

Doc. dr Jasmina Ćirić

METABOLIČKI SINDROM I HIPERTENZIJA

Sažetak: Insulinska rezistencija sa hiperinsulinemijom je dobro poznat poremećaj u hipertenziji koji igra veliku ulogu u njenoj patogenezi. Hiperinsulinemija uzrokuje porast krvnog pritiska prekomernom aktivacijom simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema, retencijom natrijuma i izmenama endotelne i renalne funkcije. Gojaznost je često udružena sa hipertenzijom i uočene su mnoge abnormalnosti koje mogu da objasne razvoj hipertenzije kod osoba sa prekomernom težinom. Uloga skoro otkrivenih produkata adipocita, adipokina, obezbeđuje bolje razumevanje ove povezanosti. Metabolički sindrom je grupa metaboličkih abnormalnosti sa insulinskom rezistencijom kao glavnom karakteristikom, uz gojaznost, hipertenziju i dislipidemiju, u kome je povećan rizik za kardiovaskularne događaje. Interakcija ovih poremećaja ima velike implikacije na izbor antihipertenzivne terapije. Bolji uvid u problem obezbedio bi novu strategiju u prevenciji razvoja metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih posledica.

Ključne reči: metabolički sindrom, gojaznost, hipertenzija

Abstract: insulin resistance with hyperinsulinemia is well recognized disturbance in hypertension playing a great part in its pathogenesis. Hyperinsulinemia induces blood pressure elevation by overactivation of sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, sodium retention and by alteration of endothelial and renal function. Obesity is frequently associated with hypertension and many abnormalities that can explain the development of hypertension in overweight have been identified. The role of recently discovered products of adipocyte, adipokines, provides better understanding of this association. Metabolic syndrome is a cluster of metabolic abnormalities with insulin resistance as a major characteristic, but also overweight, hypertension and dyslipidemia leading to increased risk for cardiovascular events. The interaction of these abnormalities has a great implication for the choice

* Doc. dr Jasmina Ćirić, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Dr Subotića 13, Beograd; E-mail: jaciric@eunet.rs

of antihypertensive treatment and drugs. Better insight into a problem would provide new strategy for prevention of metabolic syndrome development and cardiovascular consequences.

Key words: metabolic syndrome, obesity, hypertension

UVOD

Hipertenzija kao deo metaboličkog sindroma (MS) predstavlja važan faktor rizika i interaktivni činilac koji doprinosi povećanju morbiditeta i mortaliteta. Ne iznenađuje uključenost hipertenzije u ovaj sindrom s obzirom na to da je glavna odlika MS, insulinska rezistencija (IR), bitan poremećaj prisutan u hipertenziji gojaznih, negojaznih i bliskih rođaka osoba sa hipertenzijom. Hipertenzivne osobe mogu imati poremećaj glikozne tolerancije, preprandijalnu i postprandijalnu hiperinsulinemiju ili IR dokazuju „clamp“ tehnikom kao zlatnim standardom (1). Insulin deluje stimulatивно na aktivaciju simpatičkog nervnog sistema (SNS), renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) i pospešuje reapsorpciju natrijuma u prokimalnim tubulinama bubrega. Mehanizam kojim inicijalizuje ili pomaže nastanak i održavanje hipertenzije vezan je za prisustvo IR na metabolizam glikoze, a neometani efekat na SNS i tubule. Ovaj efekat je i prenaplašen u uslovima hiperinsulinemije.

HIPERTENZIJA U GOJAZNOSTI I METABOLIČKOM SINDROMU

Udruženost gojaznosti i hipertenzije je davno primećena. U obe bolesti sreću se slični poremećaji regulacije krvnog pritiska koji mogu da pokrenu ili održavaju hipertenziju. Nejasno je da li imaju zajednički patogenetski put ili su samo isti mehanizmi u osnovi nastanka, a to je delom i zbog velike heterogenosti esencijalne hipertenzije u odnosu na dominantnost inicijalnog poremećaja. Gojazne osobe takođe imaju naglašenu simpatičku nervnu aktivnost (SNA) i aktivaciju RAAS, kao i IR. Poslednjih godina je otkriće vrlo značajne funkcije adipocita u metabolizmu, regulaciji apetita i energetske potrošnje, napravilo pomak u razumevanju povezanosti učesnika ovih sistema u nastanku hipertenzije (2). Naime, adipociti luče brojne adipokine kojima ostvaruju svoje glavne efekte u regulaciji unosa hrane i termogeneze. Njihovi efekti i koncentracije zavise od stepena visceralne gojaznosti i mogu se povezati izmene u sistemima koji regulišu krvni pritisak sa stepenom gojaznosti. Adipokini imaju više funkcija, pa se i kod njih uočava mogućnost razvoja parcijalne rezistencije sa potenciranjem sporednih, negativnih efekata, dok su za održavanje glavne funkcije potrebne i sekretovane veće koncentracije. Slično postojanju parcijalne insulinske rezistencije za delovanje na metabolizam glukoze, a nesmanjenog na tubularnu reapsorpciju natrijuma, adipokini mogu imati štetne efekte koji doprinose nastanku i

održavanju hipertenzije. U gojaznih osoba nađene su povišene koncentracije leptina. Njegov inhibitorni efekat na apetit preko receptora u nukleus arkuatusu je smanjen zbog parcijalne rezistencije tog regiona na leptin. Međutim, očuvana je senzitivnost u ventromedijalnom hipotalamusu i stimulatorni efekat leptina na ovaj region koji reguliše SNA (3, 4). Oštećenje ovog nukleusa smanjuje SNA, a stimulacija leptinom, naročito u uslovima hiperleptinemije, je povećava. Leptin je samo jedan od adipokina koji ima udaljene efekte. Drugi, adiponektin, je snižen u gojaznih sa hipertenzijom. On ima antiaterogeno i antiinflamatorno dejstvo, te se njegov pad smatra gubitkom protektivnog efekta, ali i mogućim markerom za hipertenziju gojaznih (5). Slobodne masne kiseline nastale lipolizom takođe povećavaju SNA (6). Gojazne osobe imaju veće oslobađanje angiotenzinogena iz adipocita, srazmerno stepenu visceralne gojaznosti. Time se povećava ukupna cirkulišuća rezerva angiotenzinogena, prekursora potentnog vazokonstriktora angiotenzina II (7). Prekomerna aktivacija enzima 11 β hidroksisteroid-dehidrogenaze lokalno u masnom tkivu dovodi do povećanja gojaznosti i hipertenzije u eksperimentalnom modelu, a hiperaktivacija RAAS masnog tkiva igra značajnu ulogu u tome (8). U gojaznosti je i aldosteron povišen, neadekvatan u odnosu na stimulator angiotenzin I (PRA) ili renin, i/ili nesupresibilan inhibitorima. Smatra se da ga povećavaju produkti masnog tkiva, snažni oslobađajući faktor za mineralokortikoide, angiotenzinogen i slobone masne kiseline. Aldosteron preko svojih receptora u bubregu, vaskulaturi i mozgu dovodi do hipertenzije povećavajući volumen. Njegovo dejstvo na kardiovaskularni sistem je nepovoljno jer uzrokuje fibrozu pri liberalnom unosu soli nezavisno od visine krvnog pritiska (9). RAAS i SNS međusobno interreaguju na nepovoljan način povećavajući međusobnu aktivnost. RAAS deluje na svim nivoima – CNS, ganglije, simpatički nervni završeci, adrenalna medula, alfa receptori, a SNS na nivou jukstaglomerulskih ćelija i renalne vaskulature povećava aktivnost RAAS (10). Osim povećane aktivnosti ova dva sistema, za koje su sada bolje objašnjene veze sa gojaznošću, produkti masnog tkiva TNF α i slobodne masne kiseline, mogu da doprinesu debalansu odnosa vazokonstriktora endotelina i vazodilatatora azot-oksida u čijem stvaranju veliku ulogu ima i insulin. Ovi adipokini uzrokuju parcijalnu insulinsku rezistenciju blokirajući enzimske događaje koji obezbeđuju stvaranje azot-oksida, čime dolazi do prevage vazokonstrikcije (11).

KOMPLIKACIJE HIPERTENZIJE U SKLOPU METABOLIČKOG SINDROMA

Komplikacije hipertenzije u sklopu metaboličkog sindroma su učestalije i njihova pojava pozitivno korelira sa brojem prisutnih činioca MS. Porast broja komponenti MS korelira sa porastom renalne ekskrecije albumina nezavisno od postojanja pridruženog dijabetesa i sa prevalencom pada glomerulske filtracije na manju od 60 ml/min/1.73 m². Brzina pulsnoг talasa aorte i karotidne arterije, kao markera čvrstine

krvnih sudova, se smanjuje i predstavlja nezavisan nepovoljan prognostički faktor za MS i hipertenzije. Kod osoba sa MS uočena je i brža progresija ovih promena na krvnim sudovima sa starenjem. Odnos intima-media debljine korelira pozitivno sa brojem prisutnih komponenti MS samo kod onih koje imaju i hipertenziju. Sa brojem komponenti korelira i pojava uvećanja leve komore srca uočljiva EKG-om i ultrazvučnim pregledom srca. Naročito je prisutno zadebljanje zadnjeg zida i interventrikularnog septuma, kao i uvećanje atrijsuma u odnosu na normotenzivne osobe sa MS.

TERAPIJA HIPERTENZIJE U METABOLIČKOM SINDROMU

Strategija lečenja hipertenzije u MS vezana je za nefarmakološku i farmakološku terapiju (12). Zbog interakcija poremećaja neophodno je lečenje i drugih činioca MS, čime se smanjuje sveukupni rizik za kardiovaskularne bolesti. Preporučuje se redukcija telesne težine izmenom životnog stila ka zdravom: dijeta sa manjim unosom kalorija, soli i masnoća i fizička aktivnost koja povoljno deluje i na insulinsku senzitivnost. U slučaju da postoji poremećaj glikoregulacije, kao poželjna terapija izdvajaju se PPAR γ agonisti, tiazolidindioni. Glavna terapija je, naravno, antihipertenzivna, a preporučljive grupe lekova izabrane po osnovi dokazanih povoljnih efekata na insulinsku senzitivnost. Prag za terapijsku intervenciju je vrednost krvnog pritiska 140/90 mmHg, a cilj je redukcija na vrednosti manje od 130/80 mmHg. Prva linija preporučenih lekova jesu inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEi) ili blokera angiotenzin II receptora (ARB). Drugu liniju lekova čine blokera kalcijumskih kanala i beta-blokera sa vazodilatativnim efektom. Kao takvi, izdvajaju se nebivolol i karvediol. Nebivolol ostvaruje vazodilatativni efekat pospešujući stvaranje azot-oksida (13), a karvediol ima antagonistički efekat na alfa-adrenergičke receptore (14). Povoljni efekti ACEi i ARB su pokazani kroz brojne studije upoređivanja različitih grupa lekova (15, 16): smanjuju pojavu dijabetes melitusa (DM), smanjuju SNA, slobodne masne kiseline, povećavaju protok kroz mišiće, adiponektin, dostupnost glikoze, delovanje insulina, dezinhbiraju PPAR γ smanjujući angiotenzin II. Nepovoljnom terapijom se smatra kombinacija diuretika i beta-blokera ili monoterapija ovim lekovima, specijalno u većim dozama. U slučaju potrebe za intenzivnijom diuretskom terapijom preporučuje se kombinacija tiazida u malim dozama sa furosemidom i/ili aldosteronskim antagonistima spironolaktonom i eplerenonom. Nepoželjni efekti diuretika i beta-blokera su da povećavaju pojavu DM, pogoršavaju lipidni profil, smanjuju protok kroz mišiće, dopremanje glikoze, delovanje insulina i odgovor beta-ćelije. Diuretici mogu da uzrokuju hipokalemiju koja smanjuje sekreciju insulina.

U zaključku, bolje razumevanje povezanosti poremećaja u MS i njihovog uticaja na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, dovelo je do usvajanja operativnijih definicija ovog sindroma i lakšeg uočavanja pacijenata koji zahtevaju kompleksan pristup u lečenju hipertenzije.

LITERATURA

1. Ferrannini E, Buzzigoli G, Boadonna et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*, 1987, 31:350.
2. Rahmouni K, Correia LG, Haynes WG and Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insight into mechanisms. *Hypertension*, 2005, 45:9–14.
3. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in gouti obese mice. *Hypertension*, 2002, 39:486–490.
4. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*, 2003, 41:1072–1079.
5. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S and Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24:29–33.
6. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM et al. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*, 2004, 113:1582–1588.
7. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*, 2001, 15:2727–2729.
8. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest*, 2003, 112:83–.
9. Yoshida K, Kim-Mitsuyama S, Wake R et al. Excess aldosterone under normal salt diet induces cardiac hypertrophy and infiltration via oxidative stress. *Hypertens Res*, 2005, 28:447–455.
10. Mancia G, Dell’Oro R, Quarti-Trevano F et al. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease. *J Hypertens*, 2006, 24 (suppl 1):S51–S56.
11. Serne EH, de Jongh RT, Eringa EC et al. Microvascular dysfunction: A potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*, 2007, 50:204–211.
12. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*, 2008, 26:1891–1900.
13. Tzemos N, Lim PO and MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*, 2001, 104:511–514.
14. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA*, 2004, 292:2227–2236.
15. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine in preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*, 2006, 24:1405–1412.
16. Messerli FH, Grossman E and Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens*, 2004, 22:1845–1847.