE, 1999)

Insulineresistentie of hyperinsulinemie en twee van de volgende vier criteria:

- tailleomtrek ≥ 94 cm (man), ≥ 80 cm (vrouw)
- triglyceridenwaarde >2,0 mmol/l of HDL < 1,0 mmol/l
- bloeddruk >140/90 mmHg en/of medicatie
- nuchtere glucosewaarde $\geq 6,1$ mmol/l

NCEP (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, VERSIE 2005)

Drie of meer van de volgende vijf criteria:

- tailleomtrek >102 cm (man), >88 cm (vrouw)
- triglyceridenwaarde $\geq 1,70$ mmol/l of medicatie
- HDL-cholesterol <1,04 mmol/l (man), 1,30 mmol/l (vrouw) of medicatie
- bloeddruk $\geq 130/85$ mmHg of medicatie
- nuchtere glucosewaarde $\geq 5,55$ mmol/l of medicatie

IDF (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005)

Centrale obesitas met een

- tailleomtrek van >94 cm bij mannen en >80 cm bij vrouwen, en twee van de volgende vier criteria:
- triglyceridenwaarde $\geq 1,7$ mmol/l of medicatie
- HDL-cholesterol <1,03 mmol/l (man), 1,29 mmol/l (vrouw) of medicatie
- bloeddruk >130/85 mmHg of medicatie
- nuchtere glucosewaarde $\geq 5,6$ mmol/l of diabetes-II

De twee laatste definities houden ook rekening met etnische afkomst. De vermelde bepalingen slaan op mensen van Europese origine.

BEELD: BIBIANHARMSSEN/NIJL

tjesoverleg, wat tot grote irritatie in het veld heeft geleid. Ze zijn niet gestoeld op solide epidemiologisch of klinisch-wetenschappelijk onderzoek.

Vasculair internist dr. Frank Visseren (UMC Utrecht) erkent het probleem, maar je moet toch iets, vindt hij: 'Al vanaf begin jaren zestig weten we dat er een verband bestaat tussen insulineresistentie (in de fase voor het ontstaan van diabetes) en het risico op hart- en vaatziekten. Maar het is niet gelukt om die wetenschap naar de kliniek te krijgen. Dat is de reden waarom die definities er zijn: we willen die hoogrisicopatiënten opsporen. Het gaat om een gigantisch gezondheidsvraagstuk. Natuurlijk moet je eerst de zaak netjes wetenschappelijk uitwerken. Maar het geduld begon kennelijk een beetje op te raken. Het concept van metabool syndroom is naar mijn smaak te vroeg gelanceerd, op het moment dat de definities nog onvoldoende waren onderzocht. Inmiddels is er veel meer over bekend door goed klinisch onderzoek en kan het absoluut worden ingezet in de klinische praktijk. Er zal nog meer onderzoek moeten gebeuren voordat het als 'volwassen syndroom' kan worden gehanteerd. Het is ook een beetje kinnesinne, denk ik. De veel gebruikte NCEP-definitie is een initiatief van Amerikaanse vasculaire internisten en cardiologen, de critici komen voornamelijk uit de endocrinologische hoek.'

SOM DER DELEN

De critici worden aangevoerd door Richard Kahn, wetenschappelijk leider van de American Diabetes Association (ADA). Volgens hem heeft het geen zin

'Geen bewezen interactie tussen risicofactoren'

bij patiënten het syndroom te diagnosticeren. Kahn beschouwt het als een 'lumping together of certain risk factors', die opgeteld meer zouden moeten zijn dan de som der delen, maar dat niet waarmaken. (Volgens Frank Visseren overigens een nimmer geclaimde eis.) Er is geen bewezen interactie tussen de risicofactoren, het risico op hart- en vaatziekten neemt gewoon lineair toe met de aanwezigheid van de afzonderlijke factoren.

Rob Heine kwalificeert het metabool syndroom dan ook als 'overinflated'. Hij en zijn groep publiceerden in augustus vorig jaar in *Circulation* de resultaten van de zogenaamde Hoorn-studie: het relatief verhoogde risico op hart- en vaatziekten bleek beperkt: 1,7 tot 1,8, los van welke definitie van het metabool syndroom wordt gebruikt.

Jean Pierre Després, hoogleraar voedingsleer en preventie van hart- en vaatziekten aan de Laval Universiteit in Quebec, Canada, en prominent onderzoeker naar ontstaan en behandeling van het metabool syndroom, kan zich opwinden over de in zijn ogen vruchteloze discussie. 'Het metabool syndroom bestaat! Verhoogt het het risico op hart- en vaatziekten, los van de afzonderlijke risicofactoren als hypertensie en dyslipedemie? Mijn antwoord is: ja.'

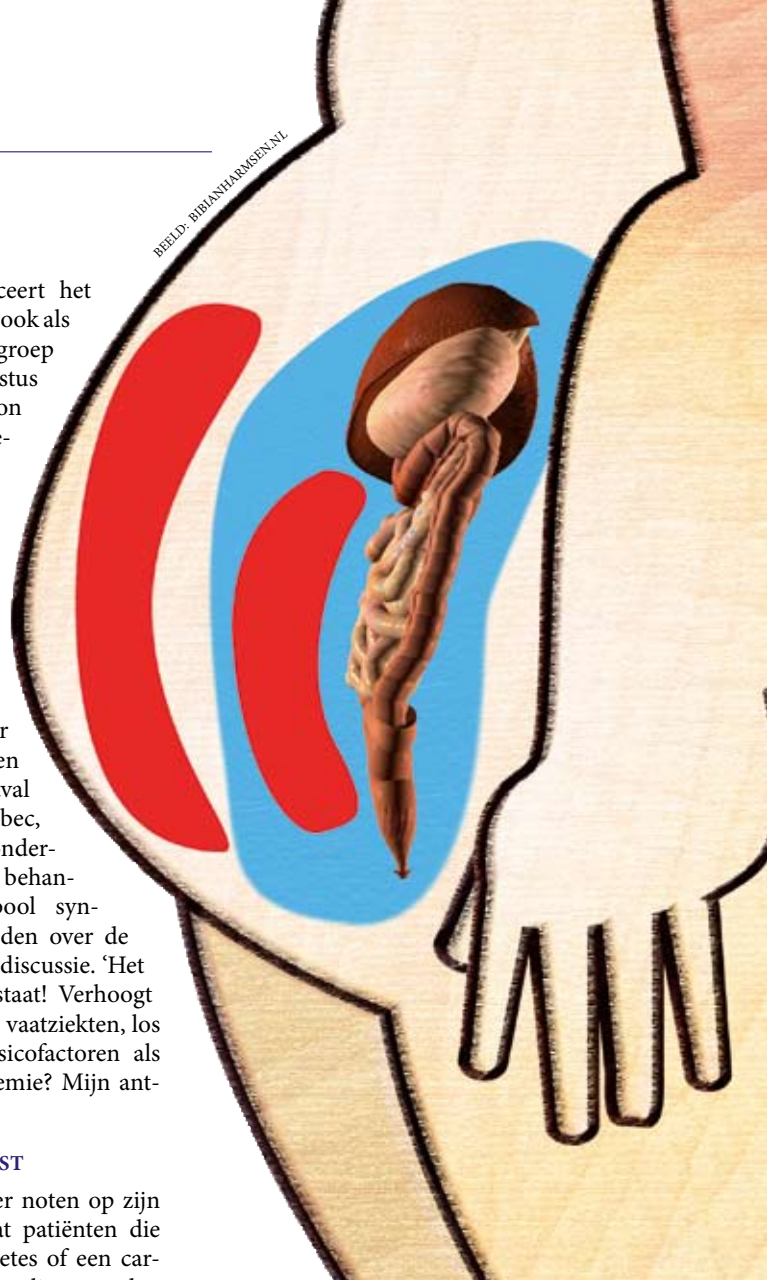
GEEN KUNST

Richard Kahn heeft meer noten op zijn zang. Hij vreest ook dat patiënten die al bekend zijn met diabetes of een cardiovasculaire ziekte plotseling worden 'behandeld' voor het metabool syndroom, terwijl ze eigenlijk - om zo te zeggen - een fase verder zijn. En de diagnose metabool syndroom kent meer problemen, volgens Kahn. Zo voorspellen alle definities een sterk verhoogde kans op diabetes. Geen kunst, vindt Kahn, als diabetes eigenlijk al is opgenomen in de definitie. Nog een punt van kritiek: een eenvoudige glucosetolerantietest voorspelt diabetes ook goed, zeker gecombineerd met BMI, daar heb je het syndroom niet voor nodig. En voor het risico op cardiovasculaire ziekten geldt grosso modo hetzelfde: ook hier zijn goede meetmethoden beschikbaar, zoals de veelgebruikte Framingham-risicoscore, die minstens zo goed hoogrisicopatiënten kan vinden als de NCEP-definitie van het metabool syndroom.

Frank Visseren reageert: 'Wat het eerste betreft: diabetes komt, behalve in de WHO-definitie, in de omschrijvingen niet voor. Dus die kritiek snijdt geen hout. Ten tweede, leeftijd is veruit de beste voorspeller voor het optreden van

diabetes en cardiovasculaire ziekten, en is onderdeel van de Framingham-risicoscore. De belangrijkste risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten zijn leeftijd, geslacht en of een patiënt al eens een event heeft gehad. Daar draagt een verhoogd cholesterol slechts een klein beetje aan bij. Dat is allemaal genoegzaam bekend. Maar leeftijd is geen oorzakelijke factor, en helpt je dus niet te begrijpen waarom iemand een hart- of vaatziekte heeft gekregen. Daar komt bij: vaststellen van het metabool syndroom is betrekkelijk gemakkelijk, gemakkelijker in ieder geval dan het berekenen van de Framingham-score. Het is misschien geen betere methode om hoogrisicopatiënten te vinden, maar wel net zo goed.'

Rob Heine wijst erop dat het metabool syndroom oorspronkelijk louter bedoeld is om dokters en patiënten bewust te maken van een verhoogd risico. 'Het is dus niet bedoeld om aan te geven hoe hoog dat risico is. De defi- >>



<< nities hebben immers een dichotoom karakter: je hebt het syndroom wel of niet. Terwijl de verschillende risicofactoren uiteraard continue variabelen zijn. Als je ze varieert, varieert ook het relatief risico op diabetes en hart- en vaatziekten mee: van bijna twee tot het vijftienvoudige, afhankelijk van de waarden die je kiest. Neem twee patiënten met respectievelijk een systolische bloeddruk van 140 en 180: beiden hebben volgens de definities het metabool syndroom, maar degene met 140 heeft een relatief laag risico, terwijl die met 180 een heel hoog risico heeft op een beroerte.'

PATHOFYSIOLOGIE

Het *'lumping together of riskfactors'*, zoals Kahn dat noemt, zou ook zijn oorzaak vinden in een onduidelijk beeld van de pathofysiologie van het metabool syndroom. De centrale vraag is, zo werpt Rob Heine op, of insulineresistentie per se een risicofactor is of dat de (bekende) risicofactoren zowel bijdragen aan het ontstaan van insulineresistentie als aan de verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen. 'Dat moeten we nog uitzoeken.'

In de befaamde Women's Health-studie, memoreert Frank Visseren, 'is destijds gekeken naar vrouwen die diabetes kregen en naar hun relatieve risico's op het krijgen van een vaatziekte in de periode voorafgaand aan de diabetes. Vijf jaar voordien hadden ze al een driemaal verhoogd risico op een hartinfarct, tien jaar voordien een bijna twee keer zo hoog risico. Toch zeggen we nog vaak tegen patiënten met hypertensie dat we niet weten hoe dat komt. Maar dat is onzin: de meesten zijn insulineresistent. Hun nieren zijn zout gaan retineren, ze krijgen een iets hoger circulerend volume, de sympatische activiteit neemt toe, het angiotensinesysteem wordt opge-reguleerd. We weten dus ook precies wat we daaraan moeten doen. Gewichtsverlies en bewegen. Het risico op diabetes type II en cardiovasculaire problemen zal daardoor verminderen.'

VISCERAAL VET

Een van de punten waar zich het dispuut van afgelopen herfst op toespitste is de vraag welke rol een teveel aan vetweefsel speelt in de pathofysiologie van het metabool syndroom. Jean Pierre Després doceert dat overtollig vetweefsel in feite een enorm endocrien orgaan en aldus zeer waarschijnlijk de oorzaak is van het

syndroom. Hij wijst op een recente 'heel belangrijke' studie, gepubliceerd in The Lancet, waarin Salim Yusuf en medewerkers 'onomstotelijk' een significant verband aantonen tussen de hoeveelheid abdominaal visceraal vet en het risico op myocardinfarct, los van de waarde van de BMI, de gebruikelijke maat om obesitas vast te stellen. Volgens Després is deze maat daarmee definitief obsoleet geworden. Hij schetst de kwestie: 'Het gaat erom waar het overtollige vet is gelokaliseerd. Van mensen met hetzelfde overgewicht hebben degenen met een teveel aan intra-abdominaal visceraal vet een veel hoger risico op diabetes en hart- en vaatziekten.'

Heine vindt dat Després wel erg zeker is van zijn zaak. 'Zo zwart-wit is het niet. Ik zou zeggen: als vet wordt opgeslagen in *nonadipose-tissue organs* is dat nooit goed.' Heine denkt overigens dat niet visceraal vet, maar levervet de voornaamste boosdoener is. 'Waarschijnlijk zal dat een nog belangrijker voorspeller van ellende blijken. Levervet is immers geassocieerd met lipidenverstoringen, hoge glucosewaarden, insulineresistentie en zelfs met cardiovasculair risico.'

MARATHONRENNER

Després is ervan overtuigd dat de pathofysiologie van het metabool syndroom goed wordt begrepen (zie *kader 2*). Hij zegt: 'Afgezien van betrekkelijk zeldzame uitzonderingen hebben vrijwel al deze patiënten een hele klasse aan metabole afwijkingen. De lever, de skeletspieren, de vetcellen zijn alle insulineresistent. Het gevolg is dat de bètacellen meer

'Niet wachten met interveniëren tot glucose-intolerantie'

insuline uitpompen. Dat kan zich ontwikkelen tot type diabetes type II, als de patiënt de 'juiste' genen heeft. En dat, en niets anders, is de reden waarom in de klinische praktijk 75 tot 85 procent van de patiënten met diabetes type II visceraal obees is. Mijn advies is daarom: wacht niet met interveniëren totdat deze patiënten glucose-intolerantie vertonen.'

Belangrijk vindt hij ook de ontdekking van adiponectine, een eiwit dat wordt aangemaakt door vetcellen.

Vetweefsel produceert vrije vetzuren (VVZ). Gevolg: vetopslag in de lever met als resultaat hogere productie van glucose, triglyceriden, en lipoproteïnen van lage dichtheid (VLDL). Resultaat daarvan: afname HDL, toename LDL.

Vrije vetzuren remmen ook de glucoseopname door de spieren, wat resulteert in minder glycogeen en meer triglyceride. De pancreas wordt aangezet tot meer insulineaanmaak: hyperinsulinemie. Dat heeft effect op het sympatische zenuwstelsel, wat weer bijdraagt aan verhoogde bloeddruk.

Het vetweefsel maakt tevens de cytokinen interleukine-6 en TNF-alfa; ook die veroorzaken insulineresistentie. Ze zetten de lever aan tot meer glucoseproductie, productie van VLDL, en bevorderen de insulineresistentie van de spieren.

Cytokinen en vrije vetzuren stimuleren ook de aanmaak van fibrinogeen. Gevolg: een protrombotische toestand.

Over de rol van adiponectine: zie tekst.

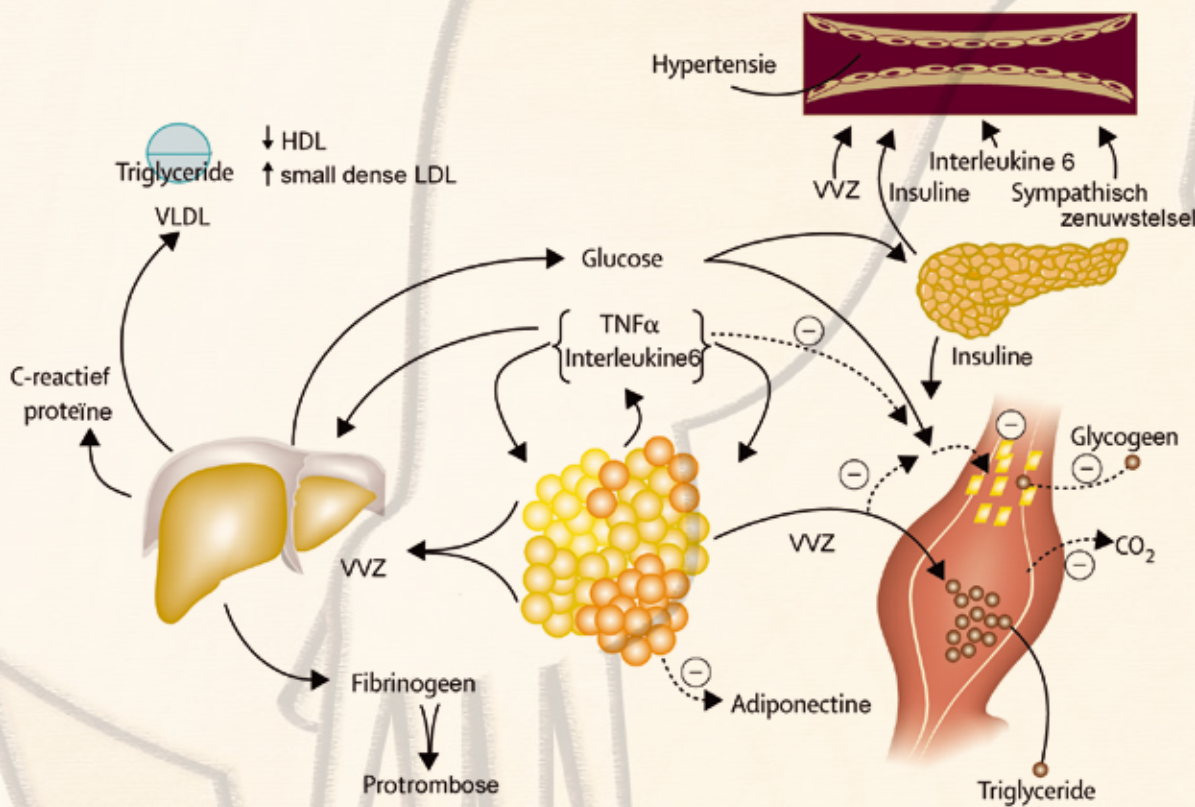
Bron: R. Eckel, S. Grundy, P. Zimmet in: *The Lancet*, 16 april 2005

Anders dan andere producten van vetcellen, zoals de inflammatoire cytokinen TNF-alfa en interleukine-6, is dit goed spul. Després: 'Een magere marathonrenner zal een hoog gehalte van het eiwit in zijn bloed hebben. Viscerale obesitas, zo heeft mijn groep enige maanden geleden aangetoond, leidt tot een aanmerkelijke reductie van het adiponectinegehalte.' Andere studies hebben volgens de Canadees al eerder aangetoond dat een afname van dit eiwit insulineresistentie voorspelt en dat door verhoging van het adiponectinegehalte de HDL-cholesterolspiegel stijgt. 'Het worst-casescenario ziet er dus als volgt uit: hoe meer visceraal vet, hoe lager de adiponectinespiegel, hoe lager het HDL-gehalte.'

RIMONABANT

Een geneesmiddel dat zowel het visceraal vet vermindert, als het adiponectinegehalte oppept, zou niet alleen patiënten helpen, maar ook bewijzen dat de onderzoekers pathofysiologisch op de goede weg zijn. Dat is precies wat Després en zijn medewerkers vonden toen ze het veelbesproken medicijn rimonabant

2. PATHOFYSIOLOGIE METABOOL SYNDROOM



onlangs aan een succesvolle trial onderwerpen bij obese patiënten met dyslipidemie (NEJM, 17 november 2005). Het nieuwe medicijn blokkeert de cannabinoïde receptoren (CB1-receptoren) in de hypothalamus die betrokken zijn bij de regulatie van voedselopname. 'Het was dus geen verrassing dat de patiënten minder honger kregen en minder gingen eten', zegt Després. 'Dat die receptoren niet alleen zijn te vinden in de hersenen, maar ook op vetcellen, is wel opzienbarend. Via die receptoren stimuleert rimonabant de productie van adiponectine door vetcellen.'

NONSENS

Després denkt dat rimonabant de stafite van de viscerale obesitas kan worden. Visseren test het middel inmiddels in een twee jaar durende gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial met patiënten die het metabool syndroom hebben. Doel: bewijzen dat gewichtsreductie leidt tot minder vaatziekten. Eindpunt van de studie: echografische meting van de vaatwanddikte van halsbloedvaten.

De fabrikant van rimonabant brengt met een zekere gretigheid de gevaren van het metabool syndroom onder de aandacht. Heine: 'Ja, je moet wel blind zijn om dat niet te zien. Maar als de resultaten van onderzoek eerlijk worden gepresenteerd, is dat niet erg.' Maar juist daar schort het wel eens aan. Zo kent hij onderzoek waarin wordt gekeken naar de afname van de prevalentie van het metabool syndroom bij gebruik van rimonabant. Iemand wiens systolische bloeddruk achteruitgaat van 130 naar 128 raakt afgaande op sommige definities strikt genomen een risicofactor kwijt en kan daardoor ook het syndroom verliezen. Heine: 'Dat is natuurlijk nonsens. Zo maak je misbruik van de dichotomie in de definities en laat je veel mooiere resultaten zien dan je hebt. Wat is het absolute risico op hart- en vaatziekten voor en na de behandeling? Dat moet je bepalen.'

Heine is geen tegenstander van het idee dat er zoiets als een metabool syndroom bestaat. 'Maar het is minder absoluut dan het gepresenteerd wordt. Dat is ook mijn boodschap voor dokters

in de praktijk.' Voor de Amerikaanse maatschappij van endocrinologen is hij uitgenodigd om deel te nemen aan richtlijnontwikkeling. Hij heeft daar de vraag al opgeworpen wie er eigenlijk zit te wachten op richtlijnen. Heine: 'Die discussie wordt nu gevoerd.'

Intussen vraagt Frank Visseren zich af of het syndroom niet beter anders genoemd kan worden. 'Clustering of risk factors associated with central obesity' lijkt nu de meest politiek correcte aanduiding - daarmee kunnen de meeste artsen wel leven. Zo omschrijven wij het nu meestal in onze publicaties; semantiek is voor sommige mensen erg belangrijk.'

Kennelijk zitten sommige onderzoekers al op de kast zodra ze het begrip 'metabool syndroom' voorbij zien komen. ■

De gebruikte literatuur en een overzicht van MC-artikelen over rimonabant vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.

