



2. hrvatski sastanak o metaboličkom sindromu Split, 17. ožujka 2007. godine

Metabolički sindrom - uvodne napomene

Zvonko Rumboldt

Medicinski fakultet, Split i Medicinski fakultet, Mostar (BiH)

Na opasno udruživanje čimbenika kardiovaskularnog rizika (engl. *clustering, family aggregation*) upozoravano je već dugi niz godina. Prvi je izgleda **E. Kylin** (*Zentralbl Inn Med* 1923; 44:105) ukazao na nepovoljnu kombinaciju hiperglikemije, hipertenzije i gihta, kasnije je **J. Vague** skrenuo pozornost na štetnost androidne pretilosti (*Presse Med* 1947;53:339), da bi **P. Avogaro** i suradnici (*Diabetologia* 1965;1:137) istaknuli kombinaciju pretilosti, dijabetesa i hiperlipoproteinemije, a **G. M. Reaven** (*Diabetes* 1988;37:1595) na inzulinsku rezistenciju u sklopu onoga što je nazvao "sindrom X" ili "metabolički sindrom". Sličan je sklop otklona (tj. abdominalna pretilost, intolerancija glukoze, hi-

pertrigliceridemija i arterijska hipertenzija) **N. Kaplan** nazvao "smrtonosnim kvartetom" (*Arch Intern Med* 1989;149:1514).

Definiranje metaboličkog sindroma nije međutim jednostavno, što ilustrira niz međunarodnih pokušaja, od Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 1999.), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR - *Diabet Med* 1999;16:442), National Cholesterol Education Program (NCEP - *JAMA* 2001; 285:2486) i American College of Endocrinology (ACE - *Endocr Pract* 2003;9:237) do zadnje verzije NCEP (*Circulation* 2005;112:2735). Osobitosti pojedinih od ovih kriterija prikazuje sljedeća tablica:

	WHO	EGIR	NCEP	ACE	IDF	NCEP+
Temeljni kriterij	Inzulin natašte: gornji kvartil GUK $\geq 6,1$ mmol/l; oGTT 2h $\geq 7,8$	Inzulin natašte: gornji kvartil	-	Visoki rizik IR; 2h GUK 7,8-11 mmol/l	Opseg trbuha ≥ 94 cm M, ≥ 80 cm Ž	-
Broj otklona	Gornji + ≥ 2 od \downarrow	Gornji + ≥ 2 od \downarrow	≥ 3 od \downarrow	Gornji + ≥ 2 od \downarrow	Gornji + ≥ 2 od \downarrow	≥ 3 od \downarrow
GUK natašte	-	$\geq 6,1$ mmol/l	$\geq 6,1$ mmol/l	$\geq 6,1$ mmol/l	$\geq 5,6$ mmol/l	$\geq 5,6$ mmol/l
HDL (mmol/l)	$< 0,9$ M, $< 1,0$ Ž ili TG kao \downarrow	$< 1,0$ ili TG kao \downarrow	$< 1,03$ M, $< 1,29$ Ž	$< 1,03$ M, $< 1,29$ Ž	$< 1,03$ M, $< 1,29$ Ž	$< 1,03$ M, $< 1,29$ Ž
TG (mmol/l)	$\geq 1,7$	$> 2,0$	$> 1,7$	$> 1,7$	$> 1,7$	$> 1,7$
Pretilost	WHR $> 0,9$ M, $> 0,85$ Ž; BMI ≥ 30	Opseg trbuha ≥ 94 cm M, ≥ 80 cm Ž	Opseg trbuha ≥ 102 cm M, ≥ 88 cm Ž	Opseg trbuha ≥ 94 cm M, ≥ 80 cm Ž	Opseg trbuha ≥ 94 cm M, ≥ 80 cm Ž	Opseg trbuha ≥ 102 cm M, ≥ 88 cm Ž
Hipertenzija	$\geq 140/90$ mm Hg ili pod terapijom	$\geq 140/90$ mm Hg ili pod terapijom	$\geq 130/85$ mm Hg ili pod terapijom	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 140/90$ mm Hg ili pod terapijom	$\geq 130/85$ mm Hg ili pod terapijom
Mikroalbuminurija	UACR ≥ 30 mg/g	-	-	-	-	-

Kako nije riječ o neznatnim razlikama, razumljivo je da pojedini kriteriji obuhvaćaju različite segmente populacije i otvaraju niz nerazjašnjenih pitanja s područja organizacije zdravstvene zaštite, racionalne terapije i farmakoeconomike. Upravo je

razmatranje tih dilema uz ukazivanje na svrsishodna rješenja predmet ovog našeg sastanka.

Kontakt:

E-mail: zr@mefst.hr

Članak zaprimljen: 12. 9. 2007.



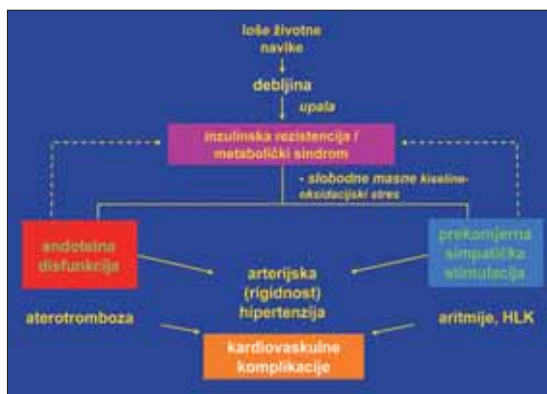
Mjesto moksonidina u liječenju arterijske hipertenzije bolesnika s metaboličkim sindromom

Stojan Polić

Klinička bolnica, Split

Arterijska hipertenzija udružena s debljinom, inzulinskom rezistencijom i dislipidemijom čini metabolički sindrom praćen velikim rizikom javljanja dijabetesa tipa 2 te povećanim KV pobolom i smrtnošću. Plazmatska razina noradrenalina značajno je veća u hipertoničara i u debelih osoba nego u normotoničara i normalno uhranjenih osoba. Simpatička stimulacija temeljni je, dakle, poremećaj u inzulinskoj rezistenciji, a ona glavni patofiziološki otklon u metaboličkom sindromu. Ova autonomna disregulacija, zajedno s endotelnom disfunkcijom, pogoršava inzulinsku rezistenciju i pokreće čitavu kaskadu metaboličkih promjena u ovom sindromu s posljedičnom aterotrombozom i svim njenim kliničkim prezentacijama. Temeljna poveznica metaboličkih poremećaja u metaboličkom sindromu povećana je simpatička aktivnost, koja se često javlja kao posljedica suvremenog načina života, gdje se stres ponekad "liječi" povećanim unosom hrane (prevaga parasimpatikusa). Prekomjerni unos kalorija povezan je s razvojem hiperkinetske hipertenzije. Riječ je o volumnoj hipertenziji koja (autoregulacijski) vazokonstrikcijom, aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS-a) i proliferacijom medije arteriola, rezultira perzistentnom arterijskom hipertenzijom (AH) sa svim njenim posljedicama. Simpatički tonus reguliran je preko centra u rostralnoj ventrolateralnoj meduli gdje se nalaze tzv. imidazolinski I₁

receptori. Moksonidin selektivno inhibira upravo te specifične receptore (a ne α adrenoreceptore koje blokira klonidin, npr.) i tako prekida čitavu (nepoželjnu) kaskadu patofizioloških događanja (lučenje katekolamina s aktivacijom RAAS-a) s posljedičnom AH. Upravo zbog specifične imidazolinske inhibicije, a ne inhibicije adrenoreceptora izostaje sedacija i suhoća usta karakteristična za primjenu klonidina koji inhibira potonje receptore. U krvi hipertoničara liječenih moksonidinom, registrira se smanjena katekolaminemija, reninemija, aldosteronemija i smanjena razina angiotenzina II. Moksonidin smanjuje, dakle, periferni žilni otpor bez utjecaja na frekvenciju srca i minutni volumen. Antihipertenzivni učinak mu ovisi o dozi (koja može iznositi 0,2, 0,4 ili 0,6 mg). U dozi od 0,2 do 0,4 mg, antihipertenzivni učinak moksonidina komparabilan je enalaprilu u dozi od 10 mg, nifedipinu produženog djelovanja u dozi od 20 mg ili hidroklorotijazidu u dozi od 25 mg. Može se kombinirati sa svim antihipertenzivima (dakle i s beta-blokatorima) uz aditivni antihipertenzivni učinak. Zaključuje se da je moksonidin antihipertenziv koji se jednostavno dozira (jednom dnevno), koji je hemodinamski i metabolički neutralan i koji se dobro podnosi. Zbog svog dobrog antihipertenzivnog učinka, ali i povoljnog učinka na hiperinzulinemiju i inzulinsku rezistenciju, antihipertenziv je izbora u bolesnika s metaboličkim sindromom.



Geneza kardiovaskularnih simptoma u metaboličkom sindromu

Literatura

1. Landsberg L. Diabetes, obesity and hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system. *Cardiovasc Risk Factors* 1993;3:153-8.
2. Rupp H, Maisch B. Radiotelemetric characterization of overweight-associated rises in blood pressure and heart rate. *Am J Physiol* 1999;277: H1540-H1545.
3. Trieb G. Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally acting imidazoline I₁ receptor agonist moxonidine in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Eur J Clin Res* 1995;7:227-40.

Kontakt:

E-mail: spolic@kbsplit.hr

Članak zaprimljen: 10. 9. 2007.



Physiotens[®]
MOKSOLIDIN 0,4 mg

Selektivni agonist I, receptora

**Prekida
začarani
krug**

hipertenzija

debljina

inzulinska
rezistencija

SOLVAY

a Passion for Progress[®]

PH104-0100

Solvay Pharma d.o.o.
10000 Zagreb, Maksimirska 112a
tel: 01/2399255, fax: 01/2399250
www.solvaypharmaceuticals.com
e-mail: croatia.office@solvaypharma.hr



Kardiovaskularni pobol i smrtnost u bolesnika s metaboličkim sindromom

Drago Rakić

Klinička bolnica, Split

U Hrvatskoj godišnje umire oko 50.000 osoba, njih 50 % i više zbog kardiovaskularnih bolesti, a oko 7.000 iznenadnom srčanom smrću. Sve, često korištene, definicije metaboličkog sindroma, uključuju trbušnu pretilost, hiperglikemiju, hipertenziju i dislipidemiju. Naziva ga se i skupom čimbenika kardiovaskularnog rizika, jer je uzrok velikog kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, što i nije iznenađenje ako se zna da do toga također dovode, iako ne jednako snažno, i sve njegove komponente.

Zbog ubrzane aterogeneze i posljedične koronarne bolesti i/ili drugih bolesti kardiovaskularnog sustava, bolesnici s tim sindromom uz dvostruki rizik ateroskleroze, imaju oko dva puta veću vjerojatnost infarkta miokarda i moždanog udara, 2 do 3 puta veći rizik smrti od koronarne bolesti i visok rizik zatajenja srca. Jedno od ograničenja definicije metaboličkog sindroma je činjenica da različite kombinacije (3 od 5) njegovih čimbenika rizika, rezultiraju s desetak različitih fenotipova sindroma, zapravo s isto toliko skupina populacije u riziku različitih bolesti. Tako će metabolički sindrom s rizikom javljanja dijabetesa tip 2 obuhvaćati pretilost i hiperglikemiju, a onaj s rizikom javljanja koronarne bolesti i rane smrti dislipidemiju (i/ili hiperglikemiju) i hipertenziju.

Na te komponente osobito se treba fokusirati u cilju prevencije kardiovaskularne i/ili šećerne bolesti. Koronarni bolesnici s metaboličkim sindromom (slično onima s dijabetesom) imaju difuzne lezije koronarnih arterija, znatno nepovoljniju prognozu, izraženiju progresiju bolesti, često zahvaćene male koronarne arterije, koje su rijetko dostupne invazivnom liječenju dilatacijom i postavljanjem stenta, a skloniji su razvoju restenoze nakon takvog liječenja.

Budući da je metabolički sindrom najveći izvor novih dijabetičnih i koronarnih bolesnika, težište prevencije i liječenja treba usmjeriti na navedene čimbenike rizika u sklopu metaboličkog sindroma, prvenstveno promjenom načina života: redukcijom — normalizacijom tjelesne težine (ITM <25) odgovarajućom dijetom uz povećanu tjelesnu aktivnost, prestankom pušenja, ali i potrebnim lijekovima (nitratima, antitrombocitnim lijekovima, antagonistima kalcija, beta-blokatorima, ACE inhibitorima, hipolipemicima) u bolesnika koji su u visokom 10-godišnjem riziku ili u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Literatura

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-89.
3. Lennie TA, The metabolic syndrome. *Circulation* 2006;114:528-9.
4. Franks PW, Olsson T. Metabolic syndrome and early death. Getting to the heart of the problem. *Hypertension* 2007;49:10-12.

Kontakt:

E-mail: drakic@kbsplit.hr

Članak zaprimljen 10. 9. 2007.

Rizik javljanja KB prema multivarijantnoj analizi.

inačica	Ode-ov onjor	dolja 95% granica	gornja 95% granica
opsag struka	1,13	0,85	1,51
trigliceridi	1,12	0,71	1,77
HDL kolesterol*	1,74	1,18	2,58
arterijski tlak*	1,87	1,37	2,56
GIUK na tiste	0,96	0,60	1,54
šećerna bolest*	1,55	1,07	2,25
Metabolički sindrom	0,94	0,54	1,68

*značajni predskazatelji KBI
prema American Diabetes Association, 2003, god. Preporuka. 2:110-14, 2003.

Metabolički sindrom i rizik javljanja koronarne bolesti srca:
NHANES

KARDIO LIST • Nakladnik: **Hrvatsko kardiološko društvo, 10000 Zagreb, Kišpatićeva 12, tel. 01 / 238 88 88** • Za nakladnika: **Davor Miličić** • Glavni urednik: **Mario Ivanuša** • Kontakt: kardio-list@kardio.hr, <http://www.kardio.hr> • Priprema i tisak: **ČVOR d. o. o. Bjelovar, Matice hrvatske 24, tel. 043 / 244 050, www.cv.or.hr** • **ISSN 1846-0836** (tiskano izdanje) • **ISSN 1846-3231** (mrežno izdanje) • Naklada 1.100 primjeraka.



Hipertenzija i metabolički sindrom

Jugoslav Bagatin

Klinička bolnica, Split

Uz hiperlipidemiju, debljinu i dijabetes, arterijska hipertenzija pripada u osnovnu komponentu metaboličkog sindroma i to prema svim definicijama (SZO, NCEP, IDF). Neki autori ne priznaju definiciju metaboličkog sindroma, ali se zalažu za liječenje pojedinih sastavnica sindroma. Iz toga proizlazi da je liječenje svakog bolesnika zapravo individualno i da se neke smjernice ili algoritmi teško mogu primijeniti u svih bolesnika. To dakako ovisi o mnogim čimbenicima, prvenstveno o lokalnoj ili nacionalnoj situaciji, državnom proračunu za zdravstvo, budžetu s ograničenim ili s neograničenim sredstvima, nacionalnom dohotku odnosno bruto društvenom proizvodu. Naime, premda su neke skupine lijekova bazične u liječenju hipertenzije u metaboličkom sindromu, nije isto liječiti li bolesnika u nekoj od afričkih zemalja, gdje je nacionalni dohodak 200 USD ili u SAD-u gdje je 40.000 USD. Razlog je vrlo jednostavan: ACE inhibitori, blokatori AT2 receptori ili neki antihipertenzivi centralnog djelovanja kao što je moksonidin, u većini zemalja bili bi lijekovi izbora. Međutim, zemlje s malim nacionalnim dohotkom ne mogu si priuštiti navedene lijekove kao lijekove izbora već moraju primijeniti daleko jeftinije diuretike ili beta-blokatore, a vjerojatno i antagoniste kalcija. Ipak, mora se naglasiti da su temelj svake terapije, uz individualni pristup (znači procjenu svih kardiovaskularnih rizika), higijensko-dijetetske mjere. Smanjenje tjelesne mase, smanjen unos alkoholnih pića i soli u prehrani, tjelovježba, DASH dijeta (veći unos voća i povrća, kalcija, magnezija) može smanjiti arterijski tlak za nekoliko milimetara žive što ukupno može iznositi i do 40 mm Hg. Na primjer, smanjenje tjelesne mase za 1 kg dovodi do sniženja arterijskog tlaka za 1 mm Hg.

U našim uvjetima, Hrvatska s nacionalnim dohotkom oko 6.500 eura i s izdvajanjem za lijekove od oko 150 eura, uz gore navedene higijensko-dijetetske mjere, lijekovi izbora u liječenju arterijske hipertenzije u sklopu metaboličkog sindroma bili bi ACE inhibitori. Na prvom mjestu lizinopril, ali u dozi do 40 i više mg, potom ramipril u dozi od 10 mg, a zatim slijede i svi ostali ACE inhibitori. Kako očekujemo učinak klase, prema mišljenju kliničkih farmakologa, te prema stavu HZZO-a i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi svi pripadnici grupe bili bi goto-

vo identični. Na liječnicima je izabrati najprihvatljiviji, kako po načinu uzimanja, tako i po cijeni. Nuspojave su im vrlo slične, a odnose se prvenstveno na suhi kašalj i eventualno vrlo rijetki angioneurotski edem.

Drugi lijekovi izbora bili bi blokatori AT1 receptora. Dakako, u sniženju arterijskog tlaka jednako su učinkoviti i sličnih nuspojava, ali znatno skuplji. Njih treba rezervirati kao lijekove drugog izbora, osim u dijabetičara tip 2 s proteinurijom. Kombinacija ove dvije skupine lijekova nema prednosti pred monoterapijom.

Na trećem mjestu su antagonisti kalcija ili lijek s centralnim djelovanjem, moksonidin kojeg bi mogli nazvati beta-blokatorom centralnog djelovanja. On prvenstveno dolazi u obzir kao lijek izbora u hipertoničara s prekomjernom tjelesnom masom i povećanim tonusom simpatikusa.

Nema kontraindikacija za primjenu i drugih skupina lijekova, prvenstveno alfa-blokatora, beta-blokatora (po mogućnosti kardioselektivnog bisoprolola) i kombiniranog alfa i beta-blokatora karvedilola. Diuretici se bez problema mogu primijeniti, ali kao i kod "starijih" beta-blokatora u njihovoj skupini postoji neznatno prodiabetogeno i prolipidogeno, odnosno proaterogeno djelovanje.

Na kraju, važnija je kontrola odnosno sniženje arterijskog tlaka nego skupina lijekova koja se primjenjuje.

Literatura

1. Hansson L. Therapy of hypertension and metabolic syndrome: today's standard and tomorrow's perspectives. *Blood Press Suppl* 1998;3:20-2.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
3. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1817-22.

Kontakt:

E-mail: jbagatin@kbsplit.hr

Članak zaprimljen: 13. 9. 2007.



Pretilost i srčanožilne bolesti

Davor Miličić

Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet, Zagreb

Pretlost kao bitan čimbenik rizika obolijevanja i smrti od bolesti srca i krvnih žila jedan je od važnih općezdravstvenih problema današnjice, budući da u zemljama suvremena svijeta dosiže razmjere prave pandemije. Primjerice, u Hrvatskoj oko 60% pučanstva ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 30-ak posto boluje od pretilosti. Metabolički sindrom, kojemu su glavne sastavnice pretilost, hipertenzija, dislipidemija i inzulinska rezistencija pojavljuje se s prevalencijom od 15 do 25 %. Osobe s metaboličkim sindromom imaju 2 do 4 puta veći rizik obolijevanja od srčanožilnih bolesti i 5 do 9 puta veći rizik obolijevanja od šećerne bolesti u odnosu na tzv. normalnu populaciju. U bolesnika koji su već preboljeli srčani ili moždani udar, prevalencija metaboličkoga sindroma iznosi oko 45 %. Metabolički sindrom u znatnoj je mjeri povezan s povišenom smrtnošću od bolesti srca i krvnih žila, ali i sa sveopćom smrtnošću. U mlađih osoba s koronarnom bolešću tj. u onih u dobi do 45 godina, prevalencija metaboličkoga sindroma premašuje 60 %.

Na temelju kriterija Međunarodne federacije za dijabetes iz 2005. god., trbušna pretilost jest *conditio sine qua non* za postavljanje dijagnoze metaboličkoga sindroma, pri čemu je potreban barem još dva od dodatnih čimbenika, kao npr. povišeni trigliceridi, nizak HDL-kolesterol, arterijski tlak iznad 130/85 mm Hg odnosno glikemija natašte — 5,6 mmol/L ili već razvijeni diabetes mellitus. Pritom valja naglasiti da i pretilost ima različite oblike, te da je tzv. trbušna pretilost, kao glavna sastavica metaboličkoga sindroma sama po sebi stanje povišenoga srčanožilnoga rizika, budući da je potvrđeno da je povezana s većim rizikom obolijevanja od koronarne bolesti. Ona je stoga bitno nepovoljnija od pretilosti s drukčijim rasporedom nakupljanja masnih stanica, kao npr. oko bokova ili u području bedara. Naime, osobe s trbušnom pretilošću u većoj su mjeri sklone nagloj smrti kao i povećanoj sveukupnoj smrtnosti kako u odnosu na normalno uhranjene tako i na osobe s drugim oblicima pretilosti. Umjesto trbušne pretilosti, prikladnije bi bilo rabiti izraz masna infiltracija trbušne stijenke i unutartrbušnih organa, jer je riječ o prožetosti specifičnim masnim stanicama ne samo trbušne stijenke nego i visceralnih organa. U ovome kontekstu adipociti se ponašaju kao sekrecijski aktivno tkivo, proizvodeći niz proinflamatornih i proaterogenih

tvori koje se nazivaju adipokinima. Unutartrbušna pretilost u tijesnoj je svezi s povišenom inzulinskom rezistencijom, koja je pak glavna patofiziološka odrednica metaboličkoga sindroma. Inzulinska rezistencija uzrokuje povišenje koncentracije inzulina u krvotoku, hiperglikemiju i intoleranciju glukoze, a povezana je i s dislipidemijom i poremećajem funkcije endotela, te poremećajem prirodnih profibrinolitičkih procesa. To pogoduje ubrzanome procesu ateroskleroze i njezinim aterobrombotskim komplikacijama.

Zaključno, trbušna pretilost (na način na koji je prethodno opisana) predstavlja sama po sebi stanje povišenoga kardiovaskularnog rizika, a obično je povezana s barem još jednim rizičnim čimbenikom, kao što je hipertenzija, dislipidemija ili poremećaj metabolizma glukoze. Sve ove sastavnice metaboličkoga sindroma trebaju biti što ranije prepoznate, kako bi se odmah započelo s njihovim uklanjanjem ili liječenjem, budući da je poznato da se optimalnom kontrolom spomenutih čimbenika tzv. kardio-metaboličkoga rizika može postići sprječavanje više od 80% srčanožilnih komplikacija, uključujući srčani i moždani udar. Pored zdravoga načina života i zdrave prehrane, liječenja hipertenzije i reguliranja glikemije odnosno lipidemije, valja razmotriti i farmakološko liječenje, npr. metformin u dijabetičara, obuzdavanje renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava inhibitorima angiotenzinske konvertaze ili antagonistima receptora za angiotenzin II, kao i propisivanje relativno nove generacije lijekova koja potiče unutarstanične receptore PPAR- γ (glitazoni — npr. roziglitazon ili pioglitazon).

Literatura

1. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995;34:53-70.
2. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
3. Kereziakes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;108:1552.



4. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003;52: 172-9.

5. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001;50:425-35.

Kontakt:

E-mail: d.milicic@mail.inet.hr

članak zaprimljen: 17. 9. 2007.

Učinak liječenja debljine na smanjenje kardiovaskularnog rizika — neiskorištena mogućnost?

Luka Zaputović

Klinički bolnički centar Rijeka i Medicinski fakultet, Rijeka

Suočeni smo s rastućom epidemijom debljine koja značajno povećava zdravstveni rizik. Stanje je potpuno nezadovoljavajuće, a mjere koje se poduzimaju su nedovoljne¹. INTER-HEART studija je pokazala da abdominalna pretilost predstavlja značajan čimbenik rizika za infarkt miokarda², a u drugim istraživanjima nađena je pozitivna korelacija između debljine i smrtnosti³. Abdominalni tip pretilosti vodeća je značajka metaboličkog sindroma, aterogenog fenotipa s visokom prevalencijom, koji nosi visoki kardiovaskularni rizik. Debljina nesporno povećava pobol i smrtnost. No, je li korisno smršaviti? U bolesnika s kroničnim zatajavanjem srca najbolje kumulativno preživljenje imaju prehranjeni bolesnici, a najlošije pothranjeni⁴. U poznatoj Framinghamskoj studiji stopa smrtnosti bila je najviša u bolesnika sa značajnim gubitkom tjelesne težine⁵. Gubitak tjelesne težine može izazvati disfunkciju imunološkog sustava, povećati oksidativni stres, mobilizirati lipide i izazvatiolecistitis, pogoršati poremećaj hranjenja, dovesti do gubitka mišićne mase, osteoporoze, oslobađanja toksina s povećanim rizikom kancerogeneze i pojave drugih bolesti. Ipak, većina opservacijskih istraživanja nije uzimala u obzir namjernost gubitka tjelesne težine, odnosno gubitak tjelesne težine bio je povezan s prisutnošću bolesti. Stoga ovakva istraživanja moraju biti dizajnirana tako da uvažavaju namjernost gubitka tjelesne težine. Nekoliko takvih istraživanja pokazalo je jasne koristi od namjernog gubitka prekomjerne tjelesne težine: bolju homeostazu glukoze i prevenciju dijabetesa, smanjenje krvnog tlaka, oksidativnog stresa i proupalnih citokina, poboljšanje trombotičkog i lipidnog profila te konačno, smanjenje kardiovaskularnih događaja i pojave

raka⁶. Svako liječenje debljine se treba temeljiti na redukciji dijeti, povećanoj tjelesnoj aktivnosti i psihološkoj podršci. Farmakološko liječenje opravdano je u bolesnika s indeksom tjelesne mase (ITM) iznad 30, a kirurško liječenje u onih s ITM preko 40. Dostupni lijekovi za liječenje debljine na našem tržištu su sibutramin (Reductil®) i orlistat (Xenical®), a u dolasku je rimonabant (Acomplia®). S obzirom na različite mehanizme djelovanja i moguće nuspojave, optimalan izbor lijeka ovisi o individualnom profilu bolesnika. Farmakološkim liječenjem debljine postiže se željeni gubitak tjelesne težine u više bolesnika i taj se rezultat održava dulje negoli samo promjenama u načinu života⁷. Željeni gubitak tjelesne težine prevenira pojavu dijabetesa, a pozitivnim učincima na brojne čimbenike kardiovaskularnog rizika smanjuje ukupni pobol i smrtnost⁸. S obzirom na rastuću epidemiju debljine i dijabetesa, farmakološko liječenje debljine predstavlja nedovoljno iskorištenu mogućnost.

Literatura

1. Canoy D, Buchan I. Challenges in obesity epidemiology. *Obes Rev* 2007;8 Suppl 1:1-11.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-78.
4. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol* 2006;98:944-8.



5. Higgins M, D'Agostino R, Kannel W, Cobb J, Pinsky J. Benefits and adverse effects of weight loss. Observations from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1993;119:758-63.

6. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes* 2005;29:894-902.

7. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532-46.

8. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005;65:1391-418.

Kontakt:

E-mail: lukaz@medri.hr

Članak zaprimljen 12. 9. 2007.

Šećerna bolest i metabolički sindrom

Željko Metelko

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Zagreb

Šećerna bolest povezana sa skupinom metaboličkih rizika odnosi se uglavnom na tip 2 šećerne bolesti. To je najčešći oblik šećerne bolesti javlja se u više od 95% bolesnika. Glavna obilježja tipa 2 šećerne bolesti su postojanje otpornosti perifernih tkiva na djelovanje inzulina kao posljedica, najčešće, prekomjerne prehrane, te usporednog poremećaja u sekreciji inzulina. Stanje je najčešće, posebno u ranijoj fazi, obilježeno relativnim manjkom inzulina, što znači da apsolutno postoji višak inzulina u odnosu na nepretile zdrave osobe, ali ga ima relativno premalo za povećani volumen tijela praćen inzulinskom rezistencijom.

Skupina metaboličkih rizika, najčešće nazvana pogrešno metaboličkim sindromom, sindromom inzulinske rezistencije, sindromom X ili nekim drugim zvučnim nazivom za stanje koje je najčešće posljedica jednostavno prekomjerne prehrane. Bez prevelikog unosa energije u tijelo, neće doći do razvoja elemenata skupine metaboličkih rizika. Posljednja definicija metaboličkog sindroma uspostavljena od Međunarodne udruge dijabetičara 2006. god. definira se stanjem centralne težine (određene opsegom struka uz posebnosti prema pojedinim populacijama te uz dva od slijedećih četiri čimbenika: povišenih triglicerida, sniženog HDL kolesterola, povišenog krvnog tlaka te povišene razine glukoze u plazmi. Neki autori tim čimbenicima dodaju još različite reološke ili inflamatorne čimbenike. Najglasniji razlozi da je metabolički sindrom uz ovu definiciju neodgovarajući je u tome ako se nekome dijagnosticira metabolički sindrom, ne zna se koja dva od četiri moguća čimbenika bolesnik posjeduje. Zbog toga je neusporedivo prihvatljivije stanje nazvati skupinom meta-

boličkih rizika pri čemu treba točno nabrojati o kojim rizičnim stanjima se radi. Usporedno s porastom tjelesne težine u tijelu pretile osobe porast glukoze u krvi poslije obroka čini prvi jasan znak relativnog manjka inzulina. Kako tjelesna težina raste, vremensko trajanje hiperglikemije raste s brzinom koja je usporedna s patofiziološkim poremećenjem beta stanica. Među uzroke navedenog stanja, svakako treba pribrojiti i druge čimbenike, kao što su: tjelovježba, stres, različita druga oboljenja ili životne navike. Stanje porasta tjelesne težine traje toliko dugo dok se beta stanice Langerhansovih otočića u potpunosti ne iscrpe, te kada aktualna hiperglikemija u tijelu osobe, putem glukozurije, ne započne kompenzirati prekomjernu prehranu osmotskom glukozurijom.

Povećana količina energije koja se kontinuirano unosi u tijelo, osnov je za poremećenja koja se opisuju skupinom metaboličkih rizika. Inzulinska rezistencija kao otpor na ulaz suviška energije u stanice našeg tijela je kompenzentorna posljedica koja skreće ulazak viška energije iz stanica različite funkcionalne strukture prema stanicama u kojima se energija deponira (masne stanice). Oksidativni procesi koji prate hiperenergetsko stanje u tijelu stvaraju višak oksidativnih radikala koji različitim putovima, ali vrlo sličnim patogenetskim mehanizmom, mogu dovesti do poremećenja na različitim strukturama u tijelu. To su: poliolski put, heksozaminski put, put protein kinaze C, te put velikih molekula s glukozilacijom. U energijom opterećenih masnih stanica dolazi do dramatičnog smanjivanja proizvodnje tvari adiponektina koji sudjeluje u hormonalnoj regulaciji masnih stanica uz usporedno stvaranje tvari koje u različitim područjima mogu dovesti do oštećenja: endotela,



koagulacije, tkivnih promjena, inflamatornih markera i slično.

Prema tome, kada se razgovara o problemu liječenja skupine metaboličkih čimbenika, prije svega treba govoriti o redukcionalnoj prehrani. Ukoliko se radi o osobi sa šećernom bolešću, govorimo o redukcionalnoj dijabetičkoj prehrani koja je jedino etiološko liječenje stanja. Ukoliko to ne uspijemo postići u na-

ših bolesnika, svako drugo liječenje djeluje kratkotrajno, palijativno, rješavajući jednu od skupina metaboličkih rizika čime se uspjeh postiže samo privremeno, jer uzrok povećane tjelesne težine nije riješen.

Kontakt:

E-mail: metelko@idb.hr

Članak zaprimljen 10. 9. 2007.

Uloga roziglitazona u liječenju metaboličkog sindroma

Slaven Kokić

Klinička bolnica, Split

Već dugo se zna da osobe s androidnim oblikom pretilosti imaju povećanu kardiovaskularnu ugroženost uz istovremenu hipertenziju, hiperglikemiju i dislipidemiju. Pozornost na navedeni skup simptoma skrenuo je **G. Reaven** opisavši takozvani X sindrom koji je po njemu karakteriziran inzulinskom rezistencijom s intolerancijom glukoze, hipertenzijom i dislipidemijom. Ovaj multipli poremećaj predstavlja glavni rizični faktor za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i ateroskleroze. Prisutnost inzulinske rezistencije u skeletnim mišićima, masnom tkivu i jetri u kombinaciji s disfunkcijom β -stanica dovodi do razvoja dijabetesa tipa 2. U metaboličkom sindromu inicijalno dolazi do povećanja sekrecije inzulina da bi se kompenzirala rezistencija i održala normoglikemija. S vremenom se kompenzatorni proces iscrpi, dolazi do smanjenja sekrecije, intolerancije glukoze i konačno hiperglikemije.

Kronične mikrovaskularne dijabetičke komplikacije u metaboličkom sindromu nisu vodeće komplikacije tog nadasve opasnog oboljenja s velikim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Makrovaskularne komplikacije, tj. ateroskleroza, glavni su problem ovog sindroma u kojem se poput "grozda" pojavljuju oboljenja koja su pak i sama (kad se pojave izolirano) bolesti s visokim rizikom za KVO (trbušni oblik debljine, hipertenzija, visoke vrijednosti triglicerida, niska razina HDL-kolesterola, poremećaji koagulacije, oštećena tolerancija glukoze ili pak i očit dijabetes tipa 2). To je i logično, jer je inzulinska rezistencija temelj, odnosno zajednički nazivnik svih gore navedenih oboljenja u sklopu metaboličkog sindroma. Kompenzatorno relativno povećanje

lučenja inzulina od strane gušterače radi periferne rezistencije zapravo i dovodi do pojave svih gore navedenih oboljenja.

Potrebno je liječiti svaku od komponenti metaboličkog sindroma upotrebljavajući suvremene optimalne metode ili lijekove.

U liječenju dijabetes tipa 2 u sklopu metaboličkog sindroma u novije vrijeme sve veću primjenu imaju glitazoni. Nuklearni receptori PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) aktiviraju se masnim kiselinama ili njihovim derivatima. Dok su PPAR- γ posrednici u hipolipemičkom učinku fibrata, PPAR- γ su receptori za oralne antidijabetike glitazone. PPAR- γ su predominantno nazočni u masnom tkivu gdje promoviraju diferencijaciju adipocita i pohranu masti te moduliraju homeostazu glukoze.

Roziglitazon (Avandia) djeluje na dva osnovna patofiziološka poremećaja u dijabetesu tipa 2: inzulinska rezistencija i disfunkcija beta stanica. Osigurava dugotrajnu i postojanu kontrolu glikemije. Kao monoterapija reducira HbA1c do 1 % kroz 36 mjeseci. U kombinaciji s metforminom reducira HbA1c za 1,3 % kroz 30 mjeseci, u kombinaciji sa sulfonilurejama reducira HbA1c 0,65 % kroz 24 tjedna. Avandia je potentan inzulinski sezibilizator koji ima potencijal da odgodi progresiju bolesti zahvaljujući njenom dvostrukom djelovanju (direktno reducira inzulinsku rezistenciju do 86%, povećava funkciju beta stanica do 60%).

Roziglitazon ne samo da stimulira ulazak glukoze u mišićne stanice i sintezu glikogena već značajno reducira razinu triglicerida i diacil-glicerola u mišićima. Time se smanjuje visceralno taloženje masti,



snžava dijastolički arterijski tlak, povećava koncentracija HDL kolesterola, a smanjuje koncentracija triglicerida u krvi, smanjuje inzulinska rezistencija i razina inzulina te smanjuje razina slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji.

Roziglitazon djelujući preko PPAR- γ smanjuje oksidacijski stres i nakupljanje te aktivaciju trombocita vjerojatno potičući njihovu veću osjetljivost na NO. Podaci nekih istraživanja ukazuju da poboljšava i disfunkciju endotela djelujući na VCAM-1 i E-selektin. On također snžava C reaktivnu bjelančevinu u krvi (CRP) koja je važan biljeg upale, IL-6 te PAI-1 i reaktivne vrste kisika što sve doprinosi protuaterosklerotičkom djelovanju ovog lijeka. Budući je pokazano da roziglitazon snžava i kovinoproteinazu 9 (MMP-9) to bi moglo doprinositi djelovanju ovog lijeka u smislu stabilizacije aterosklerotičkih plakova i sprječavanja njihovog pucanja. Zato bi se davanjem roziglitazona moglo postići i izravno smanjivanje rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom.

S obzirom na sve gore navedene činjenice, nužno je u metaboličkom sindromu intenzivno liječiti hiperglikemiju, ali i sve ostale aspekte metaboličkog sindroma. Roziglitazon, kao predstavnik tijazolidina (bilo sam kao monoterapija, bilo u kombinaciji s metforminom ili preparatima sulfonilureje) je pravi izbor za liječenje bolesnika s prisutnim metaboličkim sindromom i šećerne bolesti tipa 2, jer djeluje na uzrok oboljenja — inzulinsku rezistenciju. Osim što učinkovito smanjuje razinu glikemije (time ujedno povoljno djeluje i na kronične dijabetičke mikro i makrovaskularne komplikacije) ovaj lijek ima i čitav niz drugih popratnih korisnih funkcija (neposrednim ili posrednim djelovanjem) poput snženja razine PAI-1, snženja razine slobodnih masnih kiselina, povišenja razine HDL-kolesterola, snženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka, smanjenja albuminurije i CRP-a.

Kontakt:

E-mail: slaven.kokic@krizine.kbsplit.hr

Članak zaprimljen: 18. 6. 2007.

Mjesto intragastričnog balona u liječenju bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom

Davor Štimac

Klinički bolnički centar, Rijeka

Intragastrični balon predstavlja endoskopsku metodu koja se posljednjih godina koristi za redukciju tjelesne težine.

Riječ je o sustavu koji se sastoji od glatkog silikonskog ekspanzibilnog balona i katetera koji služi za postavljanje balona u želudac i njegovo ispunjavanje tekućinom. Nakon što se balon postavi u želudac, ispunjava se fiziološkom otopinom u volumenu od 400 do 700 ml, koja se dodatno oboji metilenskim modrilom. Balon ispunjen tekućinom ostaje u želucu i u njemu se može slobodno pomicati. Pritiskom na stijenku želuca stvara osjećaj sitosti, a volumen koji zauzima ujedno smanjuje kapacitet želuca pa osobe s balonom tijekom obroka unose znatno manju količinu hrane nego što su unosile prije postavljanja balona. Preporučeno zadržavanje balona u želucu je šest mjeseci. Nakon isteka tog vre-

menškog perioda balon se odstranjuje endoskopskim putem.

Osnovna indikacija za postavljanje balona je ITM > 35, iako je u nekim kontroliranim studijama balon postavljan i kod ITM > 32, a isključujući čimbenici su hormonalni ili genetski uzrok debljine, maligna bolest u posljednjih 5 godina, trudnoća, alkoholizam, narkomanija. Osim toga postavljanje balona isključuju i lokalne gastrointestinalne promjene kao što su hijatus hernija > 3cm, ezofagitis III. i IV. stupnja, ulkusna bolest, varikoziteti jednjaka, angiektazije, prethodan zahvat barijatrijske kirurgije ili drugi operativni zahvati na želucu.

Tijekom nekoliko prvih dana po postavljanju balona pacijent osjeća nelagodu koju mu ispunjen balon stvara u želucu, što dovodi do mučnine i povremenih povraćanja, no uskoro se ovi simptomi gube i bolesnik se navikava na prisutnost balona u že-



Pomozite mu
da ponovno koristi
vlastiti inzulin

AVANDIA
roziglitazon



GlaxoSmithKline d.o.o.
Livadanski put 7, Zagreb, Hrvatska

Sastavni dio ovog promotivnog materijala za Avandiju predstavljaju i cjelokupni odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te cjelokupna odobrena uputa, sve sukladno članku 16. i 22. Pravilnika o načinu oglašavanja i obavješćivanja o lijekovima, homeopatskim i medicinskim proizvodima, Narodne novine broj 62/05.



lucu. Od ostalih komplikacija moguć je nastanak erozija ili ulceracija u želucu, a opisana su i puknuća balona.

Nakon zahvata pacijenti moraju biti tri dana na likvidnoj dijeti, a nakon toga mogu započeti s unosom usitnjene hrane, dijeta koja slijedi treba imati od 1000 do 1200 kcal/dan, a uz to je potrebna i prateća umjerena fizička aktivnost. Većina studija pokazala je da je prosječni gubitak tjelesne težine ovom metodom od 15 do 21 kg u 6 mjeseci.

Postavljanje intragastričnog balona sigurna je i učinkovita metoda redukcije tjelesne težine u pacijentima s debljinom drugog i trećeg stupnja, a može se primijeniti i u bolesnika koji su kandidati za barijatrijske kirurške zahvate.

Literatura

1. Mathius-Vliegen E, Tytgat G. Intra-gastric balloon treatment-resistant obesity safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon

treatment followed by a 1-year balloon free follow up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:19-27.

2. Genco A, Bruni T, Doldi SB et al. BioEnterics Intra-gastric Balloon: The Italian Experience with 2515 Patients. *Obes Surg* 2005;15:1161-4.

3. Lik-Man Mui W, So WY, Yau PY. Intra-gastric balloon in ethnic obese Chinese: initial experience. *Obes Surg* 2006;16:308-13.

4. Zago S, Kornmuller AM, Agagliati D et al. Benefit from bio-enteric Intra-gastric balloon (BIB) to modify lifestyle and eating habits in severely obese patients eligible for bariatric surgery. *Minerva Med* 2006;97:51-64.

5. Alfalah H, Phillippe B, Ghazal F. Intra-gastric balloon for pre-operative weight reduction in candidates for laparoscopic gastric bypass with massive obesity. *Obes Surg* 2006;16:147-50.

6. Štimac D, Kezele B, Radić M, Crnčević-Orlić Ž. Intra-gastrični balon - endoskopska metoda za liječenje debljine. *Medix* 2006;12:97-100.

Kontakt:

E-mail: davor.stimac@ri.htnet.hr

Članak zaprimljen: 4. 9. 2007.

Metabolički sindrom - zaključci

Zvonko Rumboldt

Medicinski fakultet, Split i Medicinski fakultet, Mostar (BiH)

Metabolički sindrom je očito sve važniji čimbenik rastućeg globalnog, navlastito kardiovaskularnog rizika suvremenog društva. Osnovna se poruka može sažeti u tri tvrdnje: previše jedomo, premalo se krećemo i stalno smo napeti. Promjenom životnog stila učestalost metaboličkih otklona koji sačinjavaju taj sindrom mogla bi se drastično smanjiti. Usto postoje i znatne mogućnosti farmakoterapijske intervencije, od lijekova koji uz opće mjere uspješno suzbijaju pretilost (npr. orlistat, sibutramin), hipolipidemika (npr. fenofibrat, gemfibrozil) i antihipertenziva (npr. ACE inhibitori, doksazosin, moksonidin) do specifičnih antidijabetika (npr. akarboza, metformin, rosiglitazon), a nove perspektive otvaraju i endokanabinoidni agonisti (npr. rimona-bant) pa i suvremena kirurgija (liposukcija, jejunoilealne prečice, postavljanje želučanog mjeha, gastroplastika).

Temeljni je problem u nedovoljnom provođenju jasnih, znanstveno čvrsto dokazanih preporuka, u prvom redu općih, nefarmakoloških mjera. Kako *homo sapiens* ima nisku percepciju odgođenog rizika (zato se npr. teško ostavlja pušenja ili alkohola, a pojas u

automobilu veže samo iz straha od globe), tako su realne mogućnosti učinkovite intervencije dosta skućene sve dok se strpljivim educiranjem uz pomoć sredstava javnog priopćavanja ne stvori kritična masa populacije s primjerenijim percepcijama u zdravom načinu življenja. Radi ilustracije ovog problema navodim primjer liječenja arterijske hipertenzije. Postoje podaci da se u raznim zemljama Europske unije prevalencija hipertenzije kreće od nekih 40 % do preko 50 %. Antihipertenzive uzima međutim svega 25 do 30 % hipertoničara, a normotenziju postiže tek 8 % (*JAMA* 2003;289:2363). Gotovo identični podaci dobiveni su nedavno i za našu zemlju (*Liječ Vjesn* 2006;128:329).

Budući da globalna procjena metaboličkog sindroma nema izgleda veću prediktivnu vrijednost od zbira pojedinih sastavnica (*JACC* 2006;48:1800), čini se da je taj entitet najkorisniji kao sveobuhvatni koncept, koji bi mogao unaprijediti ne samo dijagnostički pristup, već i terapijsku učinkovitost.

Kontakt:

E-mail: zr@mefst.hr

Članak zaprimljen: 10. 9. 2007.