



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΛΑΠΑΡΟΤΟΜΙΑ

ΕΛΕΝΗ Γ. ΛΑΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΛΑΠΑΡΟΤΟΜΙΑ

ΕΛΕΝΗ Γ. ΛΑΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

« Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παραγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ Λαού Ελένης: 3-10-2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 725^α/6-12-2011

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 16-1-2012

«Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στην έκβαση χειρουργικών ασθενών που υποβάλλονται σε λαπαροτομία»

Ημερομηνία ανασυγκρότησης της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 764^α/17-6-2014

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τζίμας Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Αρναούτογλου Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 855/15-5-2018

Αρναούτογλου Ελένη	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Κουλούρας Βασίλειος	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μηλιώνης Χαράλαμπος	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γκλαντζούνης Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής- Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πέτρου Αναστάσιος	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τζίμας Πέτρος

Επίκουρος Καθηγητής Ανασθησιολογίας του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 15-6-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Μαρία Καπιτοπούλου
ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

*Στους γονείς μου &
στην αδερφή μου*

*Στη μνήμη
του παππού μου Κώστα*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα μεγάλα επιτεύγματα της σύγχρονης ιατρικής έχουν συμβάλει στην ανάπτυξη νέων χειρουργικών τεχνικών. Το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά και ασθενείς που στο παρελθόν θα αποκλείονταν από χειρουργική αντιμετώπιση, πλέον οδηγούνται στη χειρουργική αίθουσα με αίσθημα ασφάλειας. Δυστυχώς όμως, υπάρχουν φορές που η περιεγχειρητική έκβαση επιπλέκεται και αναπόφευκτα η σύγχρονη έρευνα προσανατολίζεται στην προσπάθεια βελτιστοποίησης της περιεγχειρητικής έκβασης.

Το μεταβολικό σύνδρομο, ένας συνδυασμός μεταβολικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, εμφανίζει υψηλό επιπολασμό σε χειρουργικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε χώρες που ακολουθούν το δυτικό τρόπο ζωής. Στη διεθνή βιβλιογραφία, η ύπαρξή του συνδέεται με δυσμενή έκβαση, σε διάφορες ομάδες χειρουργικών ασθενών. Η πλειοψηφία όμως αυτών των μελετών είναι αναδρομικές και εφαρμόζουν τροποποιημένους ορισμούς για τη διάγνωση του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, εξετάζουν περιορισμένο αριθμό επιπλοκών. Το γεγονός λοιπόν ότι στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει έλλειψη προοπτικών μελετών, που χρησιμοποιούν σύγχρονο ορισμό για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, οι οποίες εξετάζουν την επίδρασή του στην περιεγχειρητική έκβαση των ασθενών, αποτέλεσε το κίνητρο για την εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας και στην Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Στο γενικό μέρος παρατίθενται ορισμένα στοιχεία ιστορικής αναδρομής και η εξέλιξη του ορισμού του συνδρόμου. Παρουσιάζονται, ακόμη, επιδημιολογικά δεδομένα από την Ελλάδα αλλά και από τον υπόλοιπο κόσμο και αναλύεται η παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Το μέρος αυτό ολοκληρώνεται με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όσον αφορά την περιεγχειρητική επίδραση του συνδρόμου σε διάφορες ομάδες χειρουργικών ασθενών.

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται η μελέτη. Παρουσιάζονται τα κριτήρια αποκλεισμού και συμμετοχής των ασθενών, το είδος και ο τρόπος συλλογής των δεδομένων και οι μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν, όπως και τα αποτελέσματά τους. Ακολουθεί συζήτηση των αποτελεσμάτων και σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής έχουν

παρουσιαστεί σε Ευρωπαϊκό και σε Πανελλήνιο συνέδριο, ενώ έχουν δημοσιευτεί σε διεθνές περιοδικό.

Οφείλω εγκάρδια να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής, κ. Πέτρο Τζίμα, Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, παρέχοντάς μου το θέμα της διατριβής και σχεδιάζοντας το πρωτόκολλο της μελέτης. Η καθοδήγησή του υπήρξε καθοριστική τόσο σε πρακτικό όσο και σε θεωρητικό επίπεδο και χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και την ιώβεια υπομονή που επέδειξε δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί η παρούσα διδακτορική διατριβή.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, τον κ. Γεώργιο Παπαδόπουλο, Καθηγητή Αναισθησιολογίας, για την προθυμία του να εκπονηθεί η διατριβή αυτή και για τις συνεχείς του παροτρύνσεις από την έναρξη της ειδίκευσής μου για να τη ξεκινήσω και να την ολοκληρώσω και να μπορέσω να αποχωρήσω από Κλινική Αναισθησιολογίας όχι μόνο ως ειδικευμένη ιατρός, αλλά και ως Διδάκτορας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, την κ. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για την συμπαράσταση και επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη, Καθηγητή Παθολογίας, με πολύ μεγάλο ερευνητικό έργο πάνω στο μεταβολικό σύνδρομο, ο οποίος παρά το φόρτο εργασίας του διέθεσε απλόχερα το χρόνο, την εμπειρία και τις γνώσεις του για το σχεδιασμό και την ολοκλήρωση της μελέτης. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον κ. Αναστάσιο Πέτρου, Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας, για την ανεκτίμητη βοήθεια και συνεργασία σε όλους τους τόμους.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την υποστήριξη της διδακτορικής διατριβής μου. Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω θερμά τους συμμετέχοντες στην μελέτη, οι οποίοι σε μια εποχή που διακατέχεται από δυσπιστία, δέχτηκαν να συμμετάσχουν σε αυτήν. Όσο υπάρχουν άνθρωποι που δέχονται να μελετηθούν και να δοκιμάσουν ελπιδοφόρες θεραπείες, η επιστήμη θα προοδεύει. Αυτός ήταν και ο στόχος της παρούσας διατριβής: να προσθέσει κάτι, έστω πολύ μικρό στην πρόοδο της επιστήμης.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	
ΑΕΕ	αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΜΕΑ	αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ΑΠ	αρτηριακή πίεση
ΑΤΠ	ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II
ΔΑΠ	διαστολική αρτηριακή πίεση
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
ΜΕΘ	μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΣ	μεταβολικό σύνδρομο
ΜΤΧ	Μετεγχειρητικά
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
ΟΕΜ	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
ΣΔ	σακχαρώδης διαβήτης
ΣΔΠ	σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
ΣΑΠ	συστολική αρτηριακή πίεση
ΧΝΑ	χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΧΑΠ	χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
χ/ο	χειρουργείο
γ-GT	gamma-glutamyl transferase
ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	
μg	microgram
μL	microliter
ΑΑΕΕ	American Association of Clinical Endocrinologists
ΑCΣ NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ΑΗΑ/ΝΗLΒI	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
ΑΚI	acute kidney injury
ΑLΤ	alanine aminotransferase
αποΒ	apolipoprotein B
ΑRΔS	acute respiratory distress syndrome
ΑSΑ	American Society of Anaesthesiologists
ΑSΤ	aspartate aminotransferase
ΒΜI	body mass index
СΑΒG	coronary artery bypass graft
СHΟL	total cholesterol
СI	confidence interval
СK	creatine kinase
СKΔ-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
сm	centimeter
СRΡ	C-reactive protein
dL	deciliter
ΕGIR	european group for the study of insulin resistance
ΕΡСO	European Perioperative Clinical Outcome
ΕΤ-1	endothelin 1
FFA	free fatty acid
fL	femtolitre

g	gram
GLUT-4	glucose transporter type 4
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HOMA	glucose homeostasis model assessment
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin 6
IR	insulin resistance
IU	international units
kg	kilogram
L	liter
LDH	lactate dehydrogenase
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
m	meter
MAC	mean alveolar concentration
MAP kinase	mitogen activated protein kinase
Meq	milliequivalent
mg	milligram
min	minute
ml	milliliter
mmHg	millimetres of mercury
MPV	mean platelet volume
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide
NAMPT	nicotinamide phosphoribosyltransferase
NCEP/ATPIII	US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel
NEFA	plasma nonesterified fatty acids
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	nitric oxide
NYHA	New York Heart Association
PAI-1	plasminogen activator inhibitor type 1
PBEF	pre-B cell colony-enhancing factor
PI3K	phosphoinositide 3-kinase
RBP4	retinol binding protein 4
RELMs	resistin-like molecules
SD	standard deviation
TGL	triglycerides
TNF-a	tumor necrosis factor alpha
VAS	visual analogue scale
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	world health organization

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
1.2 Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	10
1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	16
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	18
1.4.1 ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ	18
1.4.1.1 Αποθηκευτικό όργανο.....	18
Θέσεις αποθήκευσης	19
Μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα του πλάσματος.....	20
1.4.1.2 Ενδοκρινικό όργανο.....	22
Αδιπονεκτίνη.....	22
Λεπτίνη.....	23
Ρεζιστίνη	24
Retinol binding protein 4.....	24
Tumor necrosis factor α.....	25
Ιντερλευκίνη 6.....	25
Visfatin, ομεντίνη.....	25
Απελίνη και VEGF.....	26
1.4.2 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	27
1.4.3 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	28
1.4.4 ΥΠΕΡΤΑΣΗ	29
1.4.5 ΠΡΟ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	29
1.4.6 ΠΡΟ-ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	30
1.4.7 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	30
1.4.8 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ	31
1.5 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	32
1.5.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	32
1.5.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	34
1.5.2.1 Μεταβολικό σύνδρομο και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις	34
1.5.2.2 Μεταβολικό σύνδρομο και επεμβάσεις γενικής χειρουργικής	35

1.5.2.3 Μεταβολικό σύνδρομο και βαριατρικές επεμβάσεις.....	36
1.5.2.4 Μεταβολικό σύνδρομο και ορθοπαιδικές επεμβάσεις.....	37
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	39
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	41
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	42
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	45
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	46
5.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	51
5.2 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	54
5.3 ΈΚΒΑΣΗ	56
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	66
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	69
SUMMARY	71
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	74

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο, έχει οδηγήσει στην αναγνώριση ενός συνδρόμου που σχετίζεται με αυτήν, του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ). Το σύνδρομο αυτό αποτελείται από ένα σύνολο αλληλοσυσχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου μεταβολικής προέλευσης, οι οποίοι φαίνεται ότι προάγουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ.¹ Ο ορισμός του βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια και κατά την πάροδο των ετών έχει αποτελέσει θέμα διαμάχης ανάμεσα σε διάφορους οργανισμούς και ομάδες. Παγκοσμίως ο επιπολασμός του είναι υψηλός, ιδιαίτερα στις αναπτυγμένες χώρες. Η παθοφυσιολογία του δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή.

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου δεν είναι καινούργια στην κλινική Ιατρική, καθώς η συσχέτιση παραγόντων μεταβολικής αιτιολογίας έχει παρατηρηθεί εδώ και 250 χρόνια. Ήδη από το 18^ο αιώνα, ο ιταλός Giovanni Battista Morgagni, βασιζόμενος σε νεκροτομικά ευρήματα και κλινικές παρατηρήσεις, περιέγραψε μία σχέση μεταξύ κοιλιακής παχυσαρκίας, υπέρτασης, υπερουριχαιμίας, αθηροσκλήρωσης και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.² Αργότερα, κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου, κλινικές παρατηρήσεις οδήγησαν δύο αυστριακούς ερευνητές, τους Karl Hitzemberger και Martin Richter-Quittner αλλά και τον Ισπανό Gregorio Maranon στη δημοσίευση μετά το τέλος του πολέμου, το 1921 και το 1922 αντίστοιχα, δύο εργασιών σχετικά με μεταβολικούς παράγοντες, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και αγγειακή νόσο.³ Ακολούθως, το 1923, ο σουηδός ιατρός Eskyl Kylin περιέγραψε την από κοινού παρουσία υπέρτασης, υπεργλυκαιμίας και υπερουριχαιμίας (Hypertoni Hyperglycemi-Hyperurikemi Syndrom).⁴ Την ίδια χρονιά ο William Preble στη Βοστώνη, βασιζόμενος σε παρατηρήσεις 1000 ασθενών και σε αρχεία από ασφαλιστικές εταιρείες, συνέδεσε την πρωτεινουρία με την παχυσαρκία και με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας.⁵ Επίσης, υποστήριξε ότι είναι χρέος των ιατρών να ενημερώσουν τόσο τους ασθενείς αλλά και την κοινωνία για το μέγεθος του προβλήματος.⁵

Αργότερα, το 1947, ο Γάλλος ιατρός Jean Vague επισήμανε τη διαφορετικότητα στην κατανομή του σωματικού λίπους ανάμεσα στα δυο φύλα,⁶ ενώ μετέπειτα, το 1956, θεώρησε την ανδροειδή τύπου παχυσαρκία ως καθοριστικό παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ, αθηροσκλήρωσης, υπέρτασης και ουρικής αρθρίτιδας.⁷ Το 1964, οι Albrink και Meigs περιέγραψαν μία σχέση ανάμεσα σε παχυσαρκία (οριζόμενη από το πάχος των δερματικών πτυχών), δυσλιπιδαιμία και δυσγλυκαιμία.⁸ Δύο χρόνια αργότερα, στη Γαλλία ο Camus, αναφέρθηκε σε ένα «μεταβολικό τρισύνδρομο» (trisyndrome metabolique) που περιελάμβανε ουρική αρθρίτιδα, ΣΔ και υπερλιπιδαιμία.⁹ Ακολούθως, ένα χρόνο μετά, οι Avogaro και Cerepaldi παρατήρησαν ότι αρκετοί ασθενείς έπασχαν ταυτόχρονα από υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, υπέρταση και στεφανίαια νόσο και ονόμασαν αυτή τη κατάσταση Πολυμεταβολικό Σύνδρομο (Plurimetabolic Syndrome).¹⁰ Λίγους μήνες αργότερα, στη δυτική Γερμανία, οι Mehnert και Kuhlmann συσχέτισαν την αυξημένη συνύπαρξη των διαταραχών αυτών με τις διατροφικές και λοιπές συνήθειες που κυριαρχούσαν ήδη από την εποχή εκείνη στις ανεπτυγμένες βιομηχανικά χώρες του δυτικού κόσμου και την ονόμασαν σύνδρομο της αφθονίας (Wohlstandsyndrom).¹¹

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, ο Hanefeld διεύρυνε αυτές τις παρατηρήσεις και υπογράμμισε τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με στοιχεία του ΜΣ. Αργότερα, το 1981, στηριζόμενος σε παθοφυσιολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα, συμπεριέλαβε μαζί με τον Leonhard υπό τον όρο ΜΣ (Metabolische syndrom) την συνύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας, δυσλιποπρωτεϊναιμίας, δυσανεξίας στη γλυκόζη ή ΣΔΠ, υπέρτασης, υπερουριχαιμίας, υπερπηκτικότητας, διαταραχών ινωδόλυσης, υπερανδρογοναδισμού, λιπώδους ήπατος, σχηματισμού λίθων στα χοληφόρα, οστεοπόρωσης και υψηλής επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου.¹² Οι ερευνητές αυτοί επισήμαναν ακόμη ότι οι παραπάνω διαταραχές αναπτύσσονται σε ένα έδαφος γενετικής προδιάθεσης και επίδρασης κοινωνικοπολιτισμικών παραγόντων, υπερφαγίας, έλλειψης σωματικής άσκησης και οδηγούν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Την ίδια περίοδο, το 1980, ο Albrink δημοσίευσε τα αποτελέσματα της μελέτης του, αναφορικά με τη συσχέτιση χαμηλής ποσότητας υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C), παχυσαρκίας αυξημένων τριγλυκερίδιων.¹³

Ακολούθως, ο Kissebach το 1982 περιέγραψε τη διαφορετική μορφολογία και μεταβολική συμπεριφορά των λιποκυττάρων ανάλογα με την σωματική κατανομή τους.¹⁴ Το 1988 ο Reaven, ενδοκρινολόγος στην Ιατρική σχολή του Stanford,

συμπερίελαβε υπό τον όρο Σύνδρομο X μια ομάδα μεταβολικών διαταραχών, στις οποίες περιλαμβάνονταν υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και ΣΔ.¹⁵ Θεώρησε την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία ως κοινούς παθογενετικούς παράγοντες αυτού του συνδρόμου και τόνισε πώς απαντώνται και σε μη διαβητικούς ασθενείς.¹⁵ Αν και ο Reaven δεν συμπεριέλαβε την παχυσαρκία στο σύνδρομο, μόλις ενά χρόνο αργότερα ο Karlan τόνισε τη σημασία της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Ονόμασε φονικό κουαρτέτο (deadly quartet) την συνύπαρξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, υπερτριγλυκεριδαιμίας και υπέρτασης. Αναγνώρισε ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες σχετίζονται με την παθογένεση αλλά και ότι το κάθε στοιχείο του συνδρόμου μπορεί να υπάρξει και μόνο του σε κάθε ασθενή.¹⁶ Τα επόμενα χρόνια οι De Fronzo και Ferannini εισήγαγαν τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» (insulin resistance syndrome) για να περιγράψουν αυτή τη μεταβολική οντότητα, θεωρώντας ότι τα στοιχεία που προσέδιδαν στην αντίσταση στην ινσουλίνη αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη των υπολοίπων διαταραχών ήταν επαρκή.¹⁷

1.2 Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το 1998 πρώτος ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) πρότεινε έναν επίσημο ορισμό (πίνακας 2). Η επιτροπή ήταν πολύ προσεκτική στη διατύπωση του ορισμού. Υπογράμμισε την υψηλή συχνότητα του συνδρόμου, τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο που φέρει και τον πιθανό αιτιολογικό ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη των υπολοίπων διαταραχών. Επίσης αναφέρθηκε στην μη ύπαρξη κοινώς αποδεκτού ορισμού αλλά και στην ανάγκη μιας ακριβούς περιγραφής των βασικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου και της σημασίας του κάθε ενός εξ αυτών. Τέλος, πρότεινε τα παρακάτω κριτήρια (1 υποχρεωτικό και τουλάχιστον 2 από 4 ακόμη κριτήρια) ως ένα λειτουργικό ορισμό, ανοιχτό σε μελλοντικές αλλαγές, ανάλογα με τα νέα ευρήματα που θα προέκυπταν.¹⁸

Υποχρεωτικό κριτήριο

Αντίσταση στην ινσουλίνη (πρόσληψη γλυκόζης στο κατώτερο τεταρτημόριο του γενικού πληθυσμού, διαπιστωμένη με υπερινσουλιναιμική, ευγλυκαιμική καμπύλη ή με παθολογική ανοχή γλυκόζης (γλυκόζη αίματος στις 2 ώρες της καμπύλης ανοχής γλυκόζης $\geq 140\text{mg/dL}$) ή με αυξημένη γλυκόζη νηστείας (γλυκόζη $\geq 110\text{mg/dL}$) ή με την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη

και τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια:

- κεντρικού τύπου παχυσαρκία, περίμετρος μέσης/ περίμετρο γλουτών $>0,9$ για τους άντρες ή $>0,85$ για τις γυναίκες ή δείκτης μάζας σώματος (BMI) $>30\text{kg/m}^2$
- τριγλυκερίδια (TGL) πλάσματος $\geq 150\text{mg/dL}$ ή/και HDL-C $<35\text{ mg/dL}$ για τους άνδρες και $<39\text{ mg/dL}$ για τις γυναίκες
- αρτηριακή πίεση $\geq 140/90\text{ mmHg}$
- μικροαλβουμινουρία, αλβουμίνη ούρων $\geq 20\text{mg/min}$ ή αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων $\geq 30\text{ mg/g}$

Το 1999 η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη της Ινσουλινοαντίστασης (EGIR) πρότεινε μια τροποποίηση των WHO κριτηρίων και χρησιμοποίησε τον όρο «Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη». Σκοπός τους ήταν η εύκολη αναγνώριση των ατόμων με ήπιες διαταραχές, οι οποίες όμως συνδυαστικά αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από τον ορισμό αποκλείστηκαν οι διαβητικοί ασθενείς και προτάθηκε η αυξημένη ινσουλίνη νηστείας ως απλό μέτρο προσδιορισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη.¹⁹ Απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου ήταν η αντίσταση στην ινσουλίνη (υπερινσουλιναιμία, ινσουλίνη νηστείας στο ανώτερο τεταρτημόριο του μη διαβητικού πληθυσμού) και τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω:

- περίμετρος μέσης $\geq 94\text{cm}$ για τους άντρες και $\geq 80\text{cm}$ για τις γυναίκες
- TGL $\geq 150\text{mg/dL}$ ή/και HDL-C $<40\text{mg/dL}$ ή λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής
- αρτηριακή πίεση $\geq 140/90\text{mmHg}$ ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
- γλυκόζη νηστείας $\geq 110\text{g/dL}$

Το 2001 ένας καινούριος ορισμός εισηγήθηκε από την ομάδα NCEP/ATPIII²⁰ εστιάζοντας κυρίως στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου δεν υπάρχει συγκεκριμένο προαπαιτούμενο

κριτήριο. Απαραίτητη είναι η ταυτόχρονη παρουσία τριών ή περισσότερων από τα παρακάτω κριτήρια, ενώ δεν αποκλείονται οι διαβητικοί ασθενείς από τη διάγνωση:

- περίμετρος μέσης ≥ 102 cm για τους άνδρες και ≥ 88 cm για τις γυναίκες
- TGL ≥ 150 mg/dL
- HDL-C < 40 mg/dL για τους άνδρες και < 50 mg/dL για τις γυναίκες
- συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg ή διαστολική ≥ 85 mmHg
- γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dL

Δύο χρόνια αργότερα, το 2003, μια άλλη ομάδα κριτηρίων προτάθηκε από την Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων της Αμερικής (AACE)²¹ η οποία επέλεξε τον όρο «Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» για να περιγράψει τη συνύπαρξη των διαταραχών. Οι ειδικοί της αντίστοιχης επιτροπής προτείνουν τέσσερις παράγοντες ως «αναγνωριστικές διαταραχές» (identifying abnormalities) του συνδρόμου, τονίζοντας παράλληλα την έλλειψη δυνατότητας για θέσπιση απόλυτων κριτηρίων και διαγνωστικών ορίων για το σύνδρομο με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα. Οι τέσσερις αυτές διαταραχές είναι:

- αυξημένα TGL (> 150 mg/dL)
- ελαττωμένη HDL-C (άνδρες < 40 mg/dL, γυναίκες < 50 mg/dL)
- αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ ≥ 130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg)
- αυξημένη γλυκόζη πλάσματος κατά τη νηστεία (110-126 mg/dL) και μετά από φόρτιση (140-200 mg/dL) αλλά όχι ΣΔΠ

Άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για την κλινική εκτίμηση ήταν το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή ΣΔΠ, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η υπερουριχαιμία. Σύμφωνα με τον ορισμό όταν ένα άτομο αναπτύξει ΣΔΠ, ο όρος σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη δεν μπορούσε να τεθεί. Βασικό μειονέκτημα της πρότασης αυτής είναι ότι δεν καθορίζεται συγκεκριμένος αριθμός διαταραχών που πρέπει να συγκεντρώνονται σε ένα άτομο για να υπάρχει το μεταβολικό σύνδρομο και η διάγνωση εναποτίθεται στην κρίση του κάθε ιατρού.

Δύο χρόνια αργότερα, το 2005, η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF) έδωσε τον δικό της ορισμό για το ΜΣ. Ο ορισμός της IDF περιλαμβάνει:²²

υποχρεωτικό κριτήριο

- κεντρική παχυσαρκία που ορίζεται ως η περίμετρος μέσης ≥ 94 cm για τους άνδρες της λευκής φυλής και ≥ 80 cm για τις γυναίκες της λευκής φυλής

συν δύο τουλάχιστον από τους εξής τέσσερις παράγοντες:

- TGL ≥ 150 mg/dL ή ειδική αγωγή για υπερτριγλυκεριδαιμία
- HDL-C ≤ 40 mg/dL για τους άνδρες και ≤ 50 mg/dL για τις γυναίκες ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C.
- ΣΑΠ ≥ 130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή
- γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL ή προηγούμενη διάγνωση ΣΔΠ

Στον ορισμό IDF η περίμετρος μέσης ως κριτήριο της κεντρικής παχυσαρκίας ορίζεται ανάλογα με την καταγωγή του ατόμου:

- άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής (Europids) $\geq 94/80$ cm (άνδρες/γυναίκες)
- Νότιο Ασία $\geq 90/80$ cm (άνδρες/γυναίκες)
- Κίνα $\geq 90/80$ cm (άνδρες/γυναίκες)
- Ιαπωνία $\geq 85/90$ cm (άνδρες/γυναίκες)

Η κεντρική παχυσαρκία προτείνεται ως κύριο κριτήριο του ΜΣ, διότι φαίνεται να διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στον καταρράκτη αιτιών που δημιουργούν το σύνολο του ΜΣ. Η IDF επίσης προτείνει περαιτέρω εξετάσεις για τη διερεύνηση του ΜΣ, όπως την τομογραφική μελέτη του σπλαγχνικού λίπους και της λιπώδους διήθησης του ήπατος, τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, τη μέτρηση των επιπέδων της αδιπνεκτίνης, της λεπτίνης, της απολιποπρωτεΐνης Β, του μεγέθους των LDL-C σωματιδίων, της μικροαλβουμίνης ούρων, των δεικτών φλεγμονής (CRP, TNF- α , ιντερλευκίνη-6) και των δεικτών πήκτικότητας του αίματος (PAI-1, ινωδογόνο).

Ο ορισμός από την ομάδα AHA/NHLBI²³ το 2005 σε αντίθεση με την IDF διατηρεί τα κριτήρια ΑΤΡΙΙΙ με μικρές διαφοροποιήσεις. Αυτή η απόφαση βασίζεται στη διαπίστωση ότι τα κριτήρια ΑΤΡΙΙΙ μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη και δεν επικεντρώνονται σε μια μοναδική αιτία. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου δεν απαιτεί την ύπαρξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, αλλά βασίζεται στη συνύπαρξη τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω κριτήρια:

- αυξημένη περίμετρος μέσης, ≥ 102 cm για τους άνδρες και ≥ 88 cm για τις γυναίκες
- αυξημένα TGL ≥ 150 mg/dL ή ειδική θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία
- μειωμένη HDL-C, ≤ 40 mg/dL για τους άνδρες και ≤ 50 mg/dL για τις γυναίκες ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL χοληστερόλη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ ≥ 130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης
- αυξημένη γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL ή αντιδιαβητική αγωγή

Το 2009 έγινε μια προσπάθεια από αρκετούς οργανισμούς να αμβλυνθούν οι διαφορές ανάμεσα στους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου των IDF και AHA/NHLB. Η συνάντησή τους κατέληξε σε έναν κοινό αποδεκτό ορισμό για το μεταβολικό σύνδρομο, ο οποίος δεν είχε κάποιο κριτήριο ως προαπαιτούμενο και έθετε διαφορετικά όρια για τον ορισμό της κεντρικής παχυσαρκίας ανάλογα με την φυλετική καταγωγή του ατόμου. Με βάση τον ορισμό αυτό, για τη διάγνωση του συνδρόμου απαιτούνται 3 από τα παρακάτω 5 κριτήρια:¹

- αυξημένη περίμετρος μέσης, ανάλογα με την φυλετική καταγωγή (για ευρωπαίους ≥ 94 cm για τους άνδρες και ≥ 80 cm για τις γυναίκες)
- αυξημένα TGL ≥ 150 mg/dL ή ειδική θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία
- μειωμένη HDL-C ≤ 40 mg/dL για τους άνδρες και ≤ 50 mg/dL για τις γυναίκες ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C
- αυξημένη αρτηριακή πίεση, συστολική πίεση ≥ 130 mmHg ή ≥ 85 mmHg διαστολική πίεση ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης
- αυξημένη γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL ή αντιδιαβητική αγωγή

Η εξέλιξη του ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου

WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLB (2005)	IDF-AHA/NHLB (2009)
<p>αντίσταση στην ινσουλίνη (καμπύλη γλυκόζης) ή αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή ΣΔII</p> <p><u>+ 2 από τα παρακάτω</u></p> <p>A.κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περίμετρο μέσης/περίμετρο γλουτών) ♂ >0,9 ή ♀ >0,85 για τις γυναίκες ή BMI >30kg/m²</p> <p>B.TGL πλάσματος ≥150mg/dL ή/και HDL-C <35 mg/dL για ♂ και <39 mg/dL για ♀</p> <p>Γ. αρτηριακή πίεση ≥ 140/90 mmHg</p> <p>Δ.μικροαλβουμιουρία, αλβουμίνη ούρων ≥20μg/min ή αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων≥30 mg/g</p>	<p>υπερινσουλιναιμία, (ινσουλίνη νηστείας στο ανώτερο τεταρτημόριο του μη διαβητικού πληθυσμού)</p> <p><u>+ 2 από τα παρακάτω</u></p> <p>A. περίμετρος μέσης ≥94cm για ♂ και ≥80cm για ♀</p> <p>B. TGL ≥150mg/dL ή/και HDL-C <40mg/dL ή λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής</p> <p>Γ. αρτηριακή πίεση ≥140/90mmHg η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής</p> <p>Δ. γλυκόζη νηστείας ≥110g/dL</p>	<p><u>3 από τα παρακάτω</u></p> <p>A. περίμετρος μέσης ≥102cm για ♂ και ≥88cm για ♀</p> <p>B. TGL≥150 mg/dL Γ. HDL-C<40 mg/dL για ♂ και <50 mg/dL για ♀</p> <p>Δ. ΣΑΠ ≥130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg</p> <p>Ε. γλυκόζη νηστείας≥110 mg/dL(επιτρέπονται τα άτομα με ΣΔ)</p>	<p><u>αναγνωριστικές διαταραχές του συνδρόμου</u></p> <p>A. αυξημένα TGL (>150 mg/dl)</p> <p>B. ελαττωμένη HDL-C (♂ <40 mg/dL, ♀ <50 mg/dL)</p> <p>Γ. αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ ≥130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg)</p> <p>Δ. αυξημένη γλυκόζη πλάσματος κατά τη νηστεία (110-126 mg/dL) και μετά από φόρτιση (140-200 mg/dL) αλλά όχι ΣΔII</p>	<p>αυξημένη περίμετρος μέσης (με βάση εθνικότητα) (λευκή φυλή ≥94cm για ♂ και ≥80cm για ♀)</p> <p><u>+ 2 από τα παρακάτω</u></p> <p>A. TGL ≥150mg/dL ή ειδική αγωγή για υπερτριγλυκεριδαιμία</p> <p>B. HDL-C ≤40mg/dL για ♂ και ≤50mg/dL για ♀ ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C</p> <p>Γ. ΣΑΠ ≥130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης</p> <p>Δ. γλυκόζη νηστείας≥100 mg/dl ή προηγούμενη διάγνωση ΣΔII</p>	<p><u>3 από τα παρακάτω</u></p> <p>A. περίμετρος μέσης ≥102cm για ♂ και ≥88cm για ♀</p> <p>B. αυξημένα TGL ≥150mg/dL ή ειδική θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία</p> <p>Γ. HDL-C ≤40mg/dL για ♂ και ≤50mg/dL για ♀ ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C</p> <p>Δ. ΣΑΠ≥130 mmHg ή ΔΑΠ≥85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης</p> <p>Ε. αυξημένη γλυκόζη νηστείας≥100 mg/dL ή αντιδιαβητική αγωγή</p>	<p><u>3 από τα παρακάτω</u></p> <p>A. αυξημένη περίμετρος μέσης, ανάλογα με την φυλετική καταγωγή (για ευρωπαίους ≥94cm για ♂ και ≥80 cm για ♀)</p> <p>B. αυξημένα TGL ≥150mg/dL ή ειδική θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία</p> <p>Γ. HDL-C ≤40mg/dL για ♂ και ≤50mg/dL για ♀ ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C</p> <p>Δ. ΣΑΠ≥130 mmHg ή ΔΑΠ≥85 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης</p> <p>Ε. αυξημένη γλυκόζη νηστείας≥100 mg/dl ή αντιδιαβητική αγωγή</p>

1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Παγκοσμίως, ο επιπολασμός του ΜΣ είναι υψηλός και βαίνει διαρκώς αυξανόμενος, ιδίως σε χώρες όπου ακολουθούν το δυτικό τρόπο ζωής. Το ποσοστό του εξαρτάται από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται κάθε φορά. Ο IDF υπολογίζει πως παγκοσμίως το ένα τέταρτο του πληθυσμού πάσχει από ΜΣ,²⁴ ενώ ο Kaur υπολογίζει ότι το ποσοστό κυμαίνεται από 10 εως 84% και εξαρτάται από την εθνικότητα, την ηλικία, το φύλο και τη φυλή.²⁵

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, δεδομένα που βασίζονται σε απογραφή που έγινε το 2000 και στον ορισμό του NCEP:ATPIII, υπολογίζουν ότι 47 εκατομμύρια ενήλικες έχουν ΜΣ (αντιστοιχεί στο 22,5% του ενήλικου πληθυσμού).²⁶ Το 2011 οι Mozumbar και Liguori²⁷ σύγκριναν τον επιπολασμό του ΜΣ ανάμεσα σε δεδομένα του NHANES III (1988–1994 6.423 συμμετέχοντες ≥ 20 ετών) και NHANES 1999–2006 (6,962 συμμετέχοντες ≥ 20 ετών), με βάση τον NCEP:ATPIII ορισμό. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο επιπολασμός είχε αυξηθεί σημαντικά μεταξύ των δύο μελετών (από $27,9 \pm 1,1$ σε $34,1 \pm 0,8\%$, ενώ μετά από στράθμιση ως προς την ηλικία από $29,2 \pm 1,0$ σε $34,2 \pm 0,7\%$). Η αύξηση αφορούσε και τα δύο φύλα. Ακόμη, οι ερευνητές βασιζόμενοι σε δεδομένα της NHANES 1999–2006 υπολόγισαν ότι περίπου 68 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ (32,4 εκατομμύρια άνδρες, 35,3 εκατομμύρια γυναίκες) έχουν ΜΣ, ενώ μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 υπολογίζει ότι ο επιπολασμός ανέρχεται στο 39% με βάση τα IDF κριτήρια και στο 34,5% με βάση τα NCEP κριτήρια.²⁸

Στην Κίνα οι Zhao συν.²⁹ χρησιμοποίησαν δεδομένα από 2.990 κατοίκους αγροτικών βορειοδυτικών περιοχών, ηλικίας 18-80 ετών. Η διάγνωση του ΜΣ βασίστηκε στους ορισμούς του NCEP:ATPIII, του IDF και του NCEP:ATPIII (μετά από κατάλληλη τροποποίηση για ασιατικούς πληθυσμούς). Μεταβολικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε 7,9% (άνδρες 5,4%, γυναίκες 10,4%), σε 10,8% (άνδρες 8,1%, γυναίκες 13,6%) και σε 15,1% (άνδρες 12,8%, γυναίκες 17,4%) αντίστοιχα, ανάλογα με τον κάθε ορισμό, ενώ ο επιπολασμός του αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας. Σε μια προγενέστερη μελέτη, οι Gu και συν.³⁰ ανέλυσαν δεδομένα από 15.540 συμμετέχοντες, ηλικίας 35-74 ετών, και χρησιμοποίησαν τον ορισμό του NCEP:ATPIII για τη διάγνωση του συνδρόμου. Ο επιπολασμός του ΜΣ ανήλθε σε 9,8% στους άντρες και σε 17,8% στις γυναίκες, ενώ ήταν υψηλότερος σε βόρειες και

σε αστικές περιοχές. Στην Ινδία ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 18,3% και 25,8% ανάλογα με το είδος του ορισμού.³¹

Στην Ευρώπη, δεδομένα από 10.269 συμμετέχοντες, ηλικίας 30-89 ετών, με βάση τους ορισμούς των WHO, NCEP και IDF, υπολογίζουν ότι ο επιπολασμός του ΜΣ ανέρχεται σε 27,0%, 25,9%, και 35,9% αντίστοιχα στους άντρες και σε 19,7%, 23,4%, και 34,1% αντίστοιχα στις γυναίκες.³²

Στην Ελλάδα, οι μεγαλύτερες μελέτες που έχουν γίνει για τον προσδιορισμό του επιπολασμού του ΜΣ, χρησιμοποίησαν τα κριτήρια του ATP-III. Στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ³³ το δείγμα είχε συλλεχθεί από την περιοχή της Αττικής, την περίοδο 2001-2002, και περιελάμβανε 2282 ενήλικες (49% άνδρες, 51% γυναίκες). Ο επιπολασμός βρέθηκε 19,8%, ενώ παρατηρήθηκε πως ήταν μεγαλύτερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (25,2% έναντι 14,6, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπροσθέτως, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός και στα δύο φύλα αυξανόταν με την ηλικία ($p < 0,001$). Σε μεταγενέστερη μελέτη του των Athyros και συν.³⁴ συμμετείχαν 4753 ενήλικα άτομα (49% άνδρες, 51% γυναίκες). Όσον αφορά την ανάλυση του δείγματος, 54% του προέρχονταν από αστικές περιοχές, 25% από ημιαστικές και 21% από αγροτικές. Στο δείγμα συμπεριλήφθησαν και 300 άτομα από το στρατό, καθώς και 300 άτομα της Μουσουλμανικής κοινότητας. Ο επιπολασμός του ΜΣ ανήλθε στο 23,6% (24,2% στους άνδρες και 22,8% στις γυναίκες), ενώ παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός αυξάνονταν με την ηλικία και στα δύο φύλα.

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η παθοφυσιολογία του ΜΣ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Γνωρίζουμε πως είναι μια χρόνια προ-φλεγμονώδης κατάσταση, ως αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Παρά τα πολλά έτη ερευνών, οι ακριβείς αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διελευκανθεί. Παρ'όλα αυτά η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, η φλεγμονή, η αυξημένη θρομβωτική διάθεση, η λιποτοξικότητα, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έλλειψη άσκησης, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή του.³⁵

Αρκετοί ερευνητές θεωρούν πως η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κύριος μηχανισμός ανάπτυξης του ΜΣ. Ο ρόλος της όμως στην πρόκληση των υπολοίπων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου του ΜΣ, πέραν της υπεργλυκαιμίας, παραμένει αβέβαιος.³⁶ Άλλοι μελετητές έχουν θεωρήσει την παχυσαρκία, την περίσσεια δηλαδή λιπώδους ιστού, ως τον κύριο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό, καθώς συνδέεται με όλους τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτή η εξήγηση όμως δεν είναι επαρκής, διότι δεν είναι όλοι όσοι εμφανίζουν ΜΣ παχύσαρκοι, επομένως η περίσσεια λιπώδους ιστού δεν μπορεί να θεωρηθεί η κύρια αιτία πρόκλησης ΜΣ. Η θεωρία που φαίνεται ότι πιθανά θα αρχίσει να επικρατεί, είναι αυτή του θετικού ισοζυγίου ενέργειας³⁶, καθώς ο περιορισμός των προσλαμβανόμενων θερμίδων αναστρέφει τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για ΜΣ, ακόμη και σε άτομα που παραμένουν παχύσαρκα³⁷. Αυτό υποδεικνύει πως ο θερμιδικός πλεονασμός υπερέχει έναντι του αυξημένου λιπώδους ιστού στην αιτιοπαθογένεση του ΜΣ.³⁶

1.4.1 ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

1.4.1.1 Αποθηκευτικό όργανο

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα όργανο αναγκαίο, καθώς προστατεύει έναντι στις μεταβολικές συνέπειες της αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης. Σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ανεπάρκεια του λιπώδους ιστού (λιποδυστροφία), το λίπος ανακατανέμεται στους σκελετικούς μυες και στο ήπαρ.³⁸⁻⁴⁰ Αυτή η έκτοπη συσσώρευση του λίπους οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, λιπώδες ήπαρ, διαβήτη και υπερτριγλυκεριδαμία. Αντιστρόφως, μελέτη σε γενετικά τροποποιημένους

παχύσαρκους επίμυες έδειξε πως η περαιτέρω αύξηση του λιπώδους ιστού μετριάζει τους παράγοντες κινδύνου για ΜΣ, δρα δηλαδή με κάποιο τρόπο ρυθμιστικά, ενώ αυτή η ρύθμιση δεν μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις ανεπάρκειας του λιπώδους ιστού.⁴¹

Αν ο λιπώδης ιστός προστατεύει από το ΜΣ, αυτή η προστασία εξαρτάται από και από την ικανότητα αποθήκευσης που έχει ο ιστός. Η περίσσεια του λίπους μπορεί να αποθηκευτεί με αύξηση είτε του αριθμού (υπερπλαστικό μοντέλο) είτε του μεγέθους (υπερτροφικό μοντέλο) των λιποκυττάρων.⁴² Στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων, αυξάνεται και ο αριθμός και το μέγεθος των λιποκυττάρων,^{43,44} υπάρχουν όμως αναφορές που υποστηρίζουν ότι συνήθως σε κάθε άτομο ένα μόνο μοντέλο επικρατεί:^{45,46} το υπερπλαστικό σε σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης και το υπερτροφικό σε μεταγενέστερη εμφάνιση παχύσαρκιας μη σοβαρού βαθμού. Θεωρητικά, η υπερπλαστικού τύπου παχυσαρκία θα πρέπει να προστατεύει καλύτερα έναντι των παραγόντων κινδύνου του ΜΣ, σε σχέση με την υπερτροφικό, λόγω της μεγαλύτερης ικανότητας για αποθήκευση λίπους.³⁶ Πράγματι, μελέτες υποστηρίζουν πως η υπερτροφικού τύπου παχυσαρκία προκύπτει από ανεπαρκή πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων και την επακόλουθη μειωμένη αποθηκευτική ικανότητα λίπους.⁴⁷⁻

49

Περίσσεια μικρών ανώριμων λιποκυττάρων έχει παρατηρηθεί σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη.^{50,51} Είναι πιθανό τα μικρά κύτταρα να μην κατάφεραν να ωριμάσουν σε μεγαλύτερα κύτταρα, με αποτέλεσμα τόσο την μείωση της ικανότητας αποθήκευσης λίπους, αλλά και την αποθήκευση λίπους σε έκτοπες θέσεις. Μελέτη έχει δείξει πρόβλημα στη λιπογένεση σε παχύσαρκους εφήβους με αντίσταση στην ινσουλίνη.⁵² Άλλο παράδειγμα αποτελούν οι νέοι ενήλικοι άντρες με καταγωγή από την νότια Ασία, οι οποίοι έχουν σε υψηλό ποσοστό μικρά λιποκύτταρα, σε σχέση με μεγάλα,⁵³ και οι οποίοι είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, ΜΣ και ΣΔΙΙ.⁵⁴⁻⁵⁶

Θέσεις αποθήκευσης

Σημασία για τη λειτουργία του λιπώδους ιστού έχει όχι μόνο ο αριθμός και το μέγεθος των λιποκυττάρων, αλλά και η εντόπισή τους. Περιγράφονται τρεις θέσεις εναπόθεσης λίπους: ενδοπεριτοναϊκά (σπλαχνικό λίπος) και στον υποδόριο ιστό του άνω και κάτω τμήματος του σώματος.^{57,58} Οι δύο πρώτες θέσεις συχνά αναφέρονται

μαζί ως λίπος του άνω τμήματος του σώματος. Στους άνδρες με αυτό το είδος παχυσαρκίας, και το υποδόριο και το σπλαχνικό λίπος είναι αυξημένα, ενώ στις γυναίκες η αύξηση αφορά κυρίως το υποδόριο.⁵⁹ Η παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος συνδέεται με ΜΣ πιο συχνά από αυτήν του κατώτερου τμήματος, ενώ υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το αν το υποδόριο λίπος⁶⁰⁻⁶⁴ ή το σπλαχνικό⁶⁵⁻⁶⁹ είναι αυτό που σχετίζεται με ΜΣ.

Μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα του πλάσματος

Μια ευρέως επικρατούσα άποψη υποστηρίζει πως η παχυσαρκία προδιαθέτει σε έκτοπη εναπόθεση λίπους άρα και ως εκ τούτου σε μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Η θεωρία των λιπαρών οξέων αναγνωρίζει την αύξηση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος (NEFA) ως διαμεσολαβητικό παράγοντα.⁷⁰ Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, το μέγεθος των λιποαποθηκών καθορίζει τα επίπεδα των NEFA και αυτά με τη σειρά τους καθορίζουν τις ποσότητες του έκτοπου λίπους. Φαίνεται όμως ότι τα επίπεδα των NEFA πρέπει να επηρεάζονται σε κάποιο βαθμό και από την κατανομή του σωματικού λίπους, καθώς οι τρεις λιποαποθήκες διαφέρουν στην επίδραση που έχουν στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και στη συσχέτισή τους με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.⁷¹ Οι Jensen συν.⁷²⁻⁷⁴ έδειξαν ότι το υποδόριο λίπος του άνω τμήματος του σώματος είναι υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος των NEFA της συστηματικής κυκλοφορίας, αλλά όταν αυξάνεται και το σπλαχνικό λίπος, τότε τα NEFA της πυλαίας κυκλοφορίας προέρχονται ισόποσα από το υποδόριο και το σπλαχνικό λίπος. Η υψηλές συγκεντρώσεις των πυλαίων NEFA, που συνοδεύουν τις μεγάλες λιποαποθήκες του άνω τμήματος του σώματος, θα μπορούσαν να εξηγήσουν το αυξημένο λιπώδες περιεχόμενο του ήπατος,^{75,76} τα υψηλότερα επίπεδα των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL),⁵⁸ και άλλα στοιχεία της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας.^{77,78} Ταυτόχρονα, αυξημένα επίπεδα NEFA της συστηματικής κυκλοφορίας συνεισφέρουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη των σκελετικών μυών,^{60,79} ενώ στο πάγκρεας μειώνουν τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων.⁸⁰ Ακόμη, τα NEFA αυξάνουν την παραγωγή ινωδογόνου και αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1).⁸¹

Σε αντίθεση με τα ευρήματα που αφορούν τη παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος, φαίνεται ότι τα άτομα με παχυσαρκία του κατώτερου τμήματος του

σώματος είναι λιγότερο επιρρεπή σε μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.^{58,82-85} Μία θεώρηση είναι πως οι λιποαποθήκες είναι του κατώτερου τμήματος του σώματος είναι πιο ασφαλείς και δεν απελευθερώνουν την περίσσεια των NEFA στη συστηματική κυκλοφορία, προστατεύοντας έτσι από την ανάπτυξη ΜΣ. Αν αυτό είναι αληθές, ανεπάρκεια των ανωτέρω λιποαποθηκών θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση του λίπους στα ανώτερα τμήματα του σώματος, όπου η απελευθέρωση των NEFA είναι πιο ασταθής. Όσον αφορά το σπλαχνικό λίπος, παραμένει άγνωστο αν συσσωρεύεται ως αποτέλεσμα ανεπαρκών λιποαποθηκών στο κάτω τμήμα του σώματος ή περίσσειας λίπους στο άνω τμήμα του σώματος.⁸⁶ Οι Karpe και Pinnick αναφέρουν πως υπάρχουν λειτουργικές διαφορές αναμεσα στις διάφορες εντοπίσεις του λιπώδους ιστού και υποστηρίζουν πως αυτές οι διαφορές καθορίζονται από συγκεκριμένες ομάδες αναπτυξιακών γονιδίων.⁸²

Σε κατάσταση ισορροπίας, η εκροή NEFA από τον λιπώδη ιστό πρέπει να είναι ίση με τις ανάγκες του ιστού για σύνθεση τριγλυκεριδίων. Τα τριγλυκερίδια του λιπώδους ιστού προέρχονται από τρεις πηγές (με την πρώτη να αποτελεί την κυριότερη): λιπόλυση των τριγλυκεριδίων από τις λιποπρωτεΐνες (παράγονται χυλομικρά και VLDL), μικρού βαθμού de novo λιπογένεση στα λιποκύτταρα⁸⁷ και επαναπρόσληψη μικρών ποσοτήτων νεο-απελευθερωμένων NEFA.⁸⁸ Με την απορρόφηση του λίπους των τροφών χυλομικρά εισέρχονται στη κυκλοφορία και υπόκεινται σε λιπόλυση από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση. Η πλειονότητα των λιπαρών οξέων που απελευθερώνονται προσλαμβάνονται άμεσα από το λιπώδη ιστό και μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια. Το ένα τέταρτο ως και το ένα τρίτο όμως δεν απορροφάται από το λιπώδη ιστό, διαχέεται στη κυκλοφορία ως NEFA, Το ποσοστό αυτό μειώνεται στα παχύσαρκα άτομα,⁸⁹ ειδικά σε αυτά με παχυσαρκία του κάτω τμήματος του σώματος.⁹⁰ Για να αποφευχθεί η συσσώρευση του λίπους στις λιποαποθήκες, τα λιπαρά οξέα πρέπει να εισέλθουν στην κυκλοφορία, σε περιόδους νηστείας.

Άλλη πηγή NEFA αποτελούν οι υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται με την τροφή. Η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων οδηγεί σε ηπατική λιπογένεση, αύξηση των ηπατικών τριγλυκεριδίων^{91,92} και αυξημένα επίπεδα VLDL στο πλάσμα.⁹³ Η λιπόλυση των VLDL που προέρχονται από την de novo λιπογένεση θα συνεισφέρει στα TGL του λιπώδους ιστού, τα οποία με τη σειρά παρέχουν περισσότερα NEFA στους μύες και μπορεί έτσι να αυξηθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη.

1.4.1.2 Ενδοκρινικό όργανο

Τα τελευταία 30 χρόνια η έρευνα έχει δείξει πως ο λιπώδης ιστός δεν είναι ένα απλο αποθηκευτικό όργανο ενέργειας, αλλά αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκρινικό όργανο, καθώς εκκρίνει ένα μεγάλο αριθμό ουσιών με αυτοκρινή, παρακρινή ή ενδοκρινική λειτουργία, που ονομάζονται αδιποκυτοκίνες (adipokines). Η παραγωγή τους επηρεάζεται από την αύξηση ή μείωση του λιπώδους ιστού,⁹⁴ ενώ εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα διαδικασιών που περιλαμβάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη,⁹⁵ το οξειδωτικό στρες,⁹⁶ το μεταβολισμό ενέργειας, τον πηκτικό μηχανισμό και φλεγμονώδεις διαδικασίες.⁹⁷ Υπάρχουν σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: α) παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα τον μεταβολισμό, β) προ-φλεγμονώδεις παράγοντες και πρωτεΐνες οξείας φάσης, γ) συστατικά του εξωκυττάριου ιστού και δ) προμυτωτικοί και προ-αγγειογενετικοί παράγοντες.⁹⁴

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη δρα κυρίως ως ευαισθητοποιητής στην ινσουλίνη. Ρυθμίζει των μεταβολισμό λιπιδίων, ινσουλίνης, έλεγχει τη θερμοϊδική πρόσληψη και το βάρος του σώματος⁹⁸. Εντός του λιπώδους ιστού με αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο ρυθμίζει την παραγωγή της ίδιας και μειώνει την παραγωγή των adipokines.⁹⁹ Αυτή της η δράση την καθιστά ικανή να αποτρέπει την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και αγγειακών δυσλειτουργιών in vitro και in vivo.⁹⁴ Έχει πολυπαραγοντική αντι-αθηρογόνο δράση, η οποία περιλαμβάνει αναστολή ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, μειωμένη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και την αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodeling), που χαρακτηρίζουν την ανάπτυξη της ώριμης αθηροσκληρωτικής πλάκας.¹⁰⁰ Ακόμη έχει αντιφλεγμονώδη και αντι-αποπτωτική δράση.^{101,102}

Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν παρατηρηθεί σε μεταβολικές και καρδιαγγειακές νόσους, όπως ΣΔ, λιποδυστροφία, μη αλκοολική ηπατική στεατώση, υπέρταση και στεφανιαία νόσο.^{94,103} Σχετίζεται αντιστρόφως με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, LDL-C και TGL.¹⁰⁴ Ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης και μειωμένη παραγωγή της έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΜΣ.¹⁰⁵ Καθώς η μείωσή της προηγείται της

εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και της εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, πιθανά τα χαμηλά επίπεδά της να αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα αυτών των διαταραχών. Μελέτη στη φυλή των Ινδιάνων Pima, έδειξε ότι άτομα με υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΔΙΙ.¹⁰⁶ Επίσης, σε πειραματικό μοντέλο επίμυων με χαμηλά επίπεδα της adipokine, η χορήγηση ανασυνδυασμένης αδιπονεκτίνης βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁰⁷ Η έκφραση και η έκκρισή της μειώνονται από τον TNF-a,¹⁰⁸ πιθανά μέσω αυξημένης παραγωγής της IL-6, η οποία επίσης αναστέλλει την έκκριση αδιπονεκτίνης.¹⁰⁹ Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης φαίνεται να είναι προστατευτικός έναντι του ΜΣ, λόγω αντίστροφης σχέσης με τους κριτήρια του ΜΣ¹¹⁰ αλλά και λόγω ανταγωνισμού της δράσης του TNF-a.¹¹¹

Τέλος, η αδιπονεκτίνη αποτελεί την μία εκ των δύο έως τώρα γνωστών adipokines που η παραγωγή τους μειώνεται στη παχυσαρκία. Η δεύτερη είναι η adiponin (παράγοντας D του συμπληρώματος), μια πρωτεάση, η οποία δρα στην εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος.⁹⁴

Λεπτίνη

Η λεπτίνη έχει ουσιώδη ρόλο στη ρύθμιση του αισθήματος του κορεσμού και του σωματικού βάρους.⁶⁹ Άτομα με γενετική ανεπάρκεια λεπτίνης έχουν πολύ αυξημένη όρεξη και αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού παχυσαρκία.^{112,113} Σε φυσιολογικά άτομα, η αύξηση του λιπώδους ιστού διεγείρει την παραγωγή της λεπτίνης,¹¹⁴ Οι παχύσαρκοι έχουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης, τα οποία θεωρητικά θα μπορούσαν να μετριάσουν, μέσω μείωσης της όρεξης, και να σταματήσουν την περαιτέρω περίσσεια θερμιδικής πρόσληψης.¹¹⁴ Συχνά όμως η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης συνοδεύεται και από αντίσταση στη δράση της, άρα η παχυσαρκία ενδεχομένως πρέπει να θεωρείται ως μία κατάσταση μειωμένης λειτουργικότητας της λεπτίνης.⁹⁴

Στον αντίποδα, η γενικευμένη λιποδυστροφία συνοδεύεται από ανεπάρκεια λεπτίνης, η οποία οδηγεί σε υπερβολική κατανάλωση θερμίδων. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Αυτές οι διαταραχές θα μπορούσαν να αποδοθούν στην έλλειψη της αποθηκευτικής ικανότητας του λιπώδους ιστού, στη πραγματικότητα όμως φαίνεται να οφείλονται κατά ένα μεγάλο μέρος στην αυξημένη θερμιδική πρόσληψη. Σε αυτά τα άτομα, η

αντικατάσταση της λεπτίνης μειώνει την όρεξη και περιορίζει τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.¹¹⁵ Ακόμη, μελέτες σε μη λιποδυστροφικούς ασθενείς έχουν δείξει πως η λεπτίνη καταστέλλει το μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από την επίδραση που έχει στην όρεξη.^{116,117}

Σε πειραματικά μοντέλα γενετικά τροποποιημένων επίμυων η έλλειψη της λεπτίνης ή του υποδοχέα της στην περιφέρεια, σχετίστηκε με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη. Η αποκατάσταση όμως της δράσης της κεντρικά, οδήγησε σε φυσιολογικό μεταβολικό φαινότυπο,¹¹⁸ καθώς η λεπτίνη ασκεί το κύριο μέρος των μεταβολικών της δράσεων κεντρικά.¹¹⁹ Εντός του λιπώδους ιστού δρα με αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο για να διεγείρει τη λιπόλυση. Ακόμη, περιφερικά αλληλεπιδρά με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, με κύτταρα που σχετίζονται με αγγειογένεση ενώ σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη όγκων στον μαζικό αδένα.¹²⁰ Στην κεντρική της δράση στον υποθάλαμο οφείλεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί, μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος.¹²¹

Ρεζισίνη

Η ρεζιστίνη αποτελεί μία βασική πρωτεΐνη μιας νέας οικογένειας πολυπεπτιδίων με κοινή δομή (RELMs).¹²² Σχετίζεται με την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη στο ήπαρ και πιθανά μαζί με άλλα πολυπεπτίδια της ίδιας οικογένειας αντιδρά με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.¹²³⁻¹²⁵

Retinol binding protein 4

Η RBP4 (Retinol binding protein 4) εκκρίνεται από το ήπαρ και από το λιπώδη ιστό, κυρίως από το σπλαχνικό.^{126,127} Αυξάνεται στον ορό ατόμων που πρόκειται να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη και φαίνεται να μπορεί να αναγνωρίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.¹²⁸ Τα επίπεδα της αυξάνονται στο πλάσμα ασθενών με ΣΔΙΙ, όπως αυξημένα είναι σε αυτούς τους ασθενείς τα επίπεδα της transthyretin, ενός μορίου που σταθεροποιεί την RBP4 και παρατείνει το χρόνο ημίσειας ζωής της.¹²⁹

Tumor necrosis factor α

Ο TNF- α εκτός από τα λιποκύτταρα εκκρίνεται και από τα μακροφάγα που βρίσκονται στο λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων. Μαζί με την ιντερλευκίνη-6 η παραγωγή τους αυξάνεται από λιποκύτταρα που βρίσκονται σε προφλεγμονώδη διέγερση, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία που αποτελεί υποκλινική φλεγμονώδη κατάσταση.⁹⁴ Ο TNF α έχει παρακρινική δράση, μειώνει την ευαισθησία των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη,¹³⁰ ενώ μελέτες υποστηρίζουν ότι προάγει και την απόπτωσή τους.¹³¹ Με τη δράση του αυξάνει την απελευθέρωση των NEFA, προκαλώντας έτσι αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία.¹³² Ο TNF α του πλάσματος σχετίζεται θετικά με το βάρος του σώματος, την περίμετρο μέσης και τα τριγλυκερίδια, ενώ έχει αρνητική συσχέτιση με την HDL-C.¹³¹

Ιντερλευκίνη 6

Η IL-6 απελευθερώνεται από το λιπώδη ιστό και από γραμμωτούς μύες¹³³. Εμφανίζει και φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Εκφράζεται σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου, όπως στον υποθάλαμο, όπου ελέγχει την όρεξη και την πρόσληψη ενέργειας.¹³⁴ Από τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού λιπώδη ιστού απελευθερώνεται στη πυλαία φλέβα και μεταφέρεται στο ήπαρ,¹³⁵ όπου διεγείρει την παραγωγή CRP στα ηπατοκύτταρα.¹³⁶ Μπορεί να καταστείλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Έχει φανεί ότι έχει θετική συσχέτιση με τον BMI, τη γλυκόζη νηστείας και την ανάπτυξη ΣΔII, ενώ έχει αρνητική συσχέτιση με την HDL-C.¹³⁷

Visfatin, ομεντίνη

Η Visfatin ή PBEF ή NAMPT είναι το ένζυμο που περιορίζει τη βιοσύνθεση του NAD.¹³⁸ Εκφράζεται από λευκοκύτταρα, λιποκύτταρα, μυϊκά κύτταρα και ηπατοκύτταρα. Η ομεντίνη ακφράζεται κυρίως στις λιποαποθήκες του επίπλου.¹³⁹ Βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και

ΣΔ, ενώ η χορήγηση ανασυνδιασμένης ομεντίνης βελτιστοποιεί τη διεγερούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό.

Απελίνη και VEGF

Η απελίνη έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, παρουσιάζει προ-αγγειογενετικές ιδιότητες, ενώ πιθανά επιδρά με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.¹⁴⁰ Παρόμοιες δράσεις εμφανίζει και ο VEGF, ένα άλλος σημαντικός προ-αγγειογενετικός παράγοντας. Αυτοί οι παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο σε καταστάσεις αύξησης του λιπώδους ιστού (παχυσαρκία), αλλά και στο συνεχές remodeling που συμβαίνει σε κατάσταση ισορροπίας. Η δράση τους είναι σημαντική για τη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων προς τον λιπώδη ιστό. Γενικά, τα επίπεδα αυτών των παραγόντων τείνουν να είναι χαμηλότερα στη παχυσαρκία και η ανικανότητα αύξηση τους, ως απάντηση στην τοπική ισχαιμία, είναι σημαντικός παράγοντας δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού.¹⁴¹

1.4.2 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Σε αυτή την κατάσταση, φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης δεν προκαλούν την προβλεπόμενη απάντηση σε περιφερικούς ιστούς, όπως είναι ο λιπώδης, ο μυϊκός και το ήπαρ. Υπό αυτές τις συνθήκες, τα β κύτταρα του παγκρέατος παράγουν περισσότερη ινσουλίνη (υπερινσουλιναιμία) για να μπορέσουν να αντισταθμίσουν την αναπτυσσόμενη υπεργλυκαιμία. Αυτή η αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης μπορεί να αντισταθμίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ορισμένες όμως καταστάσεις, όπως είναι η νορμογλυκαιμία, προκαλεί όμως και μια αύξηση της δράσης της ινσουλίνης σε ιστούς οι οποίοι δεν εμφανίζουν αντίσταση. Αυτή η ενίσχυση ορισμένων δράσεων της ινσουλίνης, σε συνδιασμό με αντίσταση σε άλλες, οδηγεί στην κλινική εκδήλωση του ΜΣ.¹⁴² Τα β κύτταρα του παγκρέατος με την πάροδο του χρόνου αρχίζουν να αδυνατούν να παράγουν τις απαιτούμενες ποσότητες ινσουλίνης και αυτό οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και ΣΔΠ.¹⁴³

Φυσιολογικά, η δράση της ινσουλίνης ξεκινάει με την πρόσδεση στον υποδοχέα της. Ακολουθεί ένας καταρράκτης φωσφορυλίωσης που καταλήγει σε δύο παράλληλα μονοπάτια, αυτό της PI3K και της MAP. Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, μόνο το μονοπάτι της PI3K επηρεάζεται. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των δύο μονοπατιών. Η αναστολή του μονοπατιού της PI3 οδηγεί σε μείωση της παραγωγής του νιτρικού οξέος (NO) από το ενδοθήλιο των αγγείων, με αποτέλεσμα δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μείωση στην μετατόπιση του GLUT4, που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες και τα λιποκύτταρα. Αντιθέτως, καθώς το μονοπάτι της MAP κινάσης παραμένει ανέπαφο, υπάρχει συνεχιζόμενη παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (ET-1), έκφραση αγγειακών μορίων προσκόλλησης και μιτογόνα ερεθίσματα προς τις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Κατά αυτόν τον τρόπο η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε διαταραχές των αγγείων που προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρωση.²⁵ Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη συνήθως εμφανίζουν παθολογική κατανομή του λίπους, με επικρατούσα κατανομή στο άνω τμήμα του σώματος.⁷⁹

1.4.3 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Η δυσλιπιδαιμία στο ΜΣ χαρακτηρίζεται από διαταραχές τόσο των αθηρογόνων όσο και των αντι-αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών που αφορούν δομή, στο μεταβολισμό και τις βιολογικές τους δράσεις. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β (apoB), αύξηση TGL και LDL-C, μείωση επιπέδων HDL-C.²⁵

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία με αρκετούς τρόπους. Καταρχήν, η ινσουλίνη φυσιολογικά καταστέλλει τη λιπόλυση στα λιποκύτταρα. Σε περιπτώσεις αντίστασης αυξάνεται η λιπόλυση και αυτό οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα NEFA, τα οποία στο ήπαρ χρησιμοποιούνται ως υπόστρωμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων. Επίσης σταθεροποιούν την παραγωγή της apoB, της κύριας λιποπρωτεΐνης των VLDL σωματιδίων, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη παραγωγή VLDL. Δεύτερον, η ινσουλίνη κανονικά αποδομεί την apoB μέσω PI3K εξαρτώμενων μονοπατιών, επομένως η αντίσταση στην ινσουλίνη άμεσα αυξάνει την παραγωγή των VLDL. Τρίτον, η ινσουλίνη ρυθμίζει την παραγωγή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, τον κύριο παράγοντα που καθορίζει τον ρυθμό αποδόμησης των VLDL. Οι VLDL μεταβολίζονται σε LDL-C και σε άλλες μικρότερες λιποπρωτεΐνες, όπου και οι δύο κατηγορίες μπορούν να διεγείρουν το σχηματισμό αθηρωμάτων. Τα τριγλυκερίδια που περιέχονται εντός των VLDL μεταφέρονται στην HDL-C μέσω πρωτεϊνικού μεταφορέα (cholesterol ester transport protein, CETP) με ανταλλαγή εστέρων χοληστερόλης, οδηγώντας έτσι σε σωματίδια HDL-C πλούσια σε τριγλυκερίδια και σε σωματίδια VLDL πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης. Τα πρώτα σωματίδια αποτελούν καλό υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση, οπότε καθαίρονται γρήγορα από την κυκλοφορία και μένουν λίγα HDL-C σωματίδια τελικά για να συμμετάσχουν στην ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης από τα αγγεία. Επιπρόσθετα, στο ήπαρ ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη, η εισροή FFA είναι υψηλή, όπως υψηλή είναι και η σύνθεση και η παραγωγή TGL, ενώ περίσσεια TGL εκκρίνεται ως VLDL.¹⁴⁴ Θεωρείται ότι στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μια άμεση επίδραση της αυξημένης έκκρισης VLDL από το ήπαρ.¹⁴⁵ Αυτές οι διαταραχές σχετίζονται συχνά με αυξημένο οξειδωτικό στρες και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ενισχύοντας έτσι τη προφλεγμονώδη φύση της αθηροσκληρωτικής νόσου.

1.4.4 ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ιδιοπαθής υπέρταση συχνά σχετίζεται με αρκετές μεταβολικές διαταραχές, εκ των οποίων η παχυσαρκία, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και η δυσλιπιδαιμία είναι οι πιο κοινές.¹⁴⁶ Μελέτες αποδεικνύουν πως και η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία ενεργοποιούν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσινογόνου, αυξάνοντας την έκφραση του αγγειοτενσινογόνου, της αγγειοτενσίνης II και του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης I.¹⁴⁷ Ακόμη υπάρχουν στοιχεία πως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Ως αποτέλεσμα αυτού, οι νεφροί αυξάνουν την επαναρρόφηση νατρίου, η καρδιά αυξάνει την καρδιακή της παροχή και στα αγγεία προκαλείται αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αρτηριακή πίεση.¹⁴⁸ Έχεις επίσης ανακαλυφθεί πως τα λιποκύτταρα παράγουν αλδοστέρη, σε απάντηση στην αγγειοτενσίνη II.¹⁴⁹ Επιπρόσθετα, αρκετές adipokines έχουν ενοχοποιηθεί όπως λεπτίνη,¹⁵⁰ μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης,¹⁵¹ φλεγμονώδεις κυτοκίνες¹⁵² και αγγειοτενσινογόνο.

1.4.5 ΠΡΟ-ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από άθροιση μακροφάγων εντός του λιπώδους ιστού.¹⁵³ Πιθανά αυτή η εισροή των μακροφάγων να πυροδοτείται από τον θάνατο διογκωμένων λιποκυττάρων. Οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται από αυτή τη διαδικασία, περνάνε στη συστηματική κυκλοφορία και προκαλούν συστηματική φλεγμονή ή/και αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁵⁴ Τα αυξημένα επίπεδα CRP αποτελούν απόδειξη της συστηματικής απάντησης στην τοπική φλεγμονή του λιπώδους ιστού.^{155,156} Έχουν συσχετιστεί με αυξημένη περίμετρο μέσης,¹⁵⁷ αντίσταση στην ινσουλίνη,¹⁵⁸ με τον BMI,¹⁵⁹ με υπεργλυκαιμία¹⁵⁷ και αυξάνονται με την αύξηση του αριθμού των κριτηρίων του ΜΣ. Είναι πιο πιθανό να βρεθούν αυξημένα σε παχύσαρκους με αντίσταση στην ινσουλίνη, παρά σε παχύσαρκους που δεν παρουσιάζουν αντίσταση.¹⁶⁰ Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι ανεξάρτητα από την παρουσία ΜΣ, τα επίπεδα της CRP προβλέπουν την επίπτωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων.¹⁶¹ Καθώς το ΜΣ έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα

καρδιαγγειακών συμβάντων,¹⁶² τα επίπεδα της CRP θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης επιπλοκών στο ΜΣ.

1.4.6 ΠΡΟ-ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η προφλεγμονώδης κατάσταση στο ΜΣ χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP). Ακόμη, σε ασθενείς με ΜΣ έχει παρατηρηθεί αύξηση αρκετών προθρομβωτικών παραγόντων, όπως οι παράγοντες VII και VIII και ο αντι-ινωδολυτικός παράγοντας PAI-1 ο οποίος προέρχεται από το λιπώδη ιστό του άνω τμήματος του σώματος^{163,164} και μπλοκάρει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, ενώ παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.¹⁶⁵ Ο Grundy έχει δείξει πως το ινωδογόνο, μια πρωτεΐνη οξείας φάσης όπως η CRP, αυξάνεται σε απάντηση σε υψηλά επίπεδα κυτοκινών.¹⁶⁶ Αυτό δείχνει πως η προθρομβωτική και προφλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να αλληλοσυνδέονται μεταβολικά.

1.4.7 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη-εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα και επιταχυνόμενη διαδικασία αθηροσκλήρωσης.¹⁶⁷ Αρκετοί παράγοντες, όπως οξειδωτικό στρες, υπεργλυκαιμία, προϊόντα γλυκοζυλίωσης, FFAs, φλεγμονώδεις κυττοκίνες ή adipokines κάνουν το ενδοθήλιο ανίκανο να χρησιμοποιήσει τους φυσιολογικούς και προστατευτικούς μηχανισμούς του. Γνωρίζουμε πως τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν σημαντικό ρόλο στα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας,¹⁶⁸ ακόμη, μείωση των επιπέδων του NO και αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και σε μια προ-αθηρογόνο κατάσταση.¹⁶⁹

1.4.8 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Η μεγάλη διακύμανση στην επίπτωση του ΜΣ και στην ηλικία εμφάνισης, ανάμεσα σε άτομα με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, υποδεικνύει αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.¹⁷⁰ Έχει παρατηρηθεί, μη παχύσαρκα άτομα να εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και να έχουν παθολογικά επίπεδα μεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Παράδειγμα αποτελούν άτομα με διαβητικούς γονείς ή άτομα με έναν διαβητικό γονεά και έναν διαβητικό συγγενή πρώτου ή δευτέρου βαθμού.¹⁷¹ Το ίδιο παρατηρείται και σε αρκετά άτομα με καταγωγή από τη νότια Ασία.⁵⁶ Είναι πιθανό η έκφραση του κάθε μεταβολικού παράγοντα κινδύνου ξεχωριστά, να υπόκειται σε γενετικό έλεγχο, ο οποίος να επηρεάζει την απάντηση στην έκθεση σε διαφορετικά περιβάλλοντα. Για παράδειγμα, μια ποικιλία πολυμορφισμών σε γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών, σχετίζονται με επιδείνωση της δυσλιπιδαιμίας σε παχύσαρκα άτομα.¹⁷²

Ο Neel το 1962 ανέπτυξε την υπόθεση του λιτού γονότυπου (thrifty genotype hypothesis) κατά την οποία άτομο που ζουν σε δυσμενή περιβάλλοντα με ασταθή παροχή τροφής, αυξάνουν την πιθανότητα επιβίωσης αν μπορούν να μεγιστοποιήσουν την αποθήκευση πλεονάσματος ενέργειας.¹⁷³ Η γενετική επιλογή θα ευνοούσε την επικράτηση αυτών των γονότυπων σε τέτοια δυσμενή περιβάλλοντα, οι οποίοι όμως δεν θα ευνοούνταν σε περίπτωση βελτίωσης της διατροφής. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζει πως άτομα με τέτοια γονίδια έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη ΜΣ.

Τριάντα χρόνια αργότερα, το 1992, οι Hales και Barker εισήγαγαν την υπόθεση του λιτού φαινότυπου (thrifty phenotype hypothesis). Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, έμβρυα με μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών κατά την ενδομητριάα ανάπτυξη, μπορεί να έχουν προσαρμοστεί σε αυτό και να έχουν γίνει "thrifty". Αυτή η μεταβολική προσαρμογή θα είναι ευεργετική σε περιπτώσεις μειωμένης διατροφής κατά τη παιδική ηλικία, όμως αν υπάρξει αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, αυτή η προσαρμογή θα οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΜΣ.¹⁷⁴ Παράδειγμα αποτελεί η συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔΠ.¹⁷⁵

1.5 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

1.5.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Ο επιπολασμός του ΜΣ σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς είναι υψηλός,¹⁷⁶ με την υπέρταση να αποτελεί το πιο κοινά απαντώμενο διαγνωστικό κριτήριο.¹⁷⁷ Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το ΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης,^{177,178} ΑΕΕ,¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ κολπικής μαρμαρυγής,¹⁸⁰ λοίμωξης του τραύματος^{180,181} και μεσοθωρακίτιδας,^{177,182} ενώ παρατείνει την παραμονή σε μηχανικό αερισμό.^{180,182} Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως αυξάνει την ολική θνησιμότητα^{177,183,184} ή την πιθανότητα θανάτου από επιπλοκές από το καρδιαγγειακό,^{184,185} ενώ άλλες μελέτες δεν αναδεικνύουν τέτοιο κίνδυνο.^{180,181}

Μεγάλη αναδρομική μελέτη¹⁷⁷ με 5304 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι ασθενείς με ΜΣ είχαν αυξημένη θνησιμότητα (2,4% έναντι 0,9%, $p < 0.05$) και τριπλάσιο κίνδυνο να καταλήξουν, βάσει μοντέλου πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου ήταν ανεξάρτητος φύλου και παρουσίας (2,71 έναντι 0,21%, $p < 0,0001$) ή απουσίας ΣΔ (2,04 έναντι 1%, $p = 0,014$), ενώ δεν φάνηκε ο ΣΔ να αυξάνει τη θνησιμότητα απουσία ΜΣ. Οι ασθενείς με ΜΣ είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, νεφρικής ανεπάρκειας και λοίμωξης (πνευμονία, μεσοθωρακίτιδα). Μικρότερη προοπτική μελέτη με 83 ασθενείς, που εξέταζε την πρώιμη νοσηρότητα και θνησιμότητα, έδειξε ότι το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης του τραύματος, ενώ τα ποσοστά θνησιμότητας ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια.¹⁸¹

Μελέτη παρατήρησης με 1238 ασθενείς κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΜΣ έχουν σημαντικά αυξημένο περιεγχειρητικό αλλά και μακροπρόθεσμο κίνδυνο επιπλοκών και θνησιμότητας, ενώ κάτι τέτοιο δεν φάνηκε να ισχύει στους μη παχύσαρκους ασθενείς με ΜΣ.¹⁸⁶ Οι Yilmaz συν. μελετώντας στεφανιογραφίες 314 ατόμων που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης την τελευταία πενταετία, συμπέραναν πως το ΜΣ είναι παράγοντας κινδύνου για απόφραξη του σαφηνούς φλεβικού μοσχεύματος.¹⁸⁷ Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης με 1183 ασθενείς φάνηκε ότι το ΜΣ αυξάνει την ολική και την θνησιμότητα καρδιακής αιτιολογίας, αλλά μόνο στους μη διαβητικούς ασθενείς.¹⁸⁵ Στον αντίποδα, προοπτική μελέτη με 235 συμμετέχοντες¹⁸² έδειξε πως οι ασθενείς με

ΣΔ και ΜΣ είχαν αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης νοσηλείας σε ΜΕΘ (>5 μέρες) και εμφάνιση ατελεκτασίας. Η ύπαρξη ΣΔ συνδέθηκε με την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής ($p=0,025$) και μεσοθωρακίτιδας ($p=0,051$). Το ΜΣ δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση κάποιας επιπλοκής, ήταν όμως παράγοντας κινδύνου για επανεισαγωγή, στους ασθενείς χωρίς ΣΔ ($p=0,027$).

Στη μελέτη DESIRE που συμπεριέλαβε 2596 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, το ΜΣ σχετίζονταν με πενταπλάσιο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ ή θανάτου και με δεκαπλάσια αύξηση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας.¹⁸⁴ Προοπτική μελέτη με 152 ασθενείς αναφέρει πως στη μετεγχειρητική περίοδο τα ποσοστά κολπικής μαρμαρυγής, λοίμωξης του τραύματος και πνευμονικών επιπλοκών ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με ΜΣ ($p<0,01$). Το ίδιο ίσχυε και για τη διάρκεια παραμονής σε μηχανικό αερισμό, νοσηλείας σε ΜΕΘ και συνολική παραμονή στο νοσοκομείο. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη θνησιμότητα.¹⁸⁰

Αναφορικά με τους ασθενείς που πάσχουν από νόσο των καρδιακών βαλβίδων, το ΜΣ έχει ενεργό ρόλο στην ταχύτερη ασβεστοποίηση τους.¹⁸⁸ Είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου επιδείνωσης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας,¹⁸⁸ ενώ προεγχειρητικά επηρεάζει την αναδιαμόρφωση (remodelling) των κοιλιών και μετεγχειρητικά αυξάνει την επίπτωση εμφάνισης μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής.¹⁸⁹ Έχει συσχετιστεί με ταχύτερη εκφύλιση αορτικών βιοπροσθετικών βαλβίδων¹⁸⁸ και αυξάνει τη μακροχρόνια θνησιμότητα μετά από επεμβάσεις αντικατάστασης αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας.¹⁹⁰

1.5.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΜΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

1.5.2.1 Μεταβολικό σύνδρομο και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις

Στους αγγειακούς ασθενείς ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι υψηλός, καθώς υπερβαίνει το 30% στους ασθενείς με νόσο στις καρωτίδες¹⁹¹ και το 50% σε αυτούς που έχουν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής¹⁹² ή περιφερική αγγειακή νόσο¹⁹³ και φαίνεται ότι επηρεάζει τα ποσοστά των επιπλοκών.¹⁷⁶

Δεδομένα που βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες ασθενών που υποβάλλονται σε ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής υποστηρίζουν ότι το ΜΣ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό,¹⁹⁴ επιπρόσθετα, φαίνεται να σχετίζεται με οξεία νεφρική βλάβη και με τύπου II ενδοδιαφυγές,¹⁹² ενώ δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα.^{192,194} Για τους ασθενείς που χειρουργούνται για νόσο των καρωτίδων, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα, καθώς μια πρόσφατη προοπτική μελέτη των Visser και συν. υποστηρίζει ότι το ΜΣ δεν αυξάνει τις επιπλοκές ούτε επηρεάζει την έκβαση.¹⁹⁵ Σε αναδρομική όμως μελέτη του Protack¹⁹¹ με 921 συμμετέχοντες, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, χωρίς όμως να παρατηρείται αύξημένη πιθανότητα για επαναστένωση, αντιθέτως, σε μικρότερη αναδρομική μελέτη των Williams και συν.¹⁹⁶ με 79 ασθενείς, το ΜΣ δεν επηρέαζε την εμφάνιση επιπλοκών, σχετίζονταν όμως με επαναστένωση. Σε επεμβάσεις στα περιφερικά αγγεία το ΜΣ έχει συσχετιστεί σε αρκετές αναδρομικές μελέτες με επιπλοκές, αυξημένη θνησιμότητα και αποτυχία της επέμβασης.^{194,197,198}

Τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία αναφορικά με ασθενείς με ΜΣ που υποβάλλονται σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις είναι ελλιπή και συχνά αντικρουόμενα. Η συντριπτική δε πλειοψηφία εξ αυτών, βασίζεται σε αναδρομικές μελέτες, ενώ όλες χρησιμοποιούν ως κριτήριο εκτίμησης της κεντρική παχυσαρκίας τον BMI και όχι την περίμετρο μέσης, όπως ορίζουν οι πιο πρόσφατες συστάσεις για τη διάγνωση του ΜΣ.¹

1.5.2.2 Μεταβολικό σύνδρομο και επεμβάσεις γενικής χειρουργικής

Υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων στη βιβλιογραφία που αποδεικνύει ότι το ΜΣ επηρεάζει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής.¹⁷⁶ Το ΜΣ έχει συνδεθεί με δυσμενή περιεγχειρητική έκβαση, όπως με αυξημένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, κακή επούλωση ή διάσπαση τραύματος, μετά από επεμβάσεις ηπατεκτομής, μεταμόσχευσης νεφρού και γαστρικού bypass.¹⁹⁹⁻²⁰²

Αναδρομική ανάλυση 3973 ασθενών από μεγάλη βάση δεδομένων (ACS NSQIP) που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή, έδειξε πως η παρουσία ΜΣ προεγχειρητικά διπλασίαζε την πιθανότητα θανάτου και αύξανε κατά 40% την πιθανότητα για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών.¹⁹⁹ Αναφορικά, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν 70% μεγαλύτερη πιθανότητα για επιφανειακή λοίμωξη τραύματος, διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών από το αναπνευστικό και πενταπλάσιο κίνδυνο για οξύ στεφανιαίο σύμβαμα.¹⁹⁹

Οι Lohsiriwat και συν. σε μια μικρότερη αλλά προοπτική μελέτη με 114 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επέμβαση κολεκτομής, παρατήρησε πως το ΜΣ ήταν παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ παρέτεινε την νοσηλεία των ασθενών.²⁰⁰ Επισημαίνεται όμως πως το ΜΣ συνδέθηκε με κακή μετεγχειρητική έκβαση μόνο ως ολότητα και όχι ως επιμέρους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Ακόμη μία προοπτική μελέτη με 300 ασθενείς ανέδειξε το ΜΣ ως παράγοντα κινδύνου για περιεγχειρητικές επιπλοκές. Αφορούσε επεμβάσεις μικρής και μεσαίας χειρουργικής βαρύτητας που έγιναν υπό γενική αναισθησία. Η επίπτωση υπότασης, υποξαιμίας, υπέρτασης, αιμορραγίας, πόνου και μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΜΣ.²⁰³

Η μεγαλύτερη έως τώρα μελέτη είναι αναδρομική και βασίζεται σε 310208 ασθενών από τη βάση δεδομένων του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών (ACS NSQIP). Αφορούσε της πρώτες 30 ημέρες μετά από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και έδειξε πως οι ασθενείς με τροποποιημένο ΜΣ (ορισμένο ως συνύπαρξη παχυσαρκίας, υπέρτασης και ΣΔ) είχαν μεγαλύτερη θνησιμότητα και παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Ακόμη, αυξημένος ήταν ο κίνδυνος για εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης, ΑΕΕ και κώματος, επιπλοκών από το τραύμα και μετεγχειρητική σήψη.²⁰⁴ Ειδικότερα, οι ασθενείς με τροποποιημένο ΜΣ είχαν δύο έως και τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, 1,5-2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές από

το αναπνευστικό, διπλάσιο κίνδυνο για νευρολογικές επιπλοκές και τρεις έως επτά φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για οξεία νεφρική βλάβη, σε σχέση με ασθενείς φυσιολογικού βάρους.²⁰⁴

Σε επεμβάσεις διαδερμικής νεφρολιθοτριψίας, η παρουσία ΜΣ αλλά και των επιμέρους χαρακτηριστικών του (ΣΔ, υπέρταση, παχυσαρκία) με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και με ανάγκη για επιπρόσθετες παρεμβάσεις,²⁰⁵ ενώ μετά από επεμβάσεις ριζικής νεφρεκτομής το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών.²⁰⁶ Όσον αφορά τις προστατεκτομές, οι Kwon και συν. σύγκριναν 186 άντρες με ΜΣ με μία ομάδα ελέγχου και παρατήρησαν ότι η ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική προστατεκτομή ήταν πιο δύσκολη στους ασθενείς με ΜΣ, οι οποίοι είχαν μεγαλύτερο προστάτη και αυξημένη απώλεια αίματος.²⁰⁷ Αντίστοιχα, οι Shiota και συν. αναλύοντας δεδομένα από 238 άρρενες που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή για εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, παρατήρησε ότι ο αριθμός των στοιχείων του ΜΣ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για βιοχημική υποτροπή της κακοήθειας μετεγχειρητικά.²⁰⁸ Παρομοίως, το ΜΣ έχει συσχετιστεί με υποτροπή της νόσου και με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τη νόσο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική γαστρεκτομή για καρκίνο στομάχου.^{209,210}

1.5.2.3 Μεταβολικό σύνδρομο και βαριατρικές επεμβάσεις

Οι βαριατρικές επεμβάσεις αποτελούν, σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, μία αποδεκτή και αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία.²¹¹ Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, βαριατρικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται σε άτομα με $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ και μεταβολική νόσο, όπως ΣΔΠ και ΜΣ.²¹² Σχεδόν 4 στους 5 ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση έχουν ΜΣ,²¹³ ενώ μετά την επέμβαση βασικά στοιχεία του ΜΣ, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία, ρυθμίζονται.²¹²

Μεγάλη αναδρομική μελέτη (2275 ασθενείς) δεν ανέδειξε διαφορές στις περιεγχειρητικές επιπλοκές παχύσαρκων ασθενών με ΜΣ, σε σχέση με αυτούς που δεν έπασχαν από ΜΣ.²¹³ Αντίθετα, μικρότερη αναδρομική μελέτη με 311 ασθενείς ανέδειξε το ΜΣ ως παράγοντα κινδύνου για παρατεταμένη νοσηλεία, αλλά μόνο σε άντρες.²⁰² Τέλος, η μεγαλύτερη έως τώρα διαθέσιμη αναδρομική μελέτη (158405 ασθενείς)

αναδεικνύει το ΜΣ ως παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα και για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα.²¹⁴

1.5.2.4 Μεταβολικό σύνδρομο και ορθοπαιδικές επεμβάσεις

Η παχυσαρκία είναι ένα παράγοντας που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην περιεγχειρητική έκβαση και στην αποκατάσταση λειτουργικότητας, μετά από επεμβάσεις ολικής αρθροπλαστικής. Αυτό οδήγησε την ένωση αμερικανών χειρουργών ισχίου και γόνατος στο να συστήσουν την αναβολή αθροπλαστικής σε άτομα με BMI>40.²¹⁵ Νεότερες μελέτες όμως δείχνουν πως οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΜΣ έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών, σε σχέση με παχύσαρκους ασθενείς χωρίς ΜΣ,²¹⁶ και πως το ΜΣ έχει ισχυρότερη συσχέτιση με επιπλοκές, σε σχέση με την παχυσαρκία.²¹⁷ Πληθώρα μελετών στη βιβλιογραφία αποδεικνύει πως το ΜΣ μπορεί να σχετίζεται με επιπλοκές, μετά από μεγάλες ορθοπαιδικές επεμβάσεις,¹⁷⁶ αυτό όμως δεν φαίνεται να ισχύει σε μικρότερες, όπως είναι η αθροπλαστική ώμου.²¹⁸

Σε μελέτη των Mraonic και συν. που περιελάμβανε ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση πνευμονικής εμβολής, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΜΣ ($p=0,001$). Ακόμη και μετά από στάθμιση για όλους τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή, ενώ για κάθε κάθε επιπρόσθετο στοιχείο του ΜΣ η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής αυξάνονταν κατά 23%.²¹⁹

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη με 107117 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου ή γόνατος, έδειξε πως το ΜΣ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές από το τραύμα και για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο.²²⁰ Άλλες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν αύξηση στην επίπτωση σοβαρών ενδονοσοκομειακών επιπλοκών^{221,222} και σημαντικά υψηλότερο μέσο κόστος νοσηλείας για τους ασθενείς με ΜΣ.²²² Παρομοίως, υψηλότερο ποσοστό περιεγχειρητικών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα (κολπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα, αρρυθμίες, βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΜΣ μετά από ολική αρθροπλαστική, σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΜΣ.²²¹

Σημαντικός όμως φαίνεται να είναι και ο ρόλος της ρύθμισης των μεταβολικών στοιχείων του ΜΣ στην έκβαση αυτών των ασθενών. Έχει αναφερθεί πως οι ασθενείς

με μη ελεγχόμενο ΣΔ, υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία (ως στοιχεία του ΜΣ μαζί με $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών και παρατεταμένη νοσηλεία, μετά από αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος.²²³

Αναφορικά με επεμβάσεις οπίσθιας σπονδυλοδεσίας οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, το ΜΣ είναι παράγοντας κινδύνου για απειλητικές για τη ζωή περιεγχειρητικές επιπλοκές, παρατεταμένη νοσηλεία και υψηλό κόστος νοσηλείας. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΜΣ παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακές επιπλοκές, πνευμονία και επιπλοκές από το αναπνευστικό σε μεγαλύτερη συχνότητα, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΜΣ. Ακόμη, οι ασθενείς με ΜΣ πιο συχνά μεταφέρονταν μετά το εξιτήριο σε κέντρο αποκατάστασης και όχι στην οικία τους.²²⁴

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται πως βαίνει διαρκώς αυξανόμενος. Σε ορισμένες ομάδες χειρουργικών ασθενών ξεπερνάει το 40%, αν και τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες και από την εφαρμογή τροποποιημένων ορισμών. Στη βιβλιογραφία τα δεδομένα που αφορούν προοπτικές μελέτες περιεγχειρητικής έκβασης μη καρδιοχειρουργικών ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο είναι ελλιπή και συχνά δεν στηρίζονται σε σύγχρονους ορισμούς του συνδρόμου.

Σκοπός, λοιπόν, της διδακτορικής αυτής διατριβής ήταν εφαρμόζοντας σύγχρονο ορισμό για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, να μελετηθεί προοπτικά η επίδρασή του στην περιεγχειρητική έκβαση των χειρουργικών ασθενών που υποβάλλονται σε εκλεκτική λαπαροτομία και να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του συνδρόμου σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπρόσθετα, εξετάστηκε η συσχέτιση του κάθε στοιχείου του συνδρόμου ξεχωριστά, με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών στο συνολικό πληθυσμό και στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς/συμμετέχοντες

Μελετήθηκαν 105 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επέμβαση λαπαροτομίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων από τον Σεπτέμβριο του 2012 έως τον Δεκέμβριο του 2014. Έγκριση για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης δόθηκε κατά τη συνεδρίαση του Επιστημονικού Συμβουλίου του νοσοκομείου, στις 17 Σεπτεμβρίου του 2012, υπό την προεδρεία της Καθηγήτριας Μαλάμου-Μήτση (554-17/2012). Επιπρόσθετα, η μελέτη εγγράφηκε στα ClinicalTrials.gov (ID: NCT02447523).

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν: επείγουσα επέμβαση, επανεπέμβαση, διάρκεια χειρουργείου μικρότερη από μία ώρα, ηλικία ασθενούς μικρότερη από 18 έτη, αδυναμία ή άρνηση χορήγησης γραπτής συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη, κατάταξη κατά ASA>III, εγκυμοσύνη, καρκίνος τελικού σταδίου, διεγνωσμένος ΣΔ και προεγχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ. Απαραίτητο κριτήριο για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν η χορήγηση μόνο γενικής αναισθησίας.

Κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση

Τη μέρα πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση πραγματοποιούνταν λήψη λεπτομερούς ιστορικού, το οποίο περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, φυσικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος), μέτρηση περιμέτρου μέσης, έξιεις, φαρμακευτική αγωγή, συννοσηρότητες, προηγηθείσες επεμβάσεις, αλλεργίες και γίνονταν αδρή κλινική εξέταση, στην οποία περιλαμβάνονταν και η μέτρηση ζωτικών σημείων σε ηρεμία (ΑΠ, σφύξεις, κορεσμός οξυγόνου).

Η μέτρηση περιμέτρου μέσης γίνονταν με τον ασθενή χωρίς παπούτσια και με ελαφρύ ρουχισμό, σε όρθια θέση, χαλαρό σε φάση εκπνοής, με ταινία μέτρησης στο μέσο της απόστασης της άνω λαγόνια ακρολοφίας από τις κατώτερες πλευρές.²²⁵ Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος (kg)/υψος² (m).

Μετά από νηστεία 12 ωρών γίνονταν αιμοληψία. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε αιματολογικές, βιοχημικές εξετάσεις και πηκτικό έλεγχο. Ακόμη, γίνονταν προσδιορισμός λιπιδαιμικού προφίλ (CHOL, HDL-C, LDL-C, TGL), μέτρηση ινσουλίνης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Όλες οι βιοχημικές

αναλύσεις γίνονταν στα εργαστήρια του νοσοκομείου χρησιμοποιώντας αναλυτή Olympus AU600 (Olympus Diagnostica, Αμβούργο, Γερμανία). Ο προσδιορισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης γίνονταν εφαρμόζοντας την CKD-EPI εξίσωση.²²⁶ Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) υπολογίζονταν βάσει του δείκτη HOMA.²²⁷

Διάγνωση Μεταβολικού συνδρόμου

Η διάγνωση του ΜΣ γίνονταν με βάση τον κοινό ορισμό των IDF και AHA/NHLB.¹ Το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες (ασθενείς με ΜΣ – ΜΣ ομάδα και ασθενείς χωρίς ΜΣ – ομάδα ελέγχου) με βάση τα 5 ακόλουθα εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια:

- αυξημένη περιμέτρος μέσης, ≥ 94 cm για τους άνδρες ≥ 80 cm για τις γυναίκες
- αυξημένα TGL ≥ 150 mg/dL ή ειδική θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαμία
- μειωμένη HDL-C ≤ 40 mg/dL για τους άνδρες ≤ 50 mg/dL για τις γυναίκες ή ειδική αγωγή για χαμηλή HDL-C
- αυξημένη αρτηριακή πίεση, ≥ 130 mmHg ΣΑΠ ή ≥ 85 mmHg ΔΑΠ ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης
- αυξημένη γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL

Για να τεθεί η διάγνωση ήταν απαραίτητη η ταυτόχρονη παρουσία 3 τουλάχιστον από τα 5 ανωτέρω κριτήρια.

Περιεχειρητική καταγραφή δεδομένων

Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν υπό γενική αναισθησία βάσει πρωτοκόλλου της Αναισθησιολογικής Κλινικής. Η παρακολούθηση των ασθενών γίνονταν με βάση τις συστάσεις της Αμερικανικής Ένωσης Ανασθησιολόγων (ASA). Η εισαγωγή στην αναισθησία τροποποιούνταν με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και πραγματοποιούνταν με χορήγηση προποφόλης 2-2,5mg/kg ή ετομιδάτης 0,15mg/kg, φεντανύλης 1-2 μg/kg και ροκουρονίου 0,6mg/kg ή cis-ατρακούριου 0,15-0,2 mg/kg. Η διατήρηση της αναισθησίας γίνονταν με τη χορήγηση πτητικού αναισθητικού (δεσφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο) σε μέση κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) 1,0. Ο μηχανικός αερισμός γίνονταν με μοντέλο ελεγχόμενου όγκου (6-8ml/kg) και με συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου 40-50%. Η

διεγχειρητική αναλγησία βασίζονταν κυρίως στη χορήγηση φεντανύλης (5-10 µg/kg) ενώ μετεγχειρητικά, για τις πρώτες 48 ώρες χρησιμοποιούνταν ελαστομερικές αντλίες ενδοφλέβιας χορήγησης μορφίνης (0,5-1,0mg/hr) έτσι ώστε το αναφερόμενο από τους ασθενείς άλγος να είναι μικρότερο από του 4 στην οπτική αναλογική κλίμακα του πόνου (VAS). Μετά το πέρας των 48 ωρών οι ασθενείς λάμβαναν συστηματικά τραμαδόλη, για την αντιμετώπιση του άλγους.

Το είδος και η ποσότητα των διεγχειρητικώς χορηγούμενων υγρών βασίζονταν στο υπολογιζόμενο έλλειμμα υγρών, στις ανάγκες συντήρησης, στις συνεχιζόμενες απώλειες, στην υπολογιζόμενη απώλεια αίματος, ενώ τροποποιούνταν και με βάση το αιμοδυναμικό και ηλεκτρολυτικό προφίλ του κάθε ασθενή. Διεγχειρητικά καταγράφονταν το είδος και η ποσότητα των χορηγούμενων υγρών. Ακόμη, καταγράφονταν η διάρκεια του χειρουργείου και της αναισθησίας, όπως καθώς και η εμφάνιση χειρουργικών επιπλοκών. Μετά την έξοδο των ασθενών από τη Μονάδα Μεταναισθητικής Ανάνηψης η διαχείρισή τους βασίζονταν στις οδηγίες των ιατρών του τμήματος στο οποίο μεταφέρονταν (χειρουργική κλινική, ΜΕΘ). Σημειώνονταν η ανάγκη χορήγησης αίματος και παραγώγων του. Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος γίνονταν 24-36 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης. Καταγραφόνταν οι επιπλοκές από όλα τα συστήματα για 30 ημέρες μετεγχειρητικά. Για τον καθορισμό των επιπλοκών χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί που προτάθηκαν από πρόσφατα δημοσιευμένες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (EPCO guidelines).²²⁸

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Υπολογισμός δείγματος

Πριν την έναρξη της μελέτης έγινε υπολογισμός δείγματος ασθενών, βασιζόμενος στη διαθέσιμη βιβλιογραφία.²⁰³ Όπως προέκυψε, με 42 συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα (ΜΣ ομάδα και ομάδα ελέγχου) οι αναλύσεις είχαν 90% ισχύ να εντοπίσουν διαφορά στην περιεγχειρητική έκβαση των ομάδων της τάξεως του 0,2500. Το αμφίπλευρο Likelihood Ratio test είναι η δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05.

Ανάλυση δεδομένων

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως τιμές και ποσοστό (%). Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Pearson's χ^2 . Το Student t-test και το Wilcoxon-Mann-Whitney test χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις ποσοτικών μεταβλητών με κανονική και μη κανονική κατανομή αντίστοιχα. Για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ ΜΣ (ως ολότητα και ως επιμέρους μεταβολικά χαρακτηριστικά) και περιεγχειρητικής έκβασης έγινε ανάλυση πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) ορίστηκαν στο 95% και το επίπεδο σημαντικότητας στο 5% για όλους τους ελέγχους. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό SPSS 23.0 (Armonk NY, USA: IBM Corp.).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 105 ασθενείς, 68 άντρες και 37 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 66,3 έτη (66,3±12,4). Τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ πληρούνταν από 60 ασθενείς (57,1%). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα φυσικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Το ΜΣ φάνηκε ότι ήταν πιο συχνό στις γυναίκες (p=0,047), ενώ οι ασθενείς με ΜΣ ήταν σε χειρότερη φυσική (ASA) και κλινική κατάσταση (NYHA) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη στη ΜΣ ομάδα το βάρος, η περιμέτρος μέσης και το BMI ήταν αυξημένα.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία και φυσικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	95% CI	p
Φύλο: άρρεν	34 (75,6)	34(56,7)			
θήλυ	11(24,4)	26(43,3)	2,36	1,01-5,53	0,047
Ηλικία (έτη)	60,8±13,0	70,5±10,3	1,08	1,04-1,12	<0,0001
ASA I	9(20,0)	4(6,7)			
II	33(73,3)	36(60,0)	3,37	1,53-7,43	0,001
III	3(6,7)	20(33,3)			
NYHA I	35(77,8)	28(46,7)			
II	10(22,2)	24(40,0)	3,44	1,62-7,33	0,001
III	-	8(13,3)			
Ενεργοί καπνιστές	27(60,0)	29(48,3)	0,58	0,27-1,27	0,237
BMI (kg m ⁻²)	24,9±3,8	29,1±5,8	1,26	1,11-1,42	<0,0001
BMI ≤18.5	1(2,2)	-			
18.5-24.9	22(48,9)	12(20,0)			
25-29.9	18(40,0)	28(46,7)	3,01	1,66-5,47	<0,0001
≥30	4(8,9)	20(33,3)			
Βάρος (kg)	71,9±13,2	79,0±14,0	1,04	1,01-1,07	0,014
Ύψος (m)	1,7±0,1	1,65±0,1	0,003	0,00-0,26	0,011
Περίμετρος μέσης (cm)	91,4±10,9	104,9±11,6	1,13	1,07-1,19	<0,0001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τιμές (συχνότητες), σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.

n: αριθμός ασθενών, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status, NYHA: New York Heart Association Functional Classification, BMI: body mass index

Η δυσλιπιδαιμία (73,3%) και η υπέρταση (42,7%) ήταν τα πιο συχνά εμφανιζόμενα νοσήματα στον πληθυσμό, ενώ ήταν και πιο συχνά στην ΜΣ ομάδα (Πίνακας 2). Κανένας ασθενής από την ομάδα ελέγχου δεν έπασχε από στεφανιαία νόσο, σε αντίθεση με τη ΜΣ ομάδα (11 ασθενείς). Όσον αφορά τη περιφερική αγγειακή νόσο, θετικό ιστορικό είχαν 31 ασθενείς από την ΜΣ ομάδα, ενώ από την ομάδα ελέγχου μόνο 6 ($p < 0,0001$). Ακόμη, το 88,6% των ασθενών έπασχε από καρκίνο και τα ποσοστά ήταν το ίδιο υψηλά και στις δύο ομάδες ($p = 0,256$). Τα αντιϋπερτασικά αποτελούσαν τα πιο συχνά προσλαμβανόμενα φάρμακα (60,9%), με τους ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II (ΑΤΙΙ) να αποτελούν τη πιο συχνή κατηγορία (Πίνακας 2). Κανένας από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν λάμβανε διουρητικά, αντιαιμοπεταλιακά ή νεότερα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά φάρμακα.

Πίνακας 2. Συνοδά νοσήματα και φαρμακευτική αγωγή των συμμετεχόντων

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	95% CI	p
Συνοδά νοσήματα					
Υπέρταση	14(31,1)	50(83,3)	11,07	4,38-27,98	<0,0001
Δυσλιπιδαιμία	20(44,4)	57(95,0)	23,7	6,46-87,27	<0,0001
Θυρεοειδοπάθεια	6(13,3)	7(11,7)	0,86	0,27-2,76	0,798
Καρδιακή ανεπάρκεια	1(2,2)	7(11,7)	5,81	0,69-49,05	0,106
Κολπική μαρμαρυγή	3(6,7)	8(13,3)	2,15	0,54-8,63	0,279
Στεφανιαία νόσος	-	11(18,3)			
ΑΕΕ	1(2,2)	4(6,7)	3,14	0,34-29,13	0,313
ΧΝΑ	9(20,0)	20(33,3)	2,00	0,81-0,95	0,134
ΧΑΠ	6(13,3)	6(10,0)	0,72	0,22-2,41	0,596
Κακοήθεια	38(84,4)	55(91,7)	2,03	0,60-6,86	0,256
Περιφερική αγγειακή νοσος	6(13,3)	31(51,7)	7,20	2,65-19,56	<0,0001
Στένωση καρωτίδων	3(6,7)	4(6,7)	1,00	0,21-4,71	1,000
Φαρμακευτική αγωγή					
Υπολιπιδαιμικά	-	35(58,3)			
Αντιυπερτασικά	15(33,3)	49(81,7)	8,91	3,62-21,93	<0,0001
β-αναστολείς	5(11,1)	24(40,0)	5,20	1,79-15,08	0,002
ΑΤΠ	7(15,6)	27(45,0)	4,44	1,71-11,52	0,002
ΑΜΕΑ	6(13,3)	8(13,3)	1,00	0,32-3,12	1,000
Διουρητικά	-	7(11,7)			
Αντιαιμοπεταλιακά	-	10(16,7)			
Ανταγωνιστές διαύλων Ca	1(2,2)	12(20,0)	11,00	1,37-88,10	0,024
Κουμαρινικά αντιπηκτικά	2(4,4)	7(11,7)	2,84	0,56-14,38	0,207
Νεότερα αντιπηκτικά	-	3(5,0)			
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	3(6,7)	7(11,7)	1,85	0,45-7,59	0,393
Θυροξίνη	5(11,1)	4(6,7)	0,57	0,14-2,26	0,420

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τιμές (ποσοστό %), σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.

n: αριθμός ασθενών, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΑΤ-II: ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, ΑΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

Τέλος, όσον αφορά το βασικό προεγχειρητικό εργαστηριακό έλεγχο, οι ασθενείς με ΜΣ προσήλθαν για χειρουργείο με χαμηλότερες τιμές αιματοκρίτη αλλά και με υψηλότερες τιμές ουρίας (Πίνακας 3), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0,029$ και $p=0,050$ αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Προεγχειρητικός εργαστηριακός έλεγχος

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Αιματοκρίτης (%)	38,85±4,49	36,30±6,44	0,92	0,85-0,99	0,029
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12,83±1,70	12,45±3,61	0,96	0,83-1,09	0,516
Λευκά αιμοσφαίρια (10 ³ /μL)	6,67±2,45	7,03±2,54	1,06	0,91-1,25	0,460
Αιμοπετάλια (10 ³ /μL)	236,97±84,64	248,70±93,98	1,00	0,99-1,00	0,507
MPV (fL)	11,17±1,98	10,89±1,65	0,92	0,73-1,15	0,450
Ουδετερόφιλα (10 ³ /μL)	4,46±2,31	4,58±2,38	1,02	0,87-1,21	0,790
Μονοκύτταρα(10 ³ /μL)	0,55±0,36	0,55±0,28	0,98	0,29-3,37	0,976
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,48±1,57	6,05±1,95	1,21	0,95-1,54	0,120
Ουρία (mg/dL)	29,24±10,40	35,80±19,74	1,03	1,00-1,07	0,050
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,00±0,25	1,03±0,34	1,33	0,36-4,89	0,667
AST (IU/L)	24,20±14,42	35,40±70,80	1,01	0,99-1,03	0,414
ALT (IU/L)	22,24±15,59	33,12±70,49	1,01	0,99-1,02	0,399
γ-GT (IU/L)	32,91±33,92	109,56±334,92	1,01	0,99-1,02	0,230
LDH (IU/L)	185,30±49,87	220,24±158,26	1,01	0,99-1,01	0,207
CK (IU/L)	81,49±44,17	73,59±44,46	0,99	0,99-1,01	0,402
Αλβουμίνη (g/dL)	3,97±0,49	4,24±3,70	1,04	0,87-1,24	0,650
Κάλιο (Meq/L)	4,21±0,41	4,06±0,50	0,49	0,20-1,17	0,107
Νάτριο (Meq/L)	139,73±2,39	136,87±18,17	0,93	0,79-1,08	0,321
CRP (mg/dL)	12,11±16,47	14,22±24,03	1,01	0,99-1,03	0,616

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI. n: αριθμός ασθενών, MPV: mean platelet volume, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase, CK: creatine kinase, CRP: C-reactive protein

5.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η συχνότητα των στοιχείων του ΜΣ στον πληθυσμό φαίνεται στον Πίνακα 4 και στις εικόνες 1Α και 1Β. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελούσε τον καθοριστικότερο παράγοντα για τη διάγνωση του ΜΣ (odds ratio 26,2), ενώ η υπέρταση είχε τη μικρότερη βαρύτητα (odds ratio 10,0). Η πλειοψηφία των ασθενών της ομάδας ελέγχου (51,1%) πληρούσε 2 κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ (Εικόνα 1Α), ενώ στη ΜΣ ομάδα αντίστοιχα το 40,0% πληρούσε 4 κριτήρια (Εικόνα 1Β).

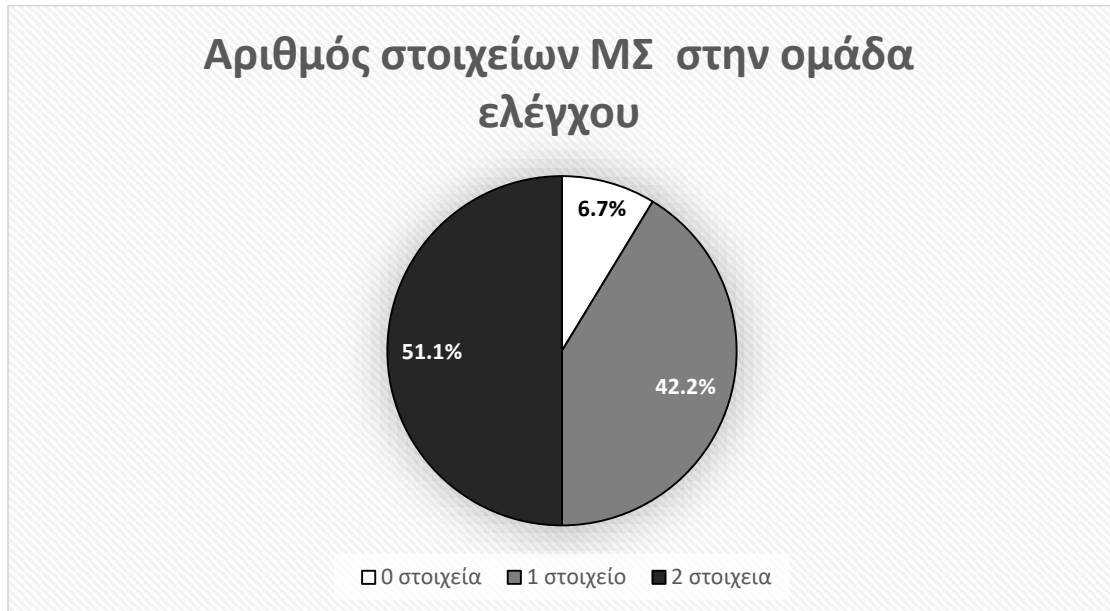
Πίνακας 4. Συχνότητα των στοιχείων του ΜΣ στον πληθυσμό

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Αυξημένη περίμετρος μέσης	19(42,2)	55(91,7)	15,05	5,06-44,77	<0,0001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	3(6,7)	26(43,3)	10,71	2,98-38,42	<0,0001
Υπέρταση	15(33,3)	50(83,3)	10,00	3,99-25,07	<0,0001
Υψηλά TG	8(17,8)	51(85,0)	26,21	9,24-74,31	<0,0001
Χαμηλή HDL-C	18(40,0)	54(90,0)	19,50	5,99-63,47	<0,0001

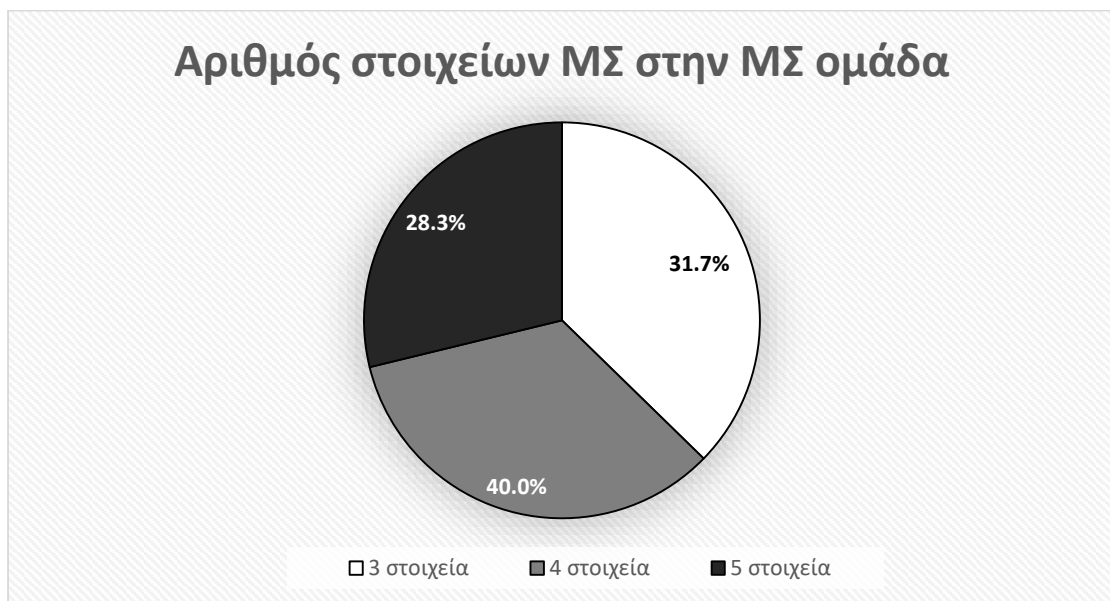
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τιμές (ποσοστό %), σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.
n: αριθμός ασθενών, TGL: triglycerides, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

Εικόνα 1. Αριθμός χαρακτηριστικών του ΜΣ (Α) στην ομάδα ελέγχου και (Β) στην ΜΣ ομάδα

(Α)



(Β)



Το μεταβολικό προφίλ των ασθενών παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης και της LDL-C δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν όσον αφορά την HDL-C και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($p=0,011$ και $p<0,0001$ αντίστοιχα). Οι ασθενείς με ΜΣ φάνηκε να έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη και χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης, όπως αυτός προσδιορίστηκε από την CDK-EPI εξίσωση, βρέθηκε σημαντικά μειωμένος στους ασθενείς με ΜΣ ($p=0,036$).

Πίνακας 5. Μεταβολικό προφίλ των ασθενών

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Ολική χοληστερόλη (mg dL ⁻¹)	190,84±35,98	182,32±83,98	1,00	0,99-1,00	0,526
HDL-C (mg dL ⁻¹)	46,09±11,36	39,4±12,84	0,96	0,92-0,99	0,011
TG (mg dL ⁻¹)	115,4±38,32	152,52±54,86	1,02	1,01-1,03	<0,0001
LDL-C (mg dL ⁻¹)	120,84±28,98	113,16±81,88	1,00	0,99-1,00	0,557
Γλυκόζη (mg dL ⁻¹)	91,62±15,56	110,47±405	1,03	1,01-1,05	0,009
HbA1c (%)	5,77±0,52	6,16±0,87	2,16	1,15-4,07	0,017
Ινσουλίνη (μIU ml ⁻¹)	4,41±2,01	6,64±4,52	1,30	1,08-1,57	0,006
HOMA IR	0,57±0,27	0,91±0,67	717	1,80-28,65	0,005
GFR-EPI (ml/min/1.73m ²)	78,58±16,13	70,55±20,38	0,98	0,96-1,00	0,036

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI. n: αριθμός ασθενών, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, HbA1c: hemoglobin A1c, HOMA IR: glucose homeostasis model assessment for insulin resistance, GFR-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula

5.2 ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σχετικά με τη διάρκεια της επέμβασης (διάρκεια χειρουργείου και διάρκεια αναισθησίας) και τις μέρες μετεγχειρητικής νοσηλείας (πίνακας 6). Επιπρόσθετα, δεν φάνηκε καμία διαφορά στη διεγχειρητική χορήγηση υγρών, όσον αφορά το είδος και την ποσότητα, μεταξύ των ομάδων. Κατα τη διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας 19 ασθενείς από την ΜΣ ομάδα και 7 από την ομάδα ελέγχου χρειάστηκε να λάβουν κολλοειδή ($p=0,063$).

Πίνακας 6. Διάρκεια χειρουργείου, αναισθησίας και ημερών μετεγχειρητικής νοσηλείας

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Διάρκεια χειρουργείου	179,11±67,65	200,23±76,32	1,00	0,99-1,01	0,148
Διάρκεια αναισθησίας	213,16±77,31	230,45±80,20	1,00	0,99-1,00	0,269
Διάρκεια νοσηλείας	10,47±5,55	11,85±6,18	1,04	0,97-1,23	0,245

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.
n: αριθμός ασθενών

Όσον αφορά τον εργαστηρικό έλεγχο 24-36 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης, η γενική αίματος δεν παρουσίαζε κάποια σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις ομάδες, ενώ από τον αδρό βιοχημικό έλεγχο, μόνο οι τιμές του νατρίου ήταν μειωμένες στην ΜΣ ομάδα (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Μετεγχειρητικός εργαστηριακός έλεγχος

	ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Αιματοκρίτης (%)	35,05±4,61	34,61±4,10	0,98	0,89-1,07	0,602
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11,58±1,63	11,43±1,73	0,95	0,75-1,19	0,647
Λευκά αιμοσφαίρια (10 ³ /μL)	10,83±3,00	12,08±3,45	1,13	0,99-1,28	0,059
Αιμοπετάλια (10 ³ /μL)	219,78±79,47	206,75±69,47	0,99	0,99-1,00	0,370
MPV (fL)	11,17±1,87	10,82±1,23	0,86	0,65-1,13	0,280
Ουδετερόφιλα (10 ³ /μL)	8,99±2,80	10,26±3,20	1,16	1,01-1,33	0,041
Μονοκύτταρα(10 ³ /μL)	0,70±0,29	0,64±0,29	0,50	0,13-1,95	0,320
Ουρία (mg/dL)	22,80±10,66	26,92±18,12	1,02	0,99-1,05	0,192
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,20±1,41	1,04±0,40	0,84	0,53-1,33	0,452
AST (IU/L)	84,49±281,52	45,19±90,63	0,99	0,99-1,00	0,370
ALT (IU/L)	101,86±432,39	41,53±88,35	0,99	0,99-1,00	0,399
γ-GT (IU/L)	21,10±13,60	59,64±80,57	1,03	0,98-1,07	0,229
CK (IU/L)	471,72±634,20	454,03±514,75	1,00	0,99-1,00	0,903
LDH (IU/L)	323,32±309,94	292,57±252,60	1,00	0,99-1,00	0,750
Κάλιο (Meq/L)	4,29±0,40	4,11±0,58	0,47	0,20-1,21	0,089
Νάτριο (Meq/L)	137,98±2,59	134,68±17,35	0,83	0,71-0,99	0,032

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση, σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.
n: αριθμός ασθενών, MPV: mean platelet volume, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, γ-GT: gamma-glutamyl transferase, LDH: lactate dehydrogenase, CK: creatine kinase, CRP: C-reactive protein

5.3 ΈΚΒΑΣΗ

Ο Πίνακας 8 δείχνει την επίδραση του ΜΣ στις περιεγχειρητικές επιπλοκές. Δύο άρρενες (1,9%) της ΜΣ ομάδας κατέληξαν εντός 30 ημερών από την χειρουργική επέμβαση. Και στις δύο περιπτώσεις οδηγήθηκαν εκ νεού στο χειρουργείο (3 και 22 ημέρες μετά την αρχική επέμβαση) λόγω αιμορραγίας και ρήξη της αναστόμωσης, αντίστοιχα. Μετά το τέλος της δεύτερης επέμβασης και οι δύο ασθενείς νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ όπου και κατέληξαν εντός 48 ωρών λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας. Συνολικά, 4 ασθενείς (3,8%) χρειάστηκε να υποβληθούν εντός 30 ημερών σε δεύτερη επέμβαση και μόνο ένας εξ αυτών δεν άνηκε στην ΜΣ ομάδα. Ακόμη, κατά τη διάρκεια του αρχικού χειρουργείου, σε 3 ασθενείς (όλοι της MetS ομάδας) παρατηρήθηκε μαζική αιμορραγία. Η νοσηρότητα ήταν 55,6% στην ομάδα ελέγχου και 75,0% στην ΜΣ ομάδα. ($p=0,038$).

Πίνακας 8. Η επίδραση του ΜΣ στις περιεγχειρητικές επιπλοκές

	Ομάδα ελέγχου (n = 45)	ΜΣ ομάδα (n = 60)	Odds ratio	CI 95%	p
Χειρουργικές επιπλοκές					
Διεγχειρητικές	2(4,4)	3(5,0)	1,13	0,12-7,07	0,895
Μετεγχειρητικές (διαφυγή από την αναστόμωση/ νεο χ/ο)	1(2,2)	3(5,0)	2,32	0,23-23,03	0,474
Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό					
Αρρυθμίες	7(15,6)	15(25,0)	2,15	0,80-5,73	0,128
ΟΕΜ	-	2(3,3)			
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	1(2,2)	-			
Σύνολο	8(17,8)	17(28,3)	1,83	0,71-4,72	0,212
Επιπλοκές από το αναπνευστικό					
Ατελεκτασία	16(35,6)	39(65,0)	3,37	1,50-7,56	0,003
Βρογχόσπασμος	3(6,7)	6(10,0)	1,56	0,37-6,59	0,549
Πλευριτική συλλογή	3(6,7)	11(18,3)	3,14	0,82-12,02	0,094
Αναπνευστική ανεπάρκεια	3(6,7)	5(8,3)	1,27	0,29-5,63	0,751
Πνευμονία	2(4,4)	2(3,3)	0,74	0,10-5,47	0,769
Πνευμονική εμβολή	1(2,2)	-			
Σύνολο	22(48,9)	43(71,7)	2,64	1,18-5,95	0,019
Επιφανειακή λοίμωξη τραύματος	4(8,9)	15(25,0)	3,42	1,05-11,13	0,041
ΜΤΧ νοσηλεία σε ΜΕΘ	1(2,2)	4(6,7)	3,14	0,34-29,13	0,313
Θάνατος εντός 30 ημερών	-	2(3,4)			
Νέα νοσηλεία εντός 30 ημερών	3(6,5)	4(6,8)	1,00	0,21-4,71	1,000
Νοσηρότητα	25(55,5)	45(75,0)	2,40	1,05-5,50	0,038

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως τιμές (ποσοστό %), σχετικός κίνδυνος (odds ratio), 95% CI.
n: αριθμός ασθενών, χ/ο: χειρουργείο, ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΜΤΧ: μετεγχειρητικά,
ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Καρδιαγγειακές επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε 25 (23,8%) ασθενείς, με 17 εξ αυτών να ανήκουν στην ΜΣ ομάδα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Δυο ασθενείς της ΜΣ ομάδας μετεγχειρητικά υπέστησαν έμφραγμα.

Αναπνευστικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε 65 (61,9%) ασθενείς. Οι ασθενείς με ΜΣ είχαν 2,64 φορές υψηλότερο κίνδυνο (95%CI 1,18-5,95, $p=0,019$) να εμφανίσουν επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Ειδικότερα, οι ασθενείς της ΜΣ ομάδας είχαν 3,37 φορές (95%CI 1,50-7,56, $p=0,003$) και 3,14 φορές (95%CI 0,82-12,02, $p=0,094$) μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μετεγχειρητικά ατελεκτασία και πλευριτική συλλογή, αντίστοιχα. Επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος παρατηρήθηκαν σε 8,9% των ασθενών της ομάδας ελέγχου και σε 25,0% της ΜΣ ομάδας ($p=0,041$). Οι ασθενείς με ΜΣ είχαν 3,42 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιφανειακή λοίμωξη τραύματος (95%CI 1,05-11,13, $p=0,041$).

Η επίδραση των χαρακτηριστικών του ΜΣ στον πληθυσμό φαίνεται στον Πίνακα 9Α. Η ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η αυξημένη γλυκόζη νηστείας σχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο μετεγχειρητικό κίνδυνο για ατελεκτασία, πλευριτική συλλογή και επιφανειακή λοίμωξη τραύματος. Παρομοίως, αναδείχθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση της χαμηλής HDL-C με ατελεκτασία αλλά και με επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, συνολικά. Αντιθέτως, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για την αυξημένη περίμετρο μέσης, την υπερτριγλυκεριδαμία και την υπέρταση.

Πίνακας 9Α. Η επίδραση των χαρακτηριστικών του ΜΣ στον πληθυσμό

	Αυξημένη περίμετρος μέσης	Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	Υπέρταση	Αυξημένα TG	Χαμηλή HDL-C
Αναπνευστικές επιπλοκές					2,43 (1,02-5,82)*
Ατελεκτασία		3,24 (1,28-8,23) ⁺			2,97 (1,21-7,24)*
Πλευριτική συλλογή		4,44 (1,39-14,25) ⁺			
Επιφανειακή λοίμωξη τραύματος		6,96 (2,38-20,34) ⁺⁺			

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (CI 95%). * p < 0,05; + p < 0,01; ++ p < 0,001.

TG: triglycerides, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol.

Σχετικά με την ΜΣ ομάδα, όλα τα χαρακτηριστικά του ΜΣ σχετίστηκαν ανεξάρτητα με χειρότερη έκβαση (Πίνακας 9B). Ειδικότερα, η αυξημένη περίμετρος μέσης σχετίστηκε με ατελεκτασίες, συνολικές αναπνευστικές επιπλοκές και επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας σχετίστηκε με αυξημένη ολική νοσηρότητα, με ανάγκη διενέργειας νέας επέμβασης, με ατελεκτασίες, πλευριτικές συλλογές, επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος και μετεγχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ. Η υπέρταση σχετίστηκε με ατελεκτασίες και με επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος, τα αυξημένα τριγλυκερίδια σχετίστηκαν με αυξημένη ολική νοσηρότητα, ατελεκτασίες και με συνολικές επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ, τέλος η χαμηλή HDL-C συνδέθηκε με ατελεκτασίες, συνολικές επιπλοκές από το αναπνευστικό και με επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος.

Πίνακας 9B. Η επίδραση των χαρακτηριστικών του ΜΣ στην ΜΣ ομάδα

	Αυξημένη περίμετρος μέσης	Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	Υπέρταση	Αυξημένα TG	Χαμηλή HDL-C
Διαφυγή από την αναστόμωση/ νεο χ/ο		10,17 (1,01-102,54)*			
Νοσηρότητα		3,44 (1,08-10,95)*		2,41 (1,04-5,60) ⁺	
Αναπνευστικές επιπλοκές	2,30 (1,02-5,20)*			2,45 (1,09-5,54)*	2,34 (1,03-5,28)*
Ατελεκτασία	2,91 (1,31-6,45) ⁺	4,19 (1,52-11,56) ⁺	2,70 (1,22-5,97) ⁺	2,67 (1,21-5,88)*	3,17 (1,42-7,10) ⁺
Πλευριτική συλλογή		5,41 (1,67-17,55) ⁺			
Επιφανειακή λοιμώξη τραύματος	2,87 (0,98-8,26) ⁺	8,82 (2,95-26,32) ⁺⁺	4,08 (1,35-12,36) ⁺		3,23 (1,07-9,78)*
MTX νοσηλεία σε ΜΕΘ		14,18 (1,51-133,45) ⁺			

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως σχετικός κίνδυνος (CI 95%). * p < 0,05; ⁺ p < 0,01; ⁺⁺ p < 0,001.

χ/ο: χειρουργείο, MTX: μετεγχειρητικά, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη, ο επιπολασμός του ΜΣ βρέθηκε ότι είναι υψηλός (57,1%) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική λαπαροτομία. Οι ασθενείς με ΜΣ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, βρίσκονταν σε χειρότερη φυσική και λειτουργική κατάσταση (κατάταξη κατά ASA και κατά NYHA), ενώ μετεγχειρητικά εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών από το αναπνευστικό και επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος συχνότερα από τους ασθενείς χωρίς ΜΣ. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με προγενέστερες μελέτες, οι οποίες αναφέρουν πως το ΜΣ είναι συχνότερο στις γυναίκες^{182,197,199,229} και ότι η επίπτωσή του αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας.^{199,230}

Η μεγαλύτερη έως τώρα διαθέσιμη μελέτη που πραγματοποιείται τη περιεγχειρητική έκβαση ασθενών με ΜΣ είναι αναδρομική και βασίστηκε στη βάση δεδομένων NSQIP του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών. Περιλαμβάνει 310208 ασθενείς και ανέφερε πως οι ασθενείς με ΜΣ που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (ειδικότερα σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής, αγγειοχειρουργικές και ορθοπαιδικές επεμβάσεις) έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και να παρουσιάσουν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (αγγειακά συμβάντα και κώμα), τους νεφρούς (AKI), να εμφανίσουν λοιμώξεις τραύματος και σήψη.²⁰⁴ Σε αυτή όμως την αναδρομική μελέτη, ο ορισμός του ΜΣ βασίστηκε σε τροποποιημένο ορισμό, ο οποίος περιελάμβανε τη συνύπαρξη παχυσαρκίας, υπέρτασης και ΣΔ. Αντιθέτως, στην παρούσα προοπτική μελέτη σε όλους τους συμμετέχοντες μετρήθηκε η περίμετρος μέσης και προσδιορίστηκε το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ χρησιμοποιήθηκε σύγχρονος ορισμός και εφαρμόστηκαν τα IDF-AHA/NHLBI κριτήρια¹ για τη διάγνωση του ΜΣ.

Επιπρόσθετα, βάσει των αποτελεσμάτων μας φάνηκε ότι η παρουσία ΜΣ αυξάνει κατά 2,5 φορές τον κίνδυνο για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, ενώ όσον αφορά την εμφάνιση ατελεκτασιών και πλευριτικής συλλογής ο κίνδυνος αυτός τριπλασιάζεται. Η αύξηση του κινδύνου για αναπνευστικές επιπλοκές έχει αναδειχθεί και σε προγενέστερες μελέτες. Οι Schuman και συν.²¹⁴ διερεύνησαν την εμφάνιση μετεγχειρητικών αναπνευστικών επιπλοκών, βασιζόμενοι σε δεδομένα μεγάλης εθνικής βάσης δεδομένων βαριατρικών επεμβάσεων. Για τον ορισμό του ΜΣ χρησιμοποιήθηκε η συνύπαρξη ΣΔ, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Το ΜΣ αναδείχθηκε ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μετεγχειρητική νοσηρότητα και επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, με τις ισχυρότερες συσχετίσεις να εμφανίζονται με το

σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και με την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας. Άλλη μελέτη, επίσης αναδρομική, με 186567 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρικές επεμβάσεις, εφάρμοσε τα ίδια κριτήρια για τον ορισμό του ΜΣ και το συσχέτισε με μία σειρά σοβαρών επιπλοκών από διάφορα συστήματα, όπως καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, ουροποιητικό αλλά και με τη ρήξη αναστόμωσης, εμφάνιση σήψης και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, ανάγκη επανεισαγωγής και με αυξημένη θνητότητα²³¹.

Οι Pomares και συν.²⁰³ μελέτησαν την επίδραση του ΜΣ στις περιεγχειρητικές επιπλοκές εκλεκτικών επεμβάσεων υπό γενική αναισθησία. Σε αυτή την προοπτική μελέτη με 300 ασθενείς έδειξαν πως το ΜΣ σχετίζεται με την εμφάνιση περιεγχειρητικών επιπλοκών. Οι συγγραφείς όμως δεν περιγράφουν τα είδη των εκλεκτικών επεμβάσεων, υπάρχουν διαφορές στη χορήγηση γενικής αναισθησίας (ολική ενδοφλέβια, με εισπνεόμενα, συνδυασμένη) και μελετούν περιορισμένο αριθμό επιπλοκών, ενώ για τη διάγνωση του ΜΣ χρησιμοποιούν παλαιότερο ορισμό²² ο οποίος έχει ως υποχρεωτικό κριτήριο την ύπαρξη παχυσαρκίας κεντρικού τύπου.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς που υποστηρίζουν πως οι ασθενείς με φυσιολογικό βάρος έχουν χειρότερη έκβαση σε σχέση με αυτούς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.^{232,233} Αυτό αναφέρεται ως «obesity paradox»,²³⁴ αλλά δεν φαίνεται να ισχύει στους ασθενείς με ΜΣ.^{216,219,229} Σε μελέτη των Ainaoutakis και συν.²³⁵ αξιολογήθηκαν 19604 ασθενείς με ΜΣ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αρτηριακή παράκαμψη κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι το ΜΣ μείωσε το ανώτερο αναφερόμενο όφελος της επιβίωσης, καθώς οι παχύσαρκοι ασθενείς με ΜΣ εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με τους παχύσαρκους ασθενείς που δεν είχαν ΜΣ. Η μελέτη μας υποστηρίζει τα παραπάνω αποτελέσματα. Δείξαμε ότι η αυξημένη περίμετρος μέσης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιφανειακές λοιμώξεις τραύματος, αναπνευστικά συμβάντα και εμφάνιση ατελεκτασιών σε ασθενείς με ΜΣ, ενώ τέτοια συσχέτιση δεν φάνηκε να υπάρχει για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, το ΜΣ είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση επιφανειακών λοιμώξεων τραύματος. Σύμφωνα με τη μελέτη των Bhayani και συν.¹⁹⁹ ασθενείς με ΜΣ μετά από μεταμόσχευση ήπατος έχουν κατά 70% αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιφανειακών λοιμώξεων τραύματος, ενώ ασθενείς που υποβάλλονται σε αρτηριακή παράκαμψη κάτωθεν του βουβωνικού

συνδέσμου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο και για εν τω βάθει λοιμώξεις τραύματος ή ακόμα και για διάσπαση.²³⁵

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά τη διάρκεια της επέμβασης και τη διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας μεταξύ των δυο ομάδων. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη των Lohsirawat και συν. που αφορούσε ασθενείς που χειρουργήθηκαν εκλεκτικά για κακοήθεια του παχέως εντέρου, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και μεγαλύτερη διάρκεια μεταεγχειρητικής νοσηλείας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάρκεια της επέμβασης.²⁰⁰ Στη βιβλιογραφία αρκετές μελέτες δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών,^{216,220} υπάρχουν όμως και μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργείο παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων,¹⁸² σε επεμβάσεις στην σπονδυλική στήλη,²²⁴ σε ολικές αρθροπλαστικές²²³ και σε επεμβάσεις γαστρικής παράκαμψης²⁰² που έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΣ νοσηλεύονται για περισσότερες μέρες μετεγχειρητικά, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΜΣ.

Στη βιβλιογραφία δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί εάν η αρνητική επίδραση του ΜΣ στην περιεγχειρητική έκβαση των ασθενών οφείλεται στο ΜΣ ως ολότητα ή στα επιμέρους χαρακτηριστικά του. Οι Mraonic και συν. έδειξαν ότι μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος κάθε ένα χαρακτηριστικό του ΜΣ αύξανε τον κίνδυνο για πνευμονική εμβολή κατά 23%.²¹⁹ Αντιθέτως, σε μελέτη των Lohsirawat και συν. που περιελάμβανε ασθενείς με κολεκτομή λόγω κακοήθειας, το ΜΣ ως ολότητα αλλά όχι τα επιμέρους χαρακτηριστικά του, ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για περιεγχειρητικές επιπλοκές.²⁰⁰ Σύγχρονη, όμως, προοπτική μελέτη με 134 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του παχέως εντέρου, μελέτησε την επίδραση του ΜΣ και των επιμέρους χαρακτηριστικών του στη έκβαση των ασθενών τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση.²³⁶ Για τον έλεγχο των συσχετίσεων εφάρμοσε τρεις ορισμούς του ΜΣ (ATPIII, IDF, AHA/NHLBI). Μόνο με την εφαρμογή των ATPIII κριτηρίων η χαμηλή HDL-C συσχετίστηκε με 2,42 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για αυξημένη νοσηρότητα-θνησιμότητα, ενώ καμία συσχέτιση δεν φάνηκε να υπάρχει για το ΜΣ ως ολότητα, ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Η εκτίμηση της νοσηρότητας-θνησιμότητας έγινε με βάση την κλίμακα Clavien-Dindo, η οποία βασίζεται στη θεραπεία που απαιτείται για την αντιμετώπιση της εκάστοτε επιπλοκής.²³⁶

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά του ΜΣ, η υπεργλυκαιμία (που στην πλειονότητα των μελετών συσχετίζεται με ΣΔ) θεωρείται ότι έχει τη σημαντικότερη συσχέτιση με δυσμενή έκβαση.^{182,189,216,237} Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με γνωστό ΣΔ αποκλείστηκαν, ενώ εξετάστηκε η επίδραση του ΜΣ ως ολότητα αλλά και κάθε επιμέρους χαρακτηριστικού ξεχωριστά στο συνολικό πληθυσμό και στους ασθενείς με ΜΣ. Δείξαμε ότι στο συνολικό αριθμό των ασθενών η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική εμφάνιση ατελεκτασίας, πλευριτικής συλλογής και επιφανειακών λοιμώξεων τραύματος, ενώ η χαμηλή HDL-C αυξάνει τον κίνδυνο για ατελεκτασία και επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Είναι γνωστό πως υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ βασικής λειτουργικότητας των πνευμόνων και υψηλών επιπέδων γλυκόζης νηστείας,^{238,239} καθώς η υποξαιμία άμεσα επιδρά στην ρύθμιση της ινσουλίνης και της γλυκόζης, ενώ οι μεσολαβητές της φλεγμονής που σχετίζονται με το πνευμονικό παρέγχυμα επηρεάζουν τους μηχανισμούς διαβίβασης των δράσεων της ινσουλίνης (insulin signaling).²⁴⁰ Παρομοίως, ανεπάρκεια HDL-C σχετίζεται με χαμηλότερη πνευμονική λειτουργία.²⁴¹ Η HDL-C διεγείρει την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα από τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II των κυψελίδων και δρα ως κύρια πηγή αντιοξειδωτικής βιταμίνης C για αυτά.²⁴¹

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΜΣ που συμμετείχαν στην μελέτη μας, κάθε χαρακτηριστικό του ΜΣ ξεχωριστά αύξησε τον κίνδυνο για περιεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ η υπεργλυκαιμία φάνηκε πως ήταν ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας για δυσμενή έκβαση. Ειδικότερα, η υπεργλυκαιμία συσχετίστηκε με ατελεκτασία, πλευριτική συλλογή, επιφανειακή λοίμωξη τραύματος, ρήξη αναστόμωσης και ανάγκη για νέα επέμβαση, υψηλή νοσηρότητα και ανάγκη για μετεγχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ. Η αυξημένη περίμετρος μέσης με επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, ατελεκτασία και επιφανειακή λοίμωξη τραύματος. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση με ατελεκτασία και επιφανειακή λοίμωξη τραύματος. Τα υψηλά τριγλυκερίδια με επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, ατελεκτασία και αυξημένη ολική νοσηρότητα. Η χαμηλή HDL-C με επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, ατελεκτασία και επιφανειακή λοίμωξη τραύματος (Πίνακας 9B).

Η πλειοψηφία των διαθέσιμων μελετών της επίδρασης του ΜΣ στη περιεγχειρητική έκβαση ασθενών είναι αναδρομικές και δεν υιοθετούν σύγχρονους ορισμούς για τη διάγνωση του ΜΣ. Η πιο κοινή πρακτική είναι η χρήση του BMI αντί της περιμέτρου μέσης. Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκε η περίμετρος μέσης με τον

βέλτιστο τρόπο που προτείνεται στη βιβλιογραφία²²⁵ και για τη διάγνωση του συνδρόμου χρησιμοποιήθηκε σύγχρονος ορισμός.¹ Ένα από τα κριτήρια του ορισμού είναι η αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Καθώς όμως ο ΣΔ όμως έχει αναδειχθεί στη βιβλιογραφία ως ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για περιεγχειρητικές επιπλοκές, στην παρούσα μελέτη αποκλείσαμε εκ των προτέρων τους ασθενείς με γνωστό ΣΔ. Παρολαυτά τα επίπεδα ινσουλίνης των ασθενών προσδιορίστηκαν προεγχειρητικά και έγινε υπολογισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA IR), χωρίς κάτι παρόμοιο να έχει γίνει στη βιβλιογραφία σε σχετικές μελέτες. Επιπρόσθετα, έγινε προσπάθεια συσχέτισης του κάθε στοιχείου του ΜΣ με περιεγχειρητικές επιπλοκές τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στους ασθενείς με ΜΣ.

Αναφορικά με το είδος των επεμβάσεων, αν και οι κολεκτομές αποτελούν την πλειοψηφία (53,33%), το υπόλοιπο ποσοστό καταμερίζεται σε αυξημένο αριθμο επεμβάσεων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μην καταστεί δυνατή η ασφαλής εξαγωγή συμπερασμάτων που να αφορούν τον κάθε τύπο επέμβασης ξεχωριστά. Παράλληλα, οι επεμβάσεις δεν πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό, αλλά όλοι οι θεράποντες ιατροί ανήκαν στο δυναμικό της χειρουργικής κλινικής και αναλάμβαναν το κάθε είδος επέμβασης ανάλογα με την εμπειρία και εξειδίκευσή τους. Η μελέτη δε των περιεγχειρητικών επιπλοκών δεν αφορούσε περιορισμένα συστήματα και μόνο μείζονα συμβάντα, όπως συχνά συμβαίνει στη βιβλιογραφία, αλλά την περιεγχειρητική νοσηρότητα στο σύνολό, όπως αυτή περιγράφηκε σε σύγχρονες Ευρωπαϊκές οδηγίες.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΜΣ είναι ένας συνδυασμός μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, που συνυπάρχουν σε ένα άτομο πιο συχνά από όσο θα μπορούσε τυχαία να αναμένεται. Η εμφάνιση του πενταπλασιάζει τον κίνδυνο για ΣΔΙΙ και διπλασιάζει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο εντός των επόμενων 5-10 ετών.¹ Ακόμη, οι ασθενείς με ΜΣ έχουν 2 έως 4 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, 3 έως 4 φορές για ΟΕΜ και διπλάσιο κίνδυνο να οδηγηθούν στο θάνατο από αυτά, σε σχέση με ασθενείς που δεν πάσχουν από ΜΣ,²² ανεξάρτητα από το αν προϋπάρχει ιστορικό καρδιαγγειακών συμβάντων.²⁴²

Ο επιπολασμός του είναι υψηλός και βαίνει διαρκώς αυξανόμενος, ενώ σε χώρες που ακολουθούν το δυτικό τρόπο ζωής αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σε χειρουργικούς πληθυσμούς μπορεί να υπερβαίνει το 40%, η πλειοψηφία όμως των διαθέσιμων δεδομένων προέρχεται από αναδρομικές μελέτες. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για αυξημένη θνησιμότητα μετά από CABG, και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, λοιμώξεων και ΑΕΕ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αναφορικά με άλλα είδη επεμβάσεων, αυξάνει τη θνησιμότητα, τις λοιμώξεις και τις επιπλοκές από το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Βάσει των αποτελεσμάτων μας, το ΜΣ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για περιεγχειρητικές επιπλοκές. Συγκεκριμένα, αυξάνει το κίνδυνο για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα και την εμφάνιση επιφανειακών λοιμώξεων τραύματος σε μη γνωστούς διαβητικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική λαπαροτομία.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, προτείνεται οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη λαπαροτομία, να ελέγχονται για τους παράγοντες του ΜΣ. Στην περίπτωση που διαπιστωθεί πως πάσχουν από ΜΣ, ο εκλεκτικός χαρακτήρας της επέμβασης αφήνει περιθώρια προεγχειρητικής βελτιστοποίησης τως μεταβολικών τους διαταραχών, καθώς όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι τροποποιήσιμα. Οι ασθενείς μέσα από σωστή καθοδήγηση και παρακολούθηση θα μπορούσαν να ωφεληθούν ως προς την περιεγχειρική τους έκβαση, με αλλαγή του τρόπου ζωής τους και υιοθέτηση πολυπαραγοντικής θεραπείας, η οποία θα περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, άσκηση, περιορισμό θερμιδικής πρόσληψης, χαμηλή κατανάλωση υδατανθρακών, διακοπή του καπνίσματος, έλεγχο αρτηριακής πίεσης, βελτίωση γλυκαιμικού προφίλ και στρατηγικές μείωσης των λιπιδίων.¹⁷⁶ Σε κάθε περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για τον αυξημένο περιεγχειρητικό

κίνδυνο που διαθέτουν και να τους καταστεί σαφές πως μπορούν να τον μετριάσουν. Οι θεράποντες ιατροί μπορούν να εντάξουν τη σχετική διάγνωση και ενημέρωση στο έντυπο έγγραφης συγκατάθεσης που οι ασθενείς οφείλουν να υπογράψουν προεγχειρητικά.

Ο αυξημένος κίνδυνος αυτής της ομάδας ασθενών θα πρέπει να θέσει την ομάδα των θεραπόντων ιατρών σε εγρήγορση για τη διαχείρισή τους. Οι ασθενείς αυτοί πιθανά θα μπορούσαν να ωφεληθούν από στενότερη παρακολούθηση των ζωτικών τους λειτουργιών και από συχνότερη κλινική εξέταση. Ο αυξημένος κίνδυνος για αυτούς τους ασθενείς σαφώς και δεν σταματάει με τη λήψη εξιτηρίου από το νοσηλευτικό ίδρυμα, αν και τα δικά μας δεδομένα περιορίζονται τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το ΜΣ ως ολότητα αλλά και ως επιμέρους χαρακτηριστικά πιθανά αυξάνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη λαπαροτομία. Απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα συμπεράσματά μας και για να τεκμηριωθεί το όφελος των προεγχειρητικών παρεμβάσεων ρύθμισης των μεταβολικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου. Σε κάθε περίπτωση, η αναγνώριση των χειρουργικών ασθενών με ΜΣ θα οδηγήσει σε καλύτερη ενημέρωση τους, θα δώσει περιθώρια για βελτιστοποίηση και θα θέσει τους θεράποντες ιατρούς σε εγρήγορση για την στενότερη παρακολούθηση περιεγχειρητικά των ασθενών αυτών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σύνολο αλληλοσυσχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου μεταβολικής προέλευσης, οι οποίοι φαίνεται ότι προάγουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μειωμένα επίπεδα HDL-C, αρτηριακή υπέρταση και κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει την επίδραση του ΜΣ στην περιεγχειρητική έκβαση ασθενών που υποβάλλονται σε εκλεκτική λαπαροτομία.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Σε αυτήν την προοπτική μελέτη παρατήρησης (ClinicalTrials.gov: NCT02447523) συμμετείχαν 105 διαδοχικοί μη διαβητικοί ασθενείς (ASA I-III) που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική λαπαροτομία, διάρκειας > 1 ώρα, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση τη διάγνωση του ΜΣ. Έγινε καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών, περιεγχειρητικών δεδομένων, εργαστηριακών μετρήσεων και περιεγχειρητικών επιπλοκών με βάση σύγχρονους Ευρωπαϊκούς ορισμούς (European Perioperative Clinical Outcome).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός του ΜΣ ανήλθε στο 57.1%. Οι ασθενείς με ΜΣ εμφάνιζαν πιο συχνά στεφανιαία νόσο και περιφερική αγγειακή νόσο ($p < 0.05$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάρκεια του χειρουργείου, διάρκεια της αναισθησίας και στον όγκο και στο είδος των χορηγούμενων υγρών μεταξύ των δύο ομάδων. Η παρουσία του συνδρόμου σχετίστηκε με 2,64 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα (95% CI 1,18-5,95, $p = 0,019$) και με 3,42 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση επιφανειακών λοιμώξεων τραύματος (95% CI 1,05-11,13, $p = 0,041$). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΜΣ, όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση επιπλοκών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ΜΣ στο σύνολό του, αλλά και οι επιμέρους μεταβολικές διαταραχές που το απαρτίζουν, σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών επιπλοκών, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη λαπαροτομία.

SUMMARY

The impact of metabolic syndrome and its components on perioperative outcomes after elective laparotomy

INTRODUCTION: Metabolic syndrome (MetS) comprises a constellation of risk factors that include high blood pressure, atherogenic dyslipidaemia, elevated fasting blood glucose and central obesity. MetS is frequent in the general population and has been associated with several comorbidities. The aim of this study was to assess the impact of MetS on perioperative outcomes of patients undergoing elective abdominal surgery via laparotomy.

METHODS: This prospective observational study (ClinicalTrials.gov:NCT02447523) included 105 consecutive not known-diabetic patients (ASA I-III) undergoing elective abdominal surgery via laparotomy. Patients were divided into two groups based on the established diagnosis of MetS. Clinical characteristics, intra- and post-operative data, laboratory measurements and perioperative adverse events according to the European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions were recorded.

RESULTS: The prevalence of MetS was 57.1%. Coronary artery disease and peripheral vascular disease were more prevalent in MetS patients ($p < 0.05$). Operative data (duration of surgery and anaesthesia, volume of crystalloids and colloids given) were similar among groups. The presence of MetS was associated with a 2.64 higher odds (95% CI 1.18-5.95, $p = 0.019$) for respiratory events and a 3.42 higher odds (95% CI 1.05-11.13, $p = 0.041$) for superficial surgical site infections. . Furthermore, regarding MetS patients, all individual components of MetS were associated with worse outcomes in an independent manner.

CONCLUSION: In our study, MetS and its individual components were associated with an increased risk of perioperative events in patients undergoing elective abdominal surgery via laparotomy.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Παρουσιάσεις

- The effect of metabolic syndrome on peri- and post-operative outcomes of patients undergoing elective abdominal surgery with laparotomy

Laou E, Arnaoutoglou E, Petrou A, Ntalouka M, Papadopoulos G, Tzimas P.

Euroanesthesia 2016, London 28-30 May 2016

-Η επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου στην περιεγχειρητική έκβαση ασθενών που υποβάλλονται σε λαπαροτομία

Λαού Ε, Αρναούτογλου Ε, Πέτρου Α, Πασσιάς Α, Χριστοπούλου Α, Γκλαντζούνης Γ, Παπαδόπουλος Γ, Τζίμας Π.

Εργασία υποψήφια προς βράβευση

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας, 30/03-01/04, Αθήνα

Δημοσιεύσεις

- Impact of metabolic syndrome in surgical patients: should we bother?

Tzimas P., Petrou A., Laou E., Milionis H., Mikhailidis DP., Papadopoulos G.

Br J Anaesth. 2015 Aug;115(2):194-202

- The impact of metabolic syndrome and its components on perioperative outcomes after elective laparotomy - A prospective observational study.

Laou E, Milionis H, Petrou A, Arnaoutoglou E, Glantzounis G, Bairaktari E, Mavridis D, Mikhailidis DP, Papadopoulos G, Tzimas P.

Am J Surg. 2017 Nov;214(5):831-837.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
2. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2003;27:534-5.
3. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension* 2006;24:621-6.
4. Kylin E. Hypertension-hyperglycemia-hyperuricemia syndrome. *Zentralblatt fur InnereMedizin* 1923:44.
5. Lopes HF, Correa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetology & metabolic syndrome* 2016;8:40.
6. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obesity research* 1996;4:201-3.
7. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Obesity research* 1996;4:204-12.
8. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between Skinfold Thickness, Serum Lipids and Blood Sugar in Normal Men. *The American journal of clinical nutrition* 1964;15:255-61.
9. Camus JP. [Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires* 1966;33:10-4.
10. AVOGARO P. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:36-41.
11. Mehnert H, Kuhlmann H. [Hypertension and diabetes mellitus]. *Deutsches medizinisches Journal* 1968;19:567-71.
12. Hanefeld M. The metabolic syndrome: roots, myths, and facts. *The metabolic syndrome* 1997:13-24.

13. Albrink MJ, Krauss RM, Lindgrem FT, von der Groeben J, Pan S, Wood PD. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids* 1980;15:668-76.
14. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1982;54:254-60.
15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
16. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine* 1989;149:1514-20.
17. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173-94.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539-53.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1999;16:442-3.
20. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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.
21. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003;9:237-52.
22. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood

Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology* 2005;4:198-203.

24. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. International Diabetes Federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes voice* 2005;50:31-3.

25. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice* 2014;2014:943162.

26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.

27. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes care* 2011;34:216-9.

28. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:1853-78.

29. Zhao Y, Yan H, Yang R, Li Q, Dang S, Wang Y. Prevalence and determinants of metabolic syndrome among adults in a rural area of Northwest China. *PloS one* 2014;9:e91578.

30. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398-405.

31. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes/metabolism research and reviews* 2007;23:127-34.

32. Qiao Q, Group DS. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49:2837-46.

33. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obesity research* 2004;12:1914-20.

34. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005;7:397-405.

35. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Archives of medical research* 2005;36:223-31.
36. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine* 2016;26:364-73.
37. Ikramuddin S, Buchwald H. How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome. *The British journal of surgery* 2011;98:1339-41.
38. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *The New England journal of medicine* 2004;350:1220-34.
39. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004;33:305-31.
40. Decaudain A, Vantyghem MC, Guerci B, et al. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007;92:4835-44.
41. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2007;117:2621-37.
42. Johnson PR, Hirsch J. Cellularity of adipose depots in six strains of genetically obese mice. *Journal of lipid research* 1972;13:2-11.
43. Bjorntorp P, Bengtsson C, Blohme G, et al. Adipose tissue fat cell size and number in relation to metabolism in randomly selected middle-aged men and women. *Metabolism: clinical and experimental* 1971;20:927-35.
44. Drolet R, Richard C, Sniderman AD, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *International journal of obesity* 2008;32:283-91.
45. Salans LB, Cushman SW, Weismann RE. Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *The Journal of clinical investigation* 1973;52:929-41.
46. Sjostrom L, Bjorntorp P. Body composition and adipose cellularity in human obesity. *Acta medica Scandinavica* 1974;195:201-11.
47. Lundgren M, Svensson M, Lindmark S, Renstrom F, Ruge T, Eriksson JW. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia* 2007;50:625-33.
48. Yang J, Eliasson B, Smith U, Cushman SW, Sherman AS. The size of large adipose cells is a predictor of insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Obesity* 2012;20:932-8.

49. Chandalia M, Lin P, Seenivasan T, et al. Insulin resistance and body fat distribution in South Asian men compared to Caucasian men. *PloS one* 2007;2:e812.
50. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007;50:1707-15.
51. McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity* 2014;22:673-80.
52. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes* 2010;59:2288-96.
53. Balakrishnan P, Grundy SM, Islam A, Dunn F, Vega GL. Influence of upper and lower body adipose tissue on insulin sensitivity in South Asian men. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research* 2012;60:999-1004.
54. McKeigue PM, Marmot MG, Syndercombe Court YD, Cottier DE, Rahman S, Riemersma RA. Diabetes, hyperinsulinaemia, and coronary risk factors in Bangladeshis in east London. *British heart journal* 1988;60:390-6.
55. Mather HM, Keen H. The Southall Diabetes Survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans. *British medical journal* 1985;291:1081-4.
56. Abate N, Chandalia M, Snell PG, Grundy SM. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2750-5.
57. Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *Journal of lipid research* 1994;35:1490-6.
58. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4459-66.
59. Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Vega GL. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *Journal of obesity* 2013;2013:454285.
60. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *The Journal of clinical investigation* 1995;96:88-98.

61. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46:1579-85.
62. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2000;278:E941-8.
63. Sites CK, Calles-Escandon J, Brochu M, Butterfield M, Ashikaga T, Poehlman ET. Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 2000;73:61-5.
64. Rendell M, Hulthen UL, Tornquist C, Groop L, Mattiasson I. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:744-9.
65. Bjorntorp P. Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obesity research* 1993;1:206-22.
66. Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, et al. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism: clinical and experimental* 1995;44:954-9.
67. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism: clinical and experimental* 1990;39:897-901.
68. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews* 2013;93:359-404.
69. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011;18:629-39.
70. Golay A, Swislocki AL, Chen YD, Jaspan JB, Reaven GM. Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1986;63:481-4.
71. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:S57-63.
72. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes* 1999;48:1586-92.
73. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1582-8.

74. Roust LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993;42:1567-73.
75. Vega GL, Chandalia M, Szczepaniak LS, Grundy SM. Metabolic correlates of nonalcoholic fatty liver in women and men. *Hepatology* 2007;46:716-22.
76. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009;49:791-801.
77. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *The American journal of clinical nutrition* 2012;96:714-26.
78. Ryo M, Kishida K, Nakamura T, Yoshizumi T, Funahashi T, Shimomura I. Clinical significance of visceral adiposity assessed by computed tomography: A Japanese perspective. *World journal of radiology* 2014;6:409-16.
79. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *The Journal of clinical investigation* 1989;83:1168-73.
80. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001;50:1612-7.
81. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *The Journal of nutrition* 2001;131:354S-60S.
82. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nature reviews Endocrinology* 2015;11:90-100.
83. Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism: clinical and experimental* 1991;40:733-40.
84. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *The American journal of clinical nutrition* 2001;74:315-21.

85. Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes* 2014;63:3785-97.
86. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *The Journal of clinical investigation* 2015;125:1790-2.
87. Tuvdendorj D, Chandalia M, Batbayar T, et al. Altered subcutaneous abdominal adipose tissue lipid synthesis in obese, insulin-resistant humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2013;305:E999-E1006.
88. Shadid S, Koutsari C, Jensen MD. Direct free fatty acid uptake into human adipocytes in vivo: relation to body fat distribution. *Diabetes* 2007;56:1369-75.
89. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011;60:47-55.
90. Almandoz JP, Singh E, Howell LA, et al. Spillover of Fatty acids during dietary fat storage in type 2 diabetes: relationship to body fat depots and effects of weight loss. *Diabetes* 2013;62:1897-903.
91. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:1343-51.
92. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *The American journal of clinical nutrition* 2003;77:43-50.
93. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *The New England journal of medicine* 1986;314:745-8.
94. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1212:E1-E19.
95. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:2558-64.
96. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-

cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *European heart journal* 2009;30:107-15.

97. Jacobs M, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. *European journal of clinical investigation* 2009;39:437-44.

98. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *The Biochemical journal* 2009;425:41-52.

99. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *European journal of clinical investigation* 2015;45:1209-17.

100. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24:29-33.

101. Landskroner-Eiger S, Qian B, Muise ES, et al. Proangiogenic contribution of adiponectin toward mammary tumor growth in vivo. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009;15:3265-76.

102. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.

103. Pajvani UB, Scherer PE. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity. *Current diabetes reports* 2003;3:207-13.

104. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes care* 2002;25:971-6.

105. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2325-8.

106. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.

107. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicine* 2001;7:947-53.

108. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.

109. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications* 2003;301:1045-50.
110. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003;52:942-7.
111. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
112. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
113. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine* 1995;1:1155-61.
114. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:1407-13.
115. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *The New England journal of medicine* 2002;346:570-8.
116. Nakamura Y, Ueshima H, Okuda N, et al. Serum leptin and total dietary energy intake: the INTERLIPID Study. *European journal of nutrition* 2013;52:1641-8.
117. Friedman JM, Mantzoros CS. 20 years of leptin: from the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism: clinical and experimental* 2015;64:1-4.
118. de Luca C, Kowalski TJ, Zhang Y, et al. Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:3484-93.
119. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual review of physiology* 2000;62:413-37.
120. Mauro L, Catalano S, Bossi G, et al. Evidences that leptin up-regulates E-cadherin expression in breast cancer: effects on tumor growth and progression. *Cancer research* 2007;67:3412-21.
121. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002;39:496-501.
122. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004;304:1154-8.

123. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
124. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *The Journal of clinical investigation* 2003;111:225-30.
125. Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2004;114:232-9.
126. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005;436:356-62.
127. Klöting N, Graham TE, Berndt J, et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell metabolism* 2007;6:79-87.
128. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *The New England journal of medicine* 2006;354:2552-63.
129. Mody N, Graham TE, Tsuji Y, Yang Q, Kahn BB. Decreased clearance of serum retinol-binding protein and elevated levels of transthyretin in insulin-resistant ob/ob mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008;294:E785-93.
130. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005;288:H2031-41.
131. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2697-703.
132. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27:1496-504.
133. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *Journal of muscle research and cell motility* 2003;24:113-9.
134. Stenlof K, Wernstedt I, Fjallman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:4379-83.

135. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-3.
136. Taylor AW, Ku NO, Mortensen RF. Regulation of cytokine-induced human C-reactive protein production by transforming growth factor-beta. *Journal of immunology* 1990;145:2507-13.
137. Zuliani G, Volpato S, Ble A, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. *Atherosclerosis* 2007;192:384-90.
138. Garten A, Petzold S, Korner A, Imai S, Kiess W. Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2009;20:130-8.
139. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2006;290:E1253-61.
140. Lee DK, George SR, O'Dowd BF. Unravelling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends in pharmacological sciences* 2006;27:190-4.
141. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology* 2009;29:4467-83.
142. Gill H, Mugo M, Whaley-Connell A, Stump C, Sowers JR. The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences* 2005;330:290-4.
143. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *The American journal of medicine* 2006;119:S10-6.
144. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes care* 1996;19:390-3.
145. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research* 2005;36:232-40.
146. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *American heart journal* 1991;121:1274-82.

147. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, Opawumi D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001;50:1918-26.
148. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences* 2005;330:303-10.
149. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension* 2012;59:1069-78.
150. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell* 2014;159:1404-16.
151. Rojas E, Rodriguez-Molina D, Bolli P, et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Current hypertension reports* 2014;16:463.
152. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama* 2003;290:2945-51.
153. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003;112:1796-808.
154. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell metabolism* 2012;15:635-45.
155. Chang C, Garcia-Garcia AB, Hamilton E, et al. Metabolic syndrome phenotype in very obese women. *Metabolic syndrome and related disorders* 2007;5:3-12.
156. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity* 2013;21:E439-47.
157. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *European journal of clinical nutrition* 2006;60:802-9.
158. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism: clinical and experimental* 2006;55:1232-8.

159. Guldiken S, Demir M, Arikan E, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: Soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thrombosis research* 2007;119:79-84.
160. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908-12.
161. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
162. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2005;105:409-16.
163. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997;46:860-7.
164. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001;44:2025-31.
165. De Pergola G, Pannacciulli N, Coviello M, et al. sP-selectin plasma levels in obesity: association with insulin resistance and related metabolic and prothrombotic factors. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2008;18:227-32.
166. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2595-600.
167. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental* 2008;57:1740-6.
168. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2005;352:1685-95.
169. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:2153-7.
170. Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports* 2007;9:204-10.

171. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 1997;46:1001-9.
172. Laakso M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Current opinion in lipidology* 2004;15:115-20.
173. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *American journal of human genetics* 1962;14:353-62.
174. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
175. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1997;14:189-95.
176. Tzimas P, Petrou A, Laou E, Milionis H, Mikhailidis DP, Papadopoulos G. Impact of metabolic syndrome in surgical patients: should we bother? *British journal of anaesthesia* 2015;115:194-202.
177. Echahidi N, Pibarot P, Despres JP, et al. Metabolic syndrome increases operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:843-51.
178. Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T, et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;137:658-63.
179. Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, et al. Relationship between the metabolic syndrome and the incidence of stroke after complete coronary revascularization over a 10-year follow-up period. *Atherosclerosis* 2009;207:195-9.
180. Ozkan S, Ozdemir F, Ugur O, et al. The effects of the metabolic syndrome on coronary artery bypass grafting surgery. *Cardiovascular journal of Africa* 2017;28:48-53.
181. Ozyazicioglu A, Yalcinkaya S, Vural AH, Yumun G, Bozkurt O. Effects of metabolic syndrome on early mortality and morbidity in coronary artery bypass graft patients. *The Journal of international medical research* 2010;38:202-7.
182. Ardeshiri M, Faritus Z, Ojaghi-Haghighi Z, Bakhshandeh H, Kargar F, Aghili R. Impact of metabolic syndrome on mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting surgery. *Research in cardiovascular medicine* 2014;3:e20270.

183. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of internal medicine* 2004;164:1066-76.
184. Hu R, Ma CS, Nie SP, et al. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. *Chinese medical journal* 2006;119:1871-6.
185. Kajimoto K, Kasai T, Miyauchi K, et al. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2008;72:1481-6.
186. Ao H, Xu F, Wang X, Tang X, Zheng Z, Hu S. Effects of metabolic syndrome with or without obesity on outcomes after coronary artery bypass graft. A cohort and 5-year study. *PloS one* 2015;10:e0117671.
187. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, et al. Metabolic syndrome negatively impacts early patency of saphenous vein grafts. *Coronary artery disease* 2006;17:41-4.
188. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:2229-36.
189. Tadic M, Vukadinovic D, Cvijanovic D, et al. The impact of the metabolic syndrome on the outcome after aortic valve replacement. *Journal of cardiovascular medicine* 2014;15:745-51.
190. Polomsky M, Kilgo PD, Puskas JD, et al. Long-term survival for patients with metabolic syndrome after bioprosthetic or mechanical valve replacement. *Journal of cardiac surgery* 2014;29:26-34.
191. Protack CD, Bakken AM, Xu J, Saad WA, Lumsden AB, Davies MG. Metabolic syndrome: A predictor of adverse outcomes after carotid revascularization. *Journal of vascular surgery* 2009;49:1172-80 e1; discussion 80.
192. Hall MR, Protack CD, Assi R, et al. Metabolic syndrome is associated with type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of vascular surgery* 2014;59:938-43.
193. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004;173:363-9.
194. van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Bax JJ, Verhagen HJ, Poldermans D. Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular events in high-risk

patients with occlusive and aneurysmatic peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2010;210:596-601.

195. Visser L, Vries BM, Mulder DJ, et al. The Influence of the Metabolic Syndrome on the Short- and Long-Term Outcome After Carotid Endarterectomy. *Angiology* 2017;68:306-14.

196. Williams WT, Assi R, Hall MR, et al. Metabolic syndrome predicts restenosis after carotid endarterectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2014;219:771-7.

197. Smolock CJ, Anaya-Ayala JE, Bismuth J, et al. Impact of metabolic syndrome on the outcomes of superficial femoral artery interventions. *Journal of vascular surgery* 2012;55:985-93 e1; discussion 93.

198. Protack CD, Jain A, Vasilas P, Dardik A. The influence of metabolic syndrome on hemodialysis access patency. *Journal of vascular surgery* 2012;56:1656-62.

199. Bhayani NH, Hyder O, Frederick W, et al. Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery: A National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) analysis. *Surgery* 2012;152:218-26.

200. Lohsiriwat V, Pongsanguansuk W, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D. Impact of metabolic syndrome on the short-term outcomes of colorectal cancer surgery. *Diseases of the colon and rectum* 2010;53:186-91.

201. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4:1675-83.

202. Ballantyne GH, Svahn J, Capella RF, et al. Predictors of prolonged hospital stay following open and laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: body mass index, length of surgery, sleep apnea, asthma, and the metabolic syndrome. *Obesity surgery* 2004;14:1042-50.

203. Pomares J, Palomino R, Gómez CJ, Gómez-Camargo D. Metabolic syndrome and perioperative complications during elective surgery using general anesthesia. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2012;40:106-12.

204. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, et al. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2010;113:859-72.

205. Tefekli A, Kurtoglu H, Tepeler K, et al. Does the metabolic syndrome or its components affect the outcome of percutaneous nephrolithotomy? *Journal of endourology* 2008;22:35-40.
206. Selph JP, Whited WM, Smith AB, et al. Metabolic syndrome as a predictor for postoperative complications after urologic surgery. *Urology* 2014;83:1051-9.
207. Kwon YS, Leapman M, McBride RB, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in men with metabolic syndrome. *Urologic oncology* 2014;32:40 e9-16.
208. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of surgical oncology* 2014;110:476-81.
209. Hu D, Peng F, Lin X, et al. Preoperative Metabolic Syndrome Is Predictive of Significant Gastric Cancer Mortality after Gastrectomy: The Fujian Prospective Investigation of Cancer (FIESTA) Study. *EBioMedicine* 2017;15:73-80.
210. Kim EH, Lee H, Chung H, et al. Impact of metabolic syndrome on oncologic outcome after radical gastrectomy for gastric cancer. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2014;38:372-8.
211. Aminian A, Daigle CR, Romero-Talamas H, et al. Risk prediction of complications of metabolic syndrome before and 6 years after gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2014;10:576-82.
212. Neff KJ, le Roux CW. Bariatric surgery: the indications in metabolic disease. *Digestive surgery* 2014;31:6-12.
213. Purnell JQ, Selzer F, Smith MD, et al. Metabolic syndrome prevalence and associations in a bariatric surgery cohort from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-2 study. *Metabolic syndrome and related disorders* 2014;12:86-94.
214. Schumann R, Shikora SA, Sigl JC, Kelley SD. Association of metabolic syndrome and surgical factors with pulmonary adverse events, and longitudinal mortality in bariatric surgery. *British journal of anaesthesia* 2015;114:83-90.
215. Workgroup of the American Association of Hip and Knee Surgeons Evidence Based C. Obesity and total joint arthroplasty: a literature based review. *The Journal of arthroplasty* 2013;28:714-21.
216. Gage MJ, Schwarzkopf R, Abrouk M, Slover JD. Impact of metabolic syndrome on perioperative complication rates after total joint arthroplasty surgery. *The Journal of arthroplasty* 2014;29:1842-5.

217. Edelstein AI, Suleiman LI, Alvarez AP, et al. The Interaction of Obesity and Metabolic Syndrome in Determining Risk of Complication Following Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2016;31:192-6.
218. Garcia GH, Fu MC, Webb ML, Dines DM, Craig EV, Gulotta LV. Effect of Metabolic Syndrome and Obesity on Complications After Shoulder Arthroplasty. *Orthopedics* 2016;39:309-16.
219. Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, et al. Metabolic syndrome increases risk for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty. *Croatian medical journal* 2013;54:355-61.
220. Edelstein AI, Lovecchio F, Delagrammaticas DE, Fitz DW, Hardt KD, Manning DW. The Impact of Metabolic Syndrome on 30-Day Complications Following Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2017;32:362-6.
221. Gandhi K, Viscusi ER, Schwenk ES, Pulido L, Parvizi J. Quantifying cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome undergoing total joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:514-9.
222. Gonzalez Della Valle A, Chiu YL, Ma Y, Mazumdar M, Memtsoudis SG. The metabolic syndrome in patients undergoing knee and hip arthroplasty: trends and in-hospital outcomes in the United States. *The Journal of arthroplasty* 2012;27:1743-9 e1.
223. Zmistowski B, Dizdarevic I, Jacovides CL, Radcliff KE, Mraovic B, Parvizi J. Patients with uncontrolled components of metabolic syndrome have increased risk of complications following total joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2013;28:904-7.
224. Memtsoudis SG, Kirksey M, Ma Y, et al. Metabolic syndrome and lumbar spine fusion surgery: epidemiology and perioperative outcomes. *Spine* 2012;37:989-95.
225. Ma WY, Yang CY, Shih SR, et al. Measurement of Waist Circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes care* 2013;36:1660-6.
226. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12.
227. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
228. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the

ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *European journal of anaesthesiology* 2015;32:88-105.

229. Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Bariatric surgery outcomes in morbidly obese with the metabolic syndrome at US academic centers. *Obesity surgery* 2008;18:1273-7.

230. Razzouk L, Muntner P. Ethnic, gender, and age-related differences in patients with the metabolic syndrome. *Current hypertension reports* 2009;11:127-32.

231. Inabnet WB, 3rd, Winegar DA, Sherif B, Sarr MG. Early outcomes of bariatric surgery in patients with metabolic syndrome: an analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. *Journal of the American College of Surgeons* 2012;214:550-6; discussion 6-7.

232. Gurm HS, Brennan DM, Booth J, Tchong JE, Lincoff AM, Topol EJ. Impact of body mass index on outcome after percutaneous coronary intervention (the obesity paradox). *The American journal of cardiology* 2002;90:42-5.

233. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen MH. Impact of Modifiable Cardiovascular Risk Factors on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of 100 Studies. *Medicine* 2015;94:e2313.

234. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Annals of surgery* 2009;250:166-72.

235. Arnaoutakis DJ, Selvarajah S, Mathioudakis N, Black JH, 3rd, Freischlag JA, Abularrage CJ. Metabolic syndrome reduces the survival benefit of the obesity paradox after infrainguinal bypass. *Annals of vascular surgery* 2014;28:596-605.

236. Goulart A, Varejao A, Nogueira F, et al. The influence of metabolic syndrome in the outcomes of colorectal cancer patients. *Diabetes & metabolic syndrome* 2017;11 Suppl 2:S867-S71.

237. Song K, Rong Z, Yao Y, Shen Y, Zheng M, Jiang Q. Metabolic Syndrome and Deep Vein Thrombosis After Total Knee and Hip Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2016;31:1322-5.

238. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *The European respiratory journal* 1998;12:641-5.

239. Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2002;19:167-70.
240. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2014;105:141-50.
241. Fessler MB. Next stop for HDL: the lung. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:340-2.
242. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *European heart journal* 2004;25:342-8.