

SINDROMUL METABOLIC – O PROVOCARE SAU O DILEMĂ A SECOLULUI XXI?

Ion Mereuță, dr. hab. șt. med., prof. univ., cercet. șt. principal

Lilia Poleacova, dr. șt. biol., cercet. șt. super.

Vasile Fedăș, dr. șt. med., cercet. șt. coord.

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova

ion.mereuta@usmf.md

bostan-lilia@mail.ru

vasilefedash@gmail.com

THE METABOLIC SYNDROME – A CHALLENGE OR A DILEMMA OF THE 21ST CENTURY?

The metabolic syndrome is a constellation of metabolic, hormonal, and clinical disorders with a slow and long-lasting evolutionary character. Early detection of the initiated metabolic process and the use of optimal management and monitoring allows the prevention and cessation of pathological processes with a high degree of risk to health and life globally.

Sindromul metabolic (SM) este cunoscut încă de la finele secolului XX, atunci, când Reaven (1988) îl definește ca Sindrom X [1], ce întrunește mai multe tulburări metabolice asociate și care evoluează latent pe o perioadă de până la 15 ani, atunci când încep să-și facă apariția complicațiile și manifestările clinice, rămâne a fi unul dintre cele mai controversate probleme ale medicinei. Inițial, la baza SM a stat insulinorezistența (IR) și, ca răspuns hiperinsulinemia compensatorie, hipertrigliceridemia și hipo α -colesterolemia, cu hipertensiune arterială (HTA) și diabet zaharat tip II.

Ulterior, acestui sindrom i s-a alăturat un al patrulea component – obezitatea abdominală, el fiind numit „cuartetul morții” de către N. Coplan (1989), astfel, punându-se accentul pe importanța și gravitatea acestor forme nozologice și locul lor în structura generală a deceselor populației.

Supranumit și sindrom dismetabolic, „triumghiul Bermude metabolic”, „Sindromul abundenței”, „Sindromul insulinorezistenței” (Haffner S., 1992), „patrulaterul morții”, „trisindromul metabolic”, „Sindromul polimetabolic” (Camus J.P., 1966) acest conglomerat de factori cu impact mare asupra sănătății umane își capătă denumirea acceptată de **Sindrom Metabolic** dată de Hanefeld M. și Leonhardt W. (1980, 1988) acceptată unanim în terminologia medicală [2, 3].

Actualmente, noțiunea de Sindrom metabolic reunește un grup de factori cu acțiune patogenă asupra organismului prin prezența a cel

puțin trei entități: 1) obezitate abdominală de tip central cu circumferința de 102 cm la bărbați și 58 cm la femei; 2) hiperglicemie cu valori cuprinse între 5,5-6,1 mmol/l; 3) dislipoproteinemie; 4) hipo α -colesterinemie; 5) hipertensiune arterială mai mare de 130/85 mm Hg. Impactul SM este determinat de acumularea factorilor de risc într-un cluster ce predispune la apariția și instalarea unor boli metabolice larg răspândite, care, în evoluția lor, odată cu trecerea timpului duc la grave complicații și diminuează speranța de viață a pacienților.

Trebuie menționat faptul că, în structura mortalității SM ocupă un loc determinant ca factor primar cauzal al bolilor cardiovasculare severe, și al accidentelor vasculare cardiace și cerebrale (infarctul miocardic și ictusul cerebral) ca și al bolilor metabolice – diabetul zaharat de tip II și obezitatea, care la rândul lor sunt factori de risc vital [4].

Există o multitudine de opinii, viziuni și abordări în această problemă medico-socială importantă și gravă. O definiție mai simplă și în același timp exhaustivă ar fi că SM *reprezintă o totalitate de tulburări metabolice și hormonale cu o variabilitate mare de manifestări clinice, ce reprezintă riscuri crescute în apariția bolilor cardiovasculare și cerebrovasculare la baza cărora stau insulinorezistența primară și ca răspuns hiperinsulinemia generalizată.*

Factorii etiologici determinanți ai SM sunt: ereditatea, consumul alimentar cu exces de grăsimi, hipodinamia. **Factorii de risc** în apariția SM: hipertensiune arterială; diabet zaharat de tip II (sau prediabet); obezitate și supraponderalitate; bolile cardiovasculare, vasculare și cerebrovasculare; factorii ereditari; postmenopauza la femei; sindromul ovarian polichistic; disfuncții erectile; tulburări metabolice specifice – guta sau hiperuremia.

Criteriile Federației Internaționale de Diabet (IFD) sunt: 1) circumferința abdominală (> 94 cm – bărbați, > 80 cm – femei); 2) trigliceridele: > 1,7 mmoli/l sau antecedente anamnestice; 3) colesterol – (LPDI) (< 1,03 mmoli/l – bărbați, < 1,029 mmoli/l – femei); 4) tensiunea arterială: > 130/85 mm Hg; 5) glicemia: > 5,6 mmoli/l sau diabetul zaharat în anamneză [5].

Nu există păreri unice nici în patogenia foarte complexă a acestui sindrom. Cert e că *insulinorezistența* și respectiv *hiperinsulinemia* stau la baza tuturor transformărilor metabolice, insulinorezistența este determinată de mutații genice la nivel de substrat. Existența divergențelor și contradicțiilor în abordarea SM este datorată complexității mecanismelor apariției acestor factori de risc în evoluția diabetului zaharat și a bolilor cardiovasculare (inclusiv HTA). Un punct de referință este rolul **obezității** și locul său în SM. Părerile se împart, dar studii numeroase arată că

anume obezitatea abdominală joacă un rol primordial în apariția componentelor SM (insulinorezistența, hiperinsulinemia, HTA etc.).

Încă nu există clarități în identificarea unui mecanism patofiziologic unic de bază, care ar putea conferi acestui sindrom o identitate să-l poată situa în rândul entităților nozologice, însă amplele studii epidemiologice din ultimele decenii demonstrează anume acest lucru – prezența lui crește de 2 ori morbiditatea și mortalitatea în bolile cardiovasculare și de 5 ori în cazul DZ tip II.

Însă cele mai concludente dovezi în favoarea acestui deziderat le aduc rezultate cercetărilor științifice în domeniu. Țesutul adipos nu mai este considerat doar un simplu depozit de material energetic, ci un important furnizor de *hormoni, adipokine, metaboliți, sfingolipide* etc. într-un număr impresionant de 600 [6]. După descoperirile revoluționare ale *leptinei, adiponectinei și adipsinei* la 1994 au urmat și o serie de alte fenomene care au pus bazele unei noi paradigme ale adipocitei și a întregului țesut adipos, care este constituit din trei tipuri – alb, brun și bej, cu diferite proveniențe și care îndeplinesc funcții metabolice diferite. **Adipocitele albe** produc adipocitokine: *leptină, rezistină, angiotenzinogen, interleukină – 6 (IL-6), adipsină* etc. Tot țesutul alb mai are și o serie de receptori, ce captează semnalele majorității hormonilor, ca și o altă serie de produși – enzime și messengeri (transportatori): lipoproteinlipaza; apolipoproteina E; aromataza; 11-HSD-1; 17-HSD; substratul de receptori insuliniici 1,2; Glut-4; proteinkinaza B; kinaza 3a [7].

Țesutul adipos brun este amplasat în regiunea abdominală și a gâtului și este constituit din vezicule de diferite mărimi și dintr-un număr foarte mare de mitocondrii. Este controlat de sistemul nervos simpatic, ceea ce asigură o stimulare directă de generare a energiei prin adrenoreceptori. Concomitent adipocitele brune produc și secretă un hormon cu rol determinant în metabolismul glucidic – *irizina*, care la fel reglează homeostazia energetică a organismului. Cunoscut ca molecule Fnk-5, el crește cu 40-60% ca răspuns la efortul fizic. Este un factor antiobezitate și apără organismul de bolile metabolice.

Ultimul deceniu a fost marcat de identificarea mai multor factori de reglare a funcțiilor de țesut adipos cum ar fi *UPC-1, PPAR și PRDM-16*. Ultimul exercită o funcție foarte importantă și anume participă în conversia adipocitelor din diferite grăsimi. Transformarea țesutului alb în brun ameliorează substanțial toleranța la glucoză. Este o descoperire importantă, deoarece anume acest al treilea țesut adipos bej, face posibilă conversia țesutului alb în brun și a grăsimilor în țesut muscular și viceversa, astfel asigurându-se o „sănătate metabolică” cu ajutorul exercițiului fizic în prezența grăsimilor de tip 3. Despre rolul benefic al mișcării în general

în ameliorarea toleranței la glucoză se știa demult, dar nu se cunoștea mecanismul ei. La fel expresia genei PGC-1 care este un mediator al biogenezei mitocondriale și are un rol decisiv în ameliorarea metabolică ca răspuns la antrenamentele aparatului musculo-scheletar [8].

Diabetul zaharat de tip II – o componentă de bază al SM este favorizată de insulinorezistență însoțită de hiperinsulinemie, care împreună duc la tulburări de toleranță la glucoză. Mecanismul apariției rezistenței la insulină este foarte complex și se datorează unor schimbări la nivel de genom în substratul receptorilor insuliniци *IRS-1* și *IRS-2*, ca și a defectelor moleculare de transfer insuliniци. Mușchii nu mai utilizează glucoza, iar grăsimile opun rezistență la acțiunea antilipolitică a insulinei. Acest fenomen duce la creșterea nivelului de acizi grași liberi, care prin V. Portă nimeresc în ficat unde se depozitează, transformându-se mai apoi în lipoproteine aterogene. *Insulinorezistența* ficatului diminuează sinteza glicogenului, activează *glicogenoliza* și *gluconeogeneza*. Astfel DZ de tip II apare într-o perioadă anume, și nu spontan, atâta timp cât *hiperinsulinemia* compensează *insulinorezistența*. Pe măsura epuizării celulelor β -insulare apare decompensarea metabolismului glucidic mai întâi la nivel de toleranță la glucoză ca mai apoi să ducă la instalarea DZ de tip II propriu-zis. Odată cu evoluția acestor procese are loc creșterea concentrației acizilor liberi grași (efectul lipotoxic) și acțiunea lor directă asupra celulelor Langherhans [9].

Hipertensiunea arterială – un alt reper important al SM apare datorită unor schimbări moleculare la nivel de microcapilare și endoteliu. Totodată se stimulează *sistemul simpatoadrenergic*, *sistemul renin-angiotenzină-aldosteron*, creșterea reabsorbției natriului, retenția lichidului și apariția *hipervolemiei* cu stimularea proliferării țesutului muscular neted al pereților vasculari, urmat de constricția arteriolelor și, implicit, creșterea rezistenței vasculare și instalarea HTA [10].

Există mai multe ipoteze despre mecanismele apariției HTA sub influența insulinorezistenței și a hiperinsulinemiei. De fapt insulina acționează protector asupra vaselor datorită activării fosfatidil-3-kinazei în celulele endoteliale și microcapilare, cu expresia genei NO-sintezei endoteliale, eliberarea NO-endotelial și vasodilatația insulin-condiționată. În linii mari are loc remodelarea sistemului cardiovascular cu diminuarea elasticității pereților vaselor, tulburarea microcirculației, evoluția aterogenezei și, în final, creșterea rezistenței vasculare și instalarea HTA. Prin urmare schimbările metabolice *prin insulinorezistență* și *hiperinsulinemie* duc la micșorarea reacției vasodilatatoare și accentuarea vasoconstricției însoțite de complicații cardiovasculare severe. Că este una dintre cele mai actuale și stringente probleme de sănătate nu încapă nici o

îndoială. Ultimele evenimente legate de răspândirea pandemică a noului virus SARS-Cov-2 vine să demonstreze odată în plus acest deziderat. Date științifice dintre cele mai recente arată clar, că morbiditatea și mortalitatea printre persoanele contagiate cu acest virus crește dramatic.

Astfel, în primul semestru al anului 2020 numărul spitalizărilor de Covid-19 a fost de 6 ori mai mare la persoanele cu SM – 45,4%, comparativ cu 7,6% fără aceste patologii în SUA, iar mortalitatea e de 12 ori mai mare – 19,5% față de 1,6%; 2/3 din populația Marii Britanii contagiată aveau kilograme în plus sau obezitate, iar 99% de decese în Italia în aceeași perioadă s-au datorat comorbidității cu HTA, DZ și hiperlipidemii [11]; iar Republica Moldova, conform datelor preliminare aflate în curs de procesare, nu face nici o excepție de la aceste reguli.

Concluzii:

1. Sindromul metabolic este un cluster de tulburări metabolice și hormonale cu o mare variabilitate de manifestări clinice, care reunește mai multe entități nozologice cu impact direct pandemic asupra morbidității și mortalității populației.

2. Componentele sindromului metabolic, fiecare luată separat, reprezintă factori de risc înalt pentru sănătatea publică.

3. Caracterul predictiv al acestui sindrom face posibilă încetinirea, stoparea și chiar regresul proceselor morbide asimptomatice înainte de instalarea maladiilor cu urmări și complicații grave, atât pentru sănătate, cât și pentru bugetele statelor, ele necesitând cheltuieli financiare enorme.

Referințe bibliografice

1. Reaven G.M. Role of insuline Resistance in human disease. In: Diabetes, 1988, vol. 37, p. 1595-1967.
2. Camus J. P. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome. In: Rev Rhum Mal Osteoartic, 1966, vol. 33(1), p. 10-14.
3. The metabolic syndrome: Roots, myths and facts. In: Hanefeld M, Leonhardt W, editors. The metabolic syndrome, Jena: Gustav Fisher Verlag, 1997. p. 13-24.
4. Haffner S. M. et al. A Prospective Analysis of the HOMA Model: The Mexico City Diabetes Study. In: Diabetes Care, 1996, vol. 19(10), p. 1138-1141.
5. Дедов И.И. и др. Морбидное ожирение. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014, с. 605. ISBN 978-5-9986-0171-2.
6. Spiegelman B. M. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. In: Diabetes, 2013, vol. 62(6), p. 1774-1782.
7. Rossetti L. et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. In: J Biol Chem., 1997, vol. 272(44), p. 27758-27763.