

Dragan Micić, Danica Stamenković-Pejković, Snežana Polovina

METABOLIČKI SINDROM, DIABETES MELLITUS TIP 2 I KARDIOVASKULARNI POREMEĆAJI

Abstract: The metabolic syndrome in adults is defined as a cluster of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, which include abdominal obesity, dyslipidaemia, glucose intolerance and hypertension. In 2005, the International Diabetes Federation (IDF) published its definition of the metabolic syndrome in adults. However, to date no unified definition exists to assess risk or outcomes in children and adolescents. Early identification of children who are at risk of developing the syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease in later life is important. Circumstances in utero and early childhood predispose a child to disorders such as obesity, dysglycaemia, and the metabolic syndrome. Furthermore, urbanisation, unhealthy diet and sedentary lifestyle are major contributors to such disorders. Obesity is associated with increased risk of cardiovascular disease which may persist from childhood and adolescence into young adulthood. A clinically accessible diagnostic tool is needed to identify the metabolic syndrome in young people globally.

UVOD

Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik za nastanak tipa 2 šećerne bolesti (T2DM) i kardiovaskularnih (KV) oboljenja. MS ima značajnu učestalost u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Procenjuje se da oko 20–25% svetske adultne populacije ima MS i da je ova populacija ljudi izložena dva puta većem riziku od smrti od akutnog infarkta miokarda (AIM) odnosno da ima tri puta veću učestalost obolevanja od AIM i moždanog udara. Osobe sa MS imaju pet puta veću učestalost nastanka T2DM. Skup faktora rizika koji čine MS se danas smatraju vodećim uzrokom epidemije KV oboljenja.

* Akademik Dragan Micić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Doktora Subotića 13. Telefon: 011 3639 731. E-mail: daibu@eunet.rs

U dosadašnjem istorijatu ovog sindroma postoji značajan stepen konfuzije oko precizne upotrebe ovog termina u kliničkim uslovima, što je dovelo do poteškoća u proceni korisnosti čitavog koncepta.

Iako MS predstavlja relativno noviji koncept, prva istraživanja o povezanosti individual-nih faktora za KV rizik datiraju sa početka druge decenije prošlog veka, kada je 1923. opisana istovremena pojava hiperglikemije, hipertenzije i hiperurikemije u izvesnoj grupi osoba. Opi-sanom klasteru su 1967. dodati još i gojaznost i hiperlipidemija. Sam termin MS po prvi put uvodi Markolf Hanefeld, profesor dijabetologije u Drezdenu 1981, opisujući asocijaciju između diabetes mellitusa, hiperlipoproteinemije, gihta, hipertenzije, gojaznosti, ateroskleroze, steatoze jetre i holestitijaze. Gerald Reaven, profesor endokrinologije sa Stanforda u SAD, sistematizuje 1988. ceo koncept sindroma riziko faktora, kroz tzv. *Sindrom X*, sugerišući da insulinska rezistencija i konsekventna hiperinsulinemija mogu mehanički da objasne većinu klasterovanih fenomena. Profesor Ele Ferrannini (italijanski dijabetolog), 1991. sa saradnicima za navedenu asocijaciju faktora rizika predlaže naziv *Sindrom insulinske rezistencije*. 2005. godine se pojav-ljuje ozbiljna kritička analiza MS koju zajedno saopštavaju američka i evropska asocijacija za proučavanje dijabetesa, u kojoj se zaključuje da njihova zajednička analiza ukazuje da nedostaju mnoge kritično važne informacije da bi uočeni klaster dobio naziv sindroma. Nakon iznošenja kritike, njihov zajednički predlog je bio da, dok se ne završe sva neophodna istraživanja, kliničari treba da evaluiraju i tretiraju sve KV faktore bez obzira na to da li bolesnik ispunjava sve kriterijume za dijagnozu MS. Nedavno, 2007, Ele Ferrannini iznosi stav da je u devedesetim godinama prošlog veka patofiziološki koncept sindroma insulinske rezistencije bio transmuto-van u klinički metabolički sindrom, što je verovatno i dovelo do neslaganja i konfuzije među istraživačima. Zanimljivi su razlozi koje on navodi za ovu promenu: jedan je mogući pritisak farmaceutske industrije, drugi potreba eminentnih naučnih društava da ruše sve namenski for-mirane definicije.

Po našem mišljenju, navedene dileme potiču iz dva različita pristupa definiciji metaboličkog sindroma: patofiziološkom i kliničko-epidemiološkom, što neminovno dovodi do insistiranja na različitim činjenicama. Blaha i Elasy su navedene razlike rezimirali u tabeli broj 1.

Tabela 1. Poređenje dva pristupa metaboličkom sindromu

	Patofiziološki	Kliničko-epidemiološki
Termin	Sindrom insulinske rezistencije	Metabolički sindrom
Namena	Omogućavanje konceptualnog okvira za razumevanje klastera faktora rizika i drugih neželjenih kliničkih stanja	Predviđanje KVB bazirano na prisustvu klastera faktora rizika
Klinički cilj	Upozorenje lekaru da je bolesnik sa insulinskom rezistencijom u riziku za multipla neželjena klinička stanja	1. Pravi kliničku dg 2. Rizik-stratifikacija bolesnika 3. Odluka o terapiji prema vodiču
Traži striktnu kliničku definiciju?	Ne	Da
Dostupne definicije*	AACE	WHO, NCEP ATPIII, IDF
Advokati	Endokrinolozi	Lipidolozi, Kardiolozi
Istraživačka oruđa	Bazična nauka Kliničke istraživačke laboratorije	Populacione studije

* WHO: World Health Organisation, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programme-Adult, AACE: American Association of Clinical Endocrinology, IDF: International Diabetes Federation

Prevalenca MS

Porast prevalence MS u svetu prati trend porasta prevalence gojaznosti. Weiss i sar. su pokazali da prevalenca MS raste u zavisnosti od stepena gojaznosti i dostiže vrednost od 50% kod veoma gojaznih mladih ljudi. Porast učestalosti MS kod gojazne dece predstavlja veliki problem u budućnosti. Prevalenca MS značajno raste i sa povećanjem insulinske rezistencije (IR). Jedan od najkonzistentnijih nalaza za sada je da prevalenca MS veoma zavisi od starosti populacije. Ovo je pokazano u Iranskoj studiji gde je prevalenca MS bila manja od 10% kod muškaraca i žena starosti od 20–29 godina, sa porastom na 38% i 67% u starosnoj grupi od 60 do 69 godina. MS se češće javlja kod muškaraca ukoliko se za dijagnozu ovog sindroma koriste WHO (World Health Organisation) ili IDF (International Diabetes Federation) kriterijumi, od-nosno među polovima nema značajne učestalosti MS ukoliko se koriste kriterijumi NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III). Etnička pripadnost utiče značajno na prevalencu MS. U periodu od 1988. do 1994 najviša prevalenca MS, među etničkim grupama u SAD, pokazana je kod Hispanaca (32%). Jedno od mogućih objašnjenja veće zahvaćenosti jedne etničke grupe MS u

odnosu na ostale moglo bi da bude veća učestalost IR koja je inače pokazana među Hispanicima. Takođe, Hispanci imaju najveću učestalost T2DM u SAD.

Pre diskusije o učestalosti MS treba napomenuti da ona značajno varira i u zavisnosti od kriterijuma koji su primenjivani za dijagnozu MS.

Do sada je sprovedeno više studija o učestalosti MS u Evropi. Kriterijumi koji su se koristili u cilju određivanja prevalencije jesu kriterijumi NCEP ATP III, IDF i WHO. Na osnovu rezultata ovih studija može se reći da jedna četvrtina odrasle evropske populacije ima MS. Prevalenca varira u zavisnosti od starosne grupe analiziranih ljudi, geografske lokacije, kao i karakteristika analizirane populacije. Prevalenca MS je obično veća u onim studijama koje su koristile IDF kriterijume u odnosu na prevalencu koja je dobijena korišćenjem NCEP kriterijuma. Ova razlika je nesumnjivo posledica niže vrednosti korišćene za obim struka u cilju definisanja abdominalne gojaznosti u IDF kriterijumima. Prevalenca dobijena korišćenjem WHO kriterijuma za dijagnozu MS obično daje veće vrednosti u odnosu na NCEP ATP III.

Definicija MS

Postoji više različitih definicija MS. Najčešće korišćene u kliničkoj praksi su definicije koje su objavljene od strane AHA/NHLBI (American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute) i IDF. Definicija WHO, EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) i ACE (American College of Endocrinology) definišu glikoznu intoleranciju i IR kao najvažnije komponente MS. Nasuprot njima, IR je izostavljena kao kriterijum u definisanju MS u slučaju NCEP ATP III i IDF. ACE ne obuhvata gojaznost kao komponentu ovog sindroma, dok je centralna (abdominalna) gojaznost neophodan kriterijum za dijagnozu MS na osnovu definicije IDF. Kriterijumi IDF za dijagnozu MS dati su u tabeli 2. Pregled drugih definicija MS dat je u tabeli 5.

Tabela 2. Kriterijumi za dijagnozu MS prema IDF (2005)

Centralni tip gojaznosti (definisan kao obim struka* na osnovu etnički specifičnih vrednosti)	
Plus dva od dole navedena 4 kriterijuma	
Povišena vrednost triglicerida	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) Ili prethodno lečenje hipertrigliceridemije
Snižena vrednost HDL-holesterola	< 40 mg/dl (1.03 mmol/l) muškarci < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) žene
Povišena vrednost krvnog pritiska	Sistolni pritisak > 130 ili dijastolni > 85 mmHg Ili prethodno lečenje hipertenzije
Povišena vrednost glikemije našte (FPG)	FPG ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) Ili prethodno dijagnostikovani T2DM FPG > 100 mg/dl, OGTT se preporučuje ali nije neophodan za definisanje MS

*Ako je indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m², obim struka nije neophodan

Centralna (abdominalna) gojaznost, koja se procenjuje na osnovu vrednosti obima struka, u okviru definicije IDF, predstavlja najznačajniju komponentu ovog sindroma, koja je nezavisno povezana sa ostalim komponentama sindroma, uključujući i IR. IR, koju nije jedno-stavno uvek odrediti u svakodnevnoj kliničkoj praksi, nije neophodna za dijagnozu MS, na osnovu ove definicije. Centralna gojaznost izražena kao vrednost obima struka je zavisna od pola i rasne pripadnosti (tabela 3).

Tabela 3. Etnički specifične vrednosti obima struka

Kontinenti i Regioni		Obim struka
Evropa	Muškarci	≥ 94 cm
	Žene	≥ 80 cm
Južna Azija	Muškarci	≥ 90 cm
	Žene	≥ 80 cm
Japan	Muškarci	≥ 90 cm
	Žene	≥ 80 cm
Kina	Muškarci	≥ 90 cm
	Žene	≥ 80 cm
Južna i Centralna Amerika	Koriste se kriterijumi Južne Azije dok ne budu dostupni specifičniji podaci	
Sub-Saharska Afrika	Koriste se evropski podaci dok ne budu dostupni specifičniji podaci	
Istočni Mediteran i Srednji Istok	Koriste se evropski podaci dok ne budu dostupni specifičniji podaci	

Aterogena dislipidemija se odnosi na kombinaciju povišenih vrednosti triglicerida (TG), sniženu vrednost HDL uz povišene vrednosti apolipoproteina B (ApoB), partikula male gustine LDL i HDL, pri čemu su sve ove komponente nezavisno aterogene i prisutne kod ljudi sa T2DM i MS. Snižena vrednost HDL-holesterola i povišena vrednost TG se često sreću kod osoba sa IR, sa ili bez T2DM, i predstavljaju faktore rizika za razvoj koronarne bolesti.

Dodatni metabolički parametri povezani sa MS

Na osnovu IDF konsenzusa ističu se i drugi parametri koji su u vezi sa MS koje treba uzeti u obzir prilikom naučno-istraživačkog rada u cilju ispitivanja povezanosti MS i rizika od nastanka CVD i /ili T2DM (tabela 4). Upotreba ovih dodatnih parametara bi u budućnosti trebalo da omogući bolje sagledavanje i definisanje MS.

Tabela 4. Određivanje drugih parametara povezanih sa MS

Poremećaj distribucije masnog tkiva	Distribucija masnog tkiva DEXA Centralna distribucija masnog tkiva CT/MRI Biomarkeri masnog tkiva: leptin i adiponektin Masno tkivo jetre (MRS)
Aterogena dislipidemija	Apo B (ili non-HDL-holesterol) Male LDL partikule
Poremećaj glikoregulacije	OGTT Insulin našte/proinsulin HOMA-IR
IR	IR Bergman Minimal Model Povišen nivo slobodnih masnih kiselina M index Klamp
Vaskularna disfunkcija	Merenje endotelijalne disfunkcije Mikroalbuminurija
Proinflamatorno stanje	Povišen nivo CRP-a Povišen nivo inflamatornih citokina (TNF-alpha, IL-6) Smanjenje nivoa adiponektina
Protrombotičko stanje	Fibrinolitički faktori (PAI-1) Faktori zgrušavanja (fibrinogen)
Hormonski status	Hipofizna-adrenalna osovina

Tabela 5. Pregled drugih kriterijuma za dijagnozu MS

WHO *	EGIR	NCEP ATP III	AACE	AHA/NHLBI
IGT, IFG, T2DM ili smanjena insulinska senzitivnost* plus dva kriterijuma	Plazma insulin > 75 percentila plus dva kriterijuma	Nijedan. Ali bilo koji od 3 faktora od ponuđenih 5	IGT ili IFG. Plus bilo koji od ponuđenih na osnovu kliničke procene	Nijedan. Ali bilo koji od 3 faktora od ponuđenih 5
Odnos struk/kuk Muškarci ≥ 0.9 Žene ≥ 0.85 i/ili ITM ≥ 30 kg/m ²	Obim struka Muškarci ≥ 94 cm Žene ≥ 80 cm	Obim struka Muškarci ≥ 102 cm Žene ≥ 88 cm	ITM ≥ 25 kg/m ²	Obim struka Muškarci ≥ 102 cm Žene ≥ 88 cm
TG ≥ 150 mg/dl i/ ili HDL-C: Muškarci < 35 mg/dl Žene < 39 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl i/ ili HDL-C < 39 mg/dl kod žena ili muškaraca	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C: Muškarci ≤ 40 mg/dl Žene ≤ 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C: Muškarci < 40 mg/dl Žene < 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl HDL-C: Muškarci ≤ 40 mg/dl Žene ≤ 50 mg/dl
$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	Sistolni 130 mmHg ili dijastolni ≥ 85 mmHg
IGT, IFG ili T2DM	IGT ili IFG	> 110 mg/dl	IGT ili IFG	≥ 100 mg/dl
mikroalbuminurija			Druge karakteristike IR	

*WHO: World Health Organisation, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programe-Adult, AACE: American Association of Clinical Endocrinology, AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, IR: insulinska rezistencija, IGT: impaired glucose tolerance (oštećena glikozna tolerancija), IFG: impaired fasting glucose (oštećena glikozna tolerancija našte), WHR: waist-hip ratio (odnos struk/kuk), WC: waist circumference (obim struka), TG: trigliceridi, * Insulinska senzitivnost merena u toku hiperinsulinemiskog euglikemijskog klampa • Neki muškarci mogu da imaju više metaboličkih faktora rizika kada je obim struka granično povišen npr. 94–102 cm. Takvi pacijenti obično imaju značajan genetski faktor u razvoju IR. • Pozitivna porodična anamneza T2DM, policistični ovarijalni sindrom, manjak fizičke aktivnosti, starenje i etnička pripadnost grupi kod koje se češće javlja T2DM.

METABOLIČKI SINDROM KOD DECE

Učestalost gojaznosti kod dece (ITM > 95th) se gotovo utrostručila u proteklih 25 godina, sa prevalencom od 16% za devojčice i 18% za dečake. Ukoliko se uzmu u obzir i deca koja imaju povećani rizik za prekomernu telesnu težinu, prevalenca je značajno viša i iznosi 32% za devojčice i 35% za dečake. Sa porastom stope gojaznosti, povećao se broj dece sa metaboličkim poremećajima koji su ranije bili opisivani samo u adultoj populaciji. Danas je jasno da su ove metaboličke komplikacije povezane sa inflamacijom i IR koje su u vezi sa gojaznošću. Mada, IR može da perzistira godinama bez kliničkih manifestacija bolesti, progresija u T2DM u pedijatrijskoj populaciji je danas mnogo češća i ovaj tip dijabetesa postaje sve značajniji u nekim etničkim grupama. Podjednak značaj imaju i druge komplikacije IR, kao što su dislipidemija i arterijska hipertenzija, koje su takođe povezane sa prevremenim nastankom kardiovaskularnih oboljenja. Prepoznavanje i lečenje metaboličkih poremećaja kod gojazne dece nije samo značajno za trenutno zdravlje dece, već ima mnogo veći značaj u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja u kasnijoj životnoj dobi.

Uslovi tokom intrauterinog života, kao i period ranog detinjstva, značajno utiču na razvoj gojaznosti, poremećaj glikoregulacije, odnosno nastanak MS u periodu adolescencije odnosno odraslom životnom dobu. Urbanizacija, neadekvatna ishrana i nedostatak fizičke aktivnosti predstavljaju najvažnije faktore koji doprinose nastanku navedenih poremećaja.

U poslednjih nekoliko godina sve više se govori o značaju MS kod dece. Najveći broj problema za sada je u vezi sa definisanjem MS kod dece, odnosno da li je moguće primeniti postojeće definicije MS u dečijoj populaciji i koja bi od postojećih definicija MS bila najprikladnija. U poslednjih deset godina, većina studija koja se bavila MS kod dece koristila je definicije MS za odraslu populaciju ali uz promenu graničnih vrednosti parametara kod dece u odnosu na odrasle. U većini slučajeva korišćena je metodologija percentila.

Prva definicija MS kod dece publikovana je 2003. godine. Do ove definicije se došlo analizom podataka kod adolescenata u uzrastu od 12. do 19. godine, korišćenjem modifikovanih kriterijuma, na osnovu definicije MS kod odraslih od strane NCEP/ATP III. Ove preporuke su obuhvatale vrednost obima struka većeg od 90. percentila, povišene vrednosti krvnog pritiska na osnovu kriterijuma NBPEP (National Blood Pressure Education Program), povišene vrednosti lipida na osnovu kriterijuma NCEP za decu i povišenu vrednost glikemije iznad normalnih vrednosti za odrasle. Prevalenca MS kod dece dobijena korišćenjem ove definicije u uzrastu od 12. do 19. godine je iznosila 4.2%.

Druga definicija MS je veoma slična prvoj, ali je koristila niže vrednosti za obim struka i lipidni profil. Iz tih razloga prevalenca MS je bila viša u ovom slučaju (kada su obuhvaćeni pacijenti sa ITM većim od 85. percentila, prevalenca MS je iznosila 31%).

Treća definicija MS kod dece koristila je ITM kao osnovni kriterijum, zbog manjih varijacija ovog parametra među etničkim grupama, što nije slučaj kod vrednosti obima struka koja više zavisi od etničke pripadnosti. Prevalenca MS kod umereno gojazne dece iznosila je 38.7%, a kod teško gojaznih 49.7%.

IDF je predložio da se dijagnoza MS ne primenjuje za decu mlađu od deset godina, dok se za decu u uzrastu od 10 do 16 godina predlaže korišćenje definicije MS za odrasle. Jedina razlika kod primene definicije MS za odrasle na dečiju populaciju odnosi se na upotrebu percentila umesto apsolutnih vrednosti. Iz tih razloga, IDF definiše MS kod dece, uzrasta od 10 do 16 godina, ukoliko je obim struka $\geq 90^{\text{th}}$ umesto upotrebe apsolutne vrednosti od 90 cm uz prisustvo druga dva kriterijuma za MS: trigliceridi ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, glukoza ≥ 100 mg/dl, sistolni krvni pritisak ≥ 130 mmHg odnosno dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg.

Tabela 6. Kriterijumi IDF za dijagnozu MS kod dece i adolescenata

Kriterijumi/komponente starost			
6 do 10 godina 10 do 16 godina > 16 godina			
Definicija gojaznosti	OS $\geq 90^{\text{th}}$	OS $\geq 90^{\text{th}}$	OS $\geq 90^{\text{cm}}$ (deč.) ≥ 80 cm (dev.)
Glikemija	bez tačke preseka za MS	FPG ≥ 100 mg/dl	FPG ≥ 100 mg/dl
Trigliceridi	bez tačke preseka za MS	Tg ≥ 150 mg/dl	Tg ≥ 150 mg/dl
HDL	bez tačke preseka za MS	HDL ≤ 40 mg/dl	HDL ≤ 40 mg/dl deč. ≤ 50 mg/dl dev.
Sistolni pritisak	bez tačke preseka za MS	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg
Dijastolni pritisak	bez tačke preseka za MS	≥ 85 mmHg	≥ 85 mmHg

OS-obim struka, Tg-trigliceridi

Kao što se vidi iz prikazane tabele, ne postoje jasno definisani kriterijumi za dijagnozu MS kod dece mlađe od 6 godina. Glavni razlog odsustva kriterijuma za dijagnozu MS za ovu starosnu grupu je nedovoljan broj podataka. Takođe, analizom ove tabele može se zaključiti da su percentili korišćeni samo u slučaju definisanja obima struka, dok su za ostale parametre MS korišćene apsolutne vrednosti kao i u slučaju definicije MS kod odraslih. Kod dece u uzrasnoj grupi od 6 do 10 godina nisu jasno definisane vrednosti za glikemiju, trigliceride, HDL i vrednosti krvnog pritiska. Jedini jasno definisan parametar u ovoj starosnoj grupi je obim struka koji treba da bude veći od 90. percentila. Na osnovu definicije IDF može se zaključiti da su kriterijumi za dijagnozu MS identični u starosnim grupama od 10 do 16 godina i u starosnoj grupi preko 16 godina. Jedina razlika između ove dve grupe je u tome što se kod dece starije od 16 godina razlikuju vrednosti HDL-a kod dečaka i devojčica.

Bez obzira na činjenicu da se ovakva definicija MS kod dece danas široko koristi u različitim pedijatrijskim studijama, pedijatri se susreću sa brojnim praktičnim problemima kod njene primene u praksi.

Za sada postoji nedovoljno podataka u vezi sa terapijom MS kod dece. Smatra se da je promena životnog stila, uključujući pre svega povećanje fizičke aktivnosti i promenu načina ishrane, najznačajniji način lečenja MS kod dece.

Ključne preporuke od strane IDF za buduća ispitivanja MS kod dece obuhvataju: bolje razumevanje povezanosti između količine masnog tkiva i njegove distribucije kod dece i adolescenata; ispitivanje da li rani početak rasta prediktuje nastanak gojaznosti u kasnijoj životnoj dobi odnosno nastanak MS; i inicijacija dugogodišnjih studija kod dece različite etničke pripadnosti koje bi trebalo da obuhvate period njihovog odrastanja i ispitaju efikasnost primene različitih mera koje se pre svega odnose na promenu životnog stila.

Rano prepoznavanje MS kod dece koje prati adekvatna terapija – pre svega promena životnog stila, su od vitalnog značaja u sprečavanju progresije MS kod dece i adolescenata. Ovakve mere bi trebalo da smanje morbiditet i mortalitet u adultnom periodu i doprinesu smanjenju nastanka T2DM i kardiovaskularnih oboljenja. Društvo bi danas trebalo da postane svesnije problema povećanja stope gojaznosti kod dece i adolescenata i preduzme sve moguće mere u cilju njenog lečenja i prevencije.

EtiopaTogeneza MS

Poremećaj insulinske senzitivnosti i/ili hiperinsulinemija su prisutni kod većine ljudi sa MS. Smatra se da je IR najznačajniji etiopatogenetski faktor za nastanak MS, odnosno za razvoj većine metaboličkih poremećaja povezanih sa ovim sindromom. Nasuprot ovoj hipotezi o ulozi IR, NHLBI/AHA je predložila još najmanje dva etiološka faktora koja pored IR imaju značajnu ulogu: *gojaznost i poremećaj funkcije masnog tkiva i konstelacija nezavisnih faktora koji utiču na razvoj specifičnih komponenti MS*, uključujući proinflamatorno stanje i nekoliko endokrinih faktora povezanih sa masnim tkivom. Treba napomenuti da je po nekim autorima IR značajnija za razvoj MS nego gojaznost. Ovakav stav se vidi u definiciji MS od strane WHO, koja zahteva mnogo preciznije pokazatelje za prisustvo IR.

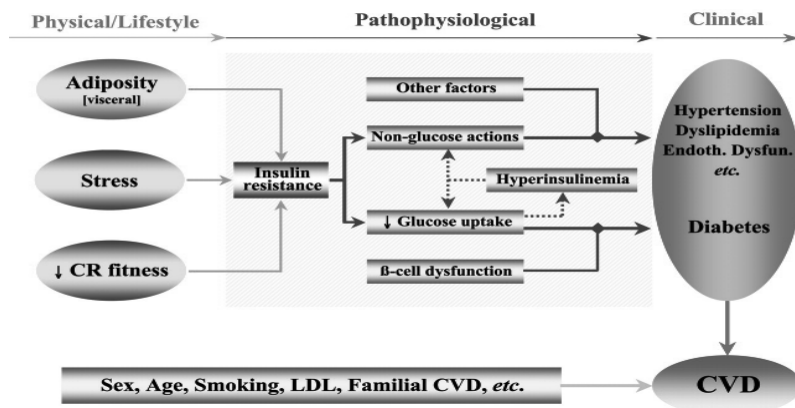
Na osnovu ovih kriterijuma zahteva se prisustvo povećane vrednosti glikemije, hiper-insulinemija ili smanjena insulinska senzitivnost merena u uslovima hiperinsulinemijskog eugli-kemijskog klampa. Za sada nije moguće dati precizan odgovor o nivou značajnosti IR, odnosno gojaznosti na razvoj MS pogotovo kada se uzme u obzir da su oni međusobno veoma usko povezani. Kod osoba koje nemaju T2DM, prevalenca MS i broj faktora koji se grupišu u okvi-ru ovog sindroma rastu u funkciji povećanja vrednosti FPG, dok insulinska senzitivnost opada sa povećanjem broja

ovih faktora. Rezultati ovih studija ukazuju da je većina osoba sa MS insulin rezistentna, ali postoje i studije koje ne potvrđuju ovu vezu između IR i MS. U studiji koja je obuhvatila nedijabetičare sa povećanom telesnom težinom, 78% ispitanika sa MS su imali IR, ali je od njih ne više od 52% sa IR zadovoljavalo kriterijume za dijagnozu MS.

Uloga gojaznosti u nastanku MS se može videti na osnovu korelacije između porasta pre-valence MS i gojaznosti u SAD i drugim zemljama. Ali treba napomenuti da samo trećina ljudi koji su gojazni zadovoljava kriterijume za prisustvo MS. Ova činjenica ukazuje na to da i drugi faktori, kao što je genetsko nasleđe, imaju značajnu ulogu u nastanku MS.

Moguća uloga IR, kao i drugih faktora u etiopatogenezi MS prikazana je shematski i objašnjena od strane Ferraninia (slika 1). Kao što je prikazano na ovoj shemi, IR ima centralno mesto u etiopatogenezi MS i ona predstavlja efektivni transduktor spoljašnjih uticaja, kao što su gojaznost (naročito visceralni tip), stres i kardiorespiratorna aktivnost. S druge strane, pod uticajem navedenih faktora, insulin ostvaruje značajne efekte na metabolizam glikoze, lipida, kontrolu krvnog pritiska i vaskularnu aktivnost (neglukozna aktivnost insulina). Ono što je značajno istaći je da IR per se nije dovoljna da poremeti glikozni metabolizam, jer je za to potrebna i β -ćelijska disfunkcija, a to isto važi i za uticaj IR na metabolizam lipida, vrednosti krvnog pritiska i vaskularnu funkciju. Svaki od ovih homeostatskih sistema je pod multifaktorijskim uticajem i potreban je poremećaj na jednom ili više nivoa da bi dati homeostatski sistem ostao bez kontrole.

Domains of the Syndrome



Povezanost MS sa blagim stepenom inflamacije je do sada dokumentovana u više navra-ta, međutim, još uvek nije dovoljno jasno u kojoj meri je hronična inflamacija posledica odnos-no uzrok MS. CRP, TNF- α , fibrinogen i IL-6 su povezani sa MS, ali

postoje i podaci koji pokazuju da povišen nivo CRP-a jeste dobar prediktor razvoja MS, mada se ovo opažanje od-nosi pre svega na ženski pol.

Prekomerna ishrana, fizička neaktivnost i proces starenja su povezani sa povećanjem količine masnog tkiva i nivoa citokina, što favorizuje razvoj IR, MS i T2DM. Porast količine masnog tkiva doprinosi razvoju IR preko metaboličkih i hormonskih mehanizama.

Jedan od najznačajnijih faktora u razvoju IR je povećanje nivoa cirkulišućih slobodnih masnih kiselina (FFA). Fluks FFA raste u funkciji povećanja količine masnog tkiva. FFA u plaz-mi, najvećim delom, nastaju iz triglicerida deponovanih u masnom tkivu delovanjem hormonski senzitivne lipaze. Masne kiseline, takođe, nastaju i procesom lipolize iz trigliceridima bogatih lipoproteina delovanjem lipo-proteinske lipaze. Insulin je podjednako bitan faktor u procesu kontrole antilipolize, kao i stimulacije lipoproteinske lipaze. Najvažniji mehanizam delovanja insulina je inhibicija procesa lipolize u masnom tkivu. Porast IR dovodi do intenziviranja pro-cesa lipolize iz triglicerida u masnom tkivu, što povećava nivo FFA i samim tim dodatno doprinosi inhibiciji antilipolitičkog efekta insulina, uzrokujući lipolizu. U jetri, FFA stimuliše glukoneogenezu, sintezu triglicerida i VLDL, favorizujući na taj način sniženje nivoa HDL i povećanje nivoa LDL. U mišićima, FFA inhibira insulin-posredovano preuzimanje glikoze, smanjuje stvaranje glikogena i povećava nivo intramiocelularnih lipida. Akumulacija FFA u pankreasnim ostrvcima doprinosi nastanku poremećaja insulinske sekrecije, što dovodi do nastanka glikozne intolerancije. Pored ovih metaboličkih efekata, adipociti mogu da utiču na insulinsku senzi-tivnost posredstvom oslobađanja različitih peptida. Adipociti i monociti, poreklom iz makrofaga koji se nalaze u masnom tkivu, dovode do proizvodnje proinflamatornih cito-kina kao što su IL-6, rezistin i TNF- α . U humanom subkutanom masnom tkivu postoji snažna pozitivna veza između genske ekspresije CD68 (marker makrofaga) i TNF- α produkcije i IL-6. Takođe, uočena je značajna inverzna korelacija između CD68 mRNA i insulinske senzitiv-nosti.

Kod ljudi, TNF- α se ne oslobađa u cirkulaciju, ali deluje na lokalnom nivou inhibirajući insulinsku signalizaciju. Humane masne ćelije, za razliku od mišijih, ne proizvode rezistin, hormon koji je povezan sa IR u gojaznosti. Iz tih razloga rezistin, verovatno, ne utiče na insulin-sku senzitivnost kod ljudi. IL-6 i adipokini, kao što su leptin i adiponektin, se oslobađaju u cirkulaciju. Povišen nivo IL-6 je značajno povezan sa IR. Makrofagi i adipociti produkuju IL-6 koji stimuliše hepatičnu sintezu CRP-a, serumskog amiloida A, fibrinogena i PAI-1. Takođe, IL-6 stimuliše hepatičnu produkciju glukoze, sintezu VLDL u jetri i povećava IR na nivou mišića. Mada je leptin pre svega hormon sitosti, pokazano je da on takođe ima proinflamatorni i trom-bocitno proagregacioni efekat. Adiponektin ima antiinflamatorni efekat i povećava insulinsku senzitivnost. Koncentracija adiponektina u plazmi je niža kod osoba sa MS. Adiponektin povećava insulinsku senzitivnost, transport glikoze u mišiće, kao

i oksidaciju masnih kiselina a smanjuje hepatičnu glikoznu produkciju i nivo intracelularnih triglicerida.

Prema tome, IR nije samo povezana sa inflamacijom, već aktivacija inflamatornog procesa može da utiče na razvoj IR odnosno MS.

MS sa svojim karakteristikama (IR, T2DM, dislipidemija, hipertenzija, udruženi sa abdo-minalnim tipom gojaznosti) veoma podseća na Cushingov sindrom. Međutim, kod obične go-jaznosti nivo kortizola u plazmi je u granicama normale. Enzim 11 beta-hidroksisteroid dehidro-genasa tip 1 (11β -HSD1) u zrelim adipocitima i hepatocitima, konvertuje neaktivne cirkulišuće 11-keto steroide u aktivne glukokortikoide, pojačavajući lokalni glukokortikoidni efekat. 11β -HSD1 je povišen u masnom tkivu kod gojaznih ljudi i eksperimentalnih miševa. Transgenetski miševi kod kojih postoji pojačana ekspresija 11β -HSD1 u masnom tkivu razvijaju MS. Nasup-rot njima, miševi koji nemaju 11β -HSD1 ekspresiju su rezistentniji na metaboličke posledice stresa i visokokaloričnu ishranu. Deficit 11β -HSD1 u masnom tkivu ima protektivni efekat u smislu razvoja metaboličkog fenotipa, što u budućnosti može da bude i meta za terapijske inter-vencije, jer bi sniženje nivoa ovog enzima moglo imati povoljan efekat u terapiji MS.

KLINIČKI ZNAČAJ MS

MS se može definisati na različite načine, ali centralni tip gojaznosti, dislipidemija, pore-mećaj glikozne tolerancije i hipertenzija predstavljaju njegove glavne karakteristike. Ovi kri-terijumi su konzistentni sa podacima dobijenim na osnovu INTERHEART studije, koja je pokazala da se dislipidemija, hipertenzija, abdominalna gojaznost i dijabetes nalaze među devet najznačajnijih faktora rizika koji zajedno čine 90% populacionog rizika za nastanak infarkta miokarda.

Masno tkivo ima važnu ulogu u patogenezi MS, promovišući inflamaciju, hipertenziju i dislipidemiju, koji zajedno doprinose razvoju T2DM, aterosklerozi i trombozi. Abdominalno masno tkivo je glavni izvor FFA, za koje je pokazano da imaju proaritmijski efekat. Produženo oslobađanje FFA je povezano sa razvojem T2DM, s obzirom na to da je pokazano da one promovišu IR i da su povezane sa razvojem poremećaja funkcije beta-ćelija pankreasa. Abdominalna gojaznost jeste važan prediktor lošeg kliničkog ishoda, kao što je iznenadna smrt. U Pariskoj Prospektivnoj Studiji I, koja je obuhvatila 7079 asimptomatskih muškaraca, starosti od 43 do 52 godine, koji nisu imali ishemijsku bolest srca na početku, pokazano je da što je bio veći sagi-talni abdominalni dijametar (mera abdominalne gojaznosti), to je bio veći rizik od iznenadne smrti. Ova povezanost je bila nezavisna od ITM i poznatih KV faktora rizika.

Postoji dosta radova koji pokazuju da MS povećava rizik nastanka KV i drugih uzroka smrti. U Botnia studiji, koja je obuhvatila 4483 osobe sa normalnom glikoznom tolerancijom, oštećenom tolerancijom na glikozu ili T2DM, koji su praćeni u proseku

6.9 godina, prisustvo MS je utrostručilo rizik za nastanak koronarne bolesti i šloga. Takođe, treba napomenuti i populacionu prospektivnu kohortnu studiju koja je obuhvatila 1209 Finaca, starosti 42–60 godina, bez KV oboljenja i T2DM na početku studije, koja je pokazala da prisustvo MS povećava rizik za nastanak koronarne bolesti više od četiri puta, kao i da prisustvo MS udvostručuje nastanak ostalih uzroka smrti. Osobe koje su imale više faktora rizika za MS bile su izložene i većem riziku. Ovakva povezanost je bila evidentna i u Japanskoj studiji, koja je obuhvatila 808 osoba bez hipertenzije, dislipidemije ili T2DM na početku studije. Ova studija je pokazala da muškarci sa najmanje tri karakteristike MS imaju dva puta veću incidencu nastanka koronarne bolesti. U SAD, San Antonio Heart Studija je pokazala da istovremeno prisustvo dijabetesa i MS povećava KV rizik, naročito kod žena.

Povećan rizik od nastanka KV oboljenja u MS je povezan sa više faktora rizika, ali dislipidemija ima verovatno najznačajniju ulogu. MS i T2DM su povezani sa dislipidemijom koja se karakteriše povišenim nivoom triglicerida i LDL, i sniženim nivoom HDL-holesterola. Nivo LDL-holesterola je uglavnom u granicama normale. Ovakav profil lipida se često označava kao aterogeni dislipidemijski fenotip. Analizom podataka, dobijenih iz Engleske prospektivne studije o dijabetesu (UKPDS), pokazano je da je poremećaj lipida najznačajniji faktor rizika za razvoj koronarne bolesti u T2DM, naročito kod žena. Snižen nivo HDL-holesterola (< 1.04 mmol/l) i povišen nivo triglicerida (> 1.7 mmol/l), su jasni markeri povećanog KV rizika, što je jasno naznačeno u sadašnjim terapijskim vodičima. Podaci dobijeni iz kardiovaskularne studije iz Kvebeka takođe pokazuju da je povećan nivo LDL-holesterola povezan sa povećanim rizikom od nastanka ishemijske bolesti srca. Povećan nivo LDL-a povezan je i sa nastankom T2DM, *per se*.

PREPORUKE ZA LEČENJE MS

Kada se postavi dijagnoza MS, lečenje mora biti agresivno i bez kompromisa u cilju smanjenja rizika od nastanka KV komplikacija i T2DM. Svi pacijenti sa ovim sindromom bi trebalo da prođu kompletnu procenu prisustva KV rizika, uključujući pušački status.

PRIMARNA PREVENCIJA

IDF preporučuje kao primarnu meru u lečenju MS promenu životnog stila.

Zdrav način života podrazumeva:

- Umerenu kalorijsku restrikciju (u cilju smanjenja telesne težine od 5 do 10% u toku prve godine),
- Umereno povećanje fizičke aktivnosti, i
- Promenu u načinu ishrane (3)

Većina terapijskih vodiča u vezi sa terapijom individualnih komponenti MS ističe da je promena životnog stila, naročito gubitak u telesnoj težini i fizička aktivnost, prva terapijska opcija koju treba primeniti kod ljudi sa MS. Ekstremne dijetе su retko efikasne kao dugoročan vid terapije, pa se iz tog razloga ne savetuju. Blaža odnosno srednja kalorijska restrikcija (500–1000 cal/dan) je mnogo efikasnija u smislu održavanja adekvatne telesne težine. Realni cilj je smanjenje telesne težine od 5 do 10% u periodu od 6 do 12 meseci. Održavanje adekvatne telesne težine se u narednom periodu najbolje postiže redovnom fizičkom aktivnošću. Današnji vodiči preporučuju svakodnevnu umerenu fizičku aktivnost u trajanju od minimum 30 minuta. Prestanak pušenja je obavezan. Promena životnog stila se, nažalost, često zanemaruje u svakodnevnoj kliničkoj praksi bez obzira na dokazanu efikasnost u redukciji metaboličkih faktora rizika.

Rezultati Finske i Američke studije o prevenciji dijabetesa su pokazali značajan klinički

benefit u vezi sa malim gubitkom telesne težine (kao i u povećanju fizičke aktivnosti) u cilju prevencije (ili bar odlaganja za nekoliko godina) razvoja T2DM među osobama sa visokim rizi-om koje su imale glikoznu intoleranciju i koje su bile gojazne.

SEKUNDARNA PREVENCIJA

Kod osoba kod kojih promena životnog stila nije bila dovoljna u terapiji MS, a koji se smatraju visoko rizičnom populacijom za razvoj KV komplikacija, neophodno je primeniti medikamentoznu terapiju u cilju lečenja MS. Danas postoji velika potreba za primenom terapije koja bi pre svega uticala na etiopatogenetski mehanizam MS i na taj način dovela do normalizacije svih faktora rizika, a samim tim i do prevencije nastanka metaboličkih i KV komplikacija. Za sada, etiopatogeneza MS nije dovoljno jasna, pa se zato ovakav vid specifične farmakološke terapije još uvek ne može primeniti.

Terapija MS se danas bazira na individualnom lečenju svake komponente MS sa ciljem da normalizacija svake komponente *per se* utiče na smanjenje rizika za razvoj KV komplikacija i dijabetesa.

PREPORUKE IDF ZA LEČENJE INDIVIDUALNIH KOMONENTI MS

Aterogena dislipidemija

Primarni ciljevi terapije:

- smanjiti nivo vrednosti triglicerida (kao i nivo ApoB i non-HDL-holesterola),
- povećati nivo vrednosti HDL-holesterola,
- sniziti nivo LDL-holesterola (povišen nivo LDL-holesterola predstavlja visok rizik u MS).

Terapijske opcije

Fibrati (PPAR-alpha agonisti) dovode do poboljšanja svih komponenti aterogene dislipidemije i utiču na smanjenje rizika za razvoj KV komplikacija kod ljudi sa MS. VA-HIT studija (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) je pokazala da povećanje nivoa HDL-holesterola primenom fibrata kod pacijenata sa koronarnom bolešću i sniženim vrednostima HDL i LDL značajno smanjuje incidencu glavnog koronarnog događaja.

Statini u cilju sniženja nivoa svih lipoproteina koji sadrže ApoB i postizanje ATP III ciljeva za LDL- i non-HDL-holesterol. Nekoliko kliničkih studija je potvrdilo klinički značaj terapije statinima. Primena statina smanjuje značajno rizik od nastanka KV komplikacija kod visokorizičnih pacijenata sa MS.

Postoji više statina koji su dostupni u terapiji hiperlipidemije. Pravastatin je jedini statin za koga je pokazano da ima protektivnu ulogu u razvoju dijabetesa. WOSCPOS studija (West of Scotland Coronary Prevention Study) je pokazala da pravastatin smanjuje relativni rizik za nastanak T2DM za 30% kod muškaraca sa blagom hiperholesterolemijom i bez infarkta miokarda. Nedavno je još jedna klinička studija pokazala da terapija pravastatinom poboljšava insulinsku senzitivnost kod žena sa MS i oštećenom glikoznom tolerancijom. Rezultati ovih studija ukazuju da bi pravastatin mogao da bude lek izbora u terapiji hiperholesterolemije kod pacijenata sa MS. On poboljšava insulinsku senzitivnost i posledično sprečava nastanak T2DM.

Fibrati u kombinaciji sa statinima (postoji veća mogućnost za razvoj neželjenih efekata ovih lekova). Nedavne studije su pokazale da fenofibrat u kombinaciji sa statinima izaziva ređe pojavu miopatije u odnosu na primenu kombinacije gemfibrozila i statina. Kombinacija statina sa malom dozom nikotinske kiseline je alternativni režim terapije kombinaciji statina i fibrata. Kod pacijenata sa T2DM, primena nikotinske kiseline može uticati na pogoršanje glikoregulacije, ali je pokazano da njena primena u malim dozama uglavnom ne uzrokuje značajno pogoršanje glikoregulacije.

Arterijska hipertenzija

- Arterijska hipertenzija (krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg) se leči na osnovu preporuka JNC 7, odnosno na osnovu preporuka ESH.
- Kod pacijenata sa dijagnostikovanim dijabetesom, antihipertenzivna terapija se započinje pri vrednostima krvnog pritiska $\geq 130/80$ mmHg.

Terapijske opcije

Terapija arterijske hipertenzije kod osoba sa MS podrazumeva promenu životnog stila, dijetu i fizičku aktivnost, što dovodi do redukcije telesne težine i poboljšanja mišićnog protoka krvi. Cilj terapije je postizanje i održavanje vrednosti krvnog pritiska nižim od 130/80 mmHg. Istovremeno sa promenom životnog stila započinje se i sa

medikamentoznom terapijom. U terapiji hipertenzije, kod osoba sa MS, savetuju se antihipertenzivi koji utiču na smanjenje IR i posledično deluju pozitivno na lipidni profil i glikoregulaciju. Iz tih razloga ACE inhibitori i blokatori AT₁ angiotenzinskih receptora ili kalcijumski antagonisti imaju prednosti u odnosu na primenu diuretika i β -blokera. Efekat antihipertenzivnog leka na druge komponente MS je važan moment u cilju što efikasnije terapije arterijske hipertenzije kod osoba sa MS. Promene u lipidnom statusu i IR za vreme primene diuretika i β -blokera su opisane kao odgovorne za nižu redukciju KV komplikacija nego što je bilo očekivano. Najčešća metabolička promena koja se zapaža tokom primene antihipertenzivne terapije je promena IR, koja nastaje kao posledica različitih mehanizama uključujući redukciju mišićnog mikrocirkulatornog protoka i poremećaja u intracelularnom glikoznom metabolizmu. Smanjenje mišićnog mikrocirkulatornog protoka je posledica delovanja β -blokera zbog odsustva delovanja na α receptore. Primena β -blokera u kombinaciji sa α -blokerima, kao što je carvediol, pokazala je neutralni efekat na metabolizam glikoze i povoljniji efekat na lipidni profil. Intracelularni metabolizam glikoze se pogoršava sa smanjenjem insulinske sekrecije. Ovo može biti direktno posledica β blokade, zbog smanjenog odgovora pankreasnih β ćelija odnosno hipokalemije zbog primene tiazidnih diuretika.

ACE inhibitori i blokatori AT₁ angiotenzinskih receptora su antihipertenzivni lekovi za koje su neke kliničke studije (ali ne sve) pokazale prednosti u odnosu na druge antihipertenzive u terapiji arterijske hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom. Smanjenje učestalosti novo-otkrivenog T2DM je pokazano za vreme terapije ACE inhibitorima i blokatorima AT₁ angiotenzinskih receptora, kao i kalcijumskim antagonistima u poređenju sa primenom diuretika i β -blokera. Za sada, većina kliničkih studija ukazuje da je smanjenje KV rizika u toku antihipertenzivne terapije rezultat sniženja krvnog pritiska *per se*, a ne posledica nekog specifičnog dejstva pojedinih grupa antihipertenziva. Za sada ne postoje specifični antihipertenzivni lekovi za koje se može reći da su efikasniji u terapiji arterijske hipertenzije kod pacijenata sa MS.

Renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) ima ključnu ulogu u patofiziologiji brojnih KV oboljenja, kao što su infarkt miokarda, šlog i kongestivna srčana insuficijencija. Ovaj humoralni sistem, koji ima važnu ulogu u razvoju i progresiji hipertenzijom izazvanih oštećenja organa, predstavlja veoma bitnu metu farmakološke intervencije. Do pre nekoliko godina terapijski pristup je bio pre svega usmeren na proces transformacije Angiotenzina I u Angiotenzin II, tj. na upotrebu ACE inhibitora. Angiotenzin II receptorski antagonisti danas omogućavaju selektivnu blokadu AT₁ receptora, omogućavajući cirkulišućem Angiotenzinu II da deluje na tip 2 receptore, što omogućava dodatni protektivni efekat na organe. Telmisartan pripada 5. generaciji blokatora angiotenzinskih receptora koja je danas dostupna kliničarima. Pored njega treba pomenuti i druge sartane koji se danas koriste, kao što su losartan, kandesar-

tan, valsartan, eprosartan i olmesartan. Jedna doza telmisartana omogućava kontrolu krvnog pritiska tokom 24 sata, pri čemu je naročito izražen njegov protektivni efekat na jutarnje skokove krvnog pritiska. Na ovom mestu je najznačajnije napomenuti pozitivan efekat telmisartana na metabolički profil, zbog čega bi se ovaj lek mogao izdvojiti kada je u pitanju terapija hipertenzije kod pacijenata sa MS. I na kraju, telmisartan ima kardioprotektivni efekat odnosno sprečava srčano, vaskularno i renalno oštećenje povezano s arterijskom hipertenzijom.

Antihipertenzivi kao što su kalcijumski antagonistini i simpatikolitički lekovi sa centralnim efektom (reserpin, α -methyl-dopa, moxonidin) su pokazali neutralni metabolički efekat. Periferni α -bloker, dazosozin, poboljšava lipidni profil smanjujući IR i na taj način povećava nivo HDL-a i smanjuje nivo triglicerida.

Finalno pitanje odnosi se na konačni efekat u slučaju interakcije odnosno kombinovanja dva različita antihipertenziva sa sporednim suprotnim efektima. Ovo je slučaj kombinovane terapije sa diureticima. Istovremena primena tiazidnih diuretika sa ACE inhibitorima ili blokatorima AT₁ angiotenzinskih receptora ublažuje hipokalemiju i na taj način ne utiče značajno na promenu lipidnog i glikoznog profila. Da li ove kombinacije utiču na smanjenje benefita u vezi sa KV rizikom ostaje još uvek nejasno. Jedna od skorašnjih publikacija ističe da monoterapija valsartanom, između ostalog, smanjuje nivo visokosenzitivnog CRP-a. Kombinacija valsartana i tiazidnih diuretika, bez obzira na značajno smanjenje vrednosti krvnog pritiska nije imala efekat na smanjenje visokosenzitivnog CRP-a.

U tabeli 6 date su preporuke ESH za lečenje arterijske hipertenzije u sklopu MS.

Tabela 6. ESH preporuke za lečenje hipertenzije i MS

Komponente MS	Cut-point	cilj	Preporuka	primedba
Povišen krvni pritisak	130/80 mmHg	<130/80 mmHg	– nefarmakološka terapija Antihipertenzivna th: – prva linija: ACE ili ARB – druga linija: CCB ili β -blokeri sa vazodilatatornom aktivnošću	– Tiazidne diuretike treba izbegavati kao monotreapiju ili u visokim dozama – β blokere treba izbegavati ako ne postoje druge indikacije
Dislipidemija	Trigliceridi >150 mg/dl (1.7 mmol/l) HDL <40 mg/dl (1.03 mmol/l) muškarci ili <50 mg/dl (1.29 mmol/l) žene	LDL <75 mg/dl	– nefarmakološka terapija – statini sami ili sa ezetimibe – kombinacija fibrata i statina	U kombinaciji sa statinima ne koristiti gemfibrozil

Komponente MS	Cut-point	cilj	Preporuka	primedba
IFG	>110 mg/dl	<100 mg/dl	– nefarmakološka terapija – prva linija: tiazolidinedioni – druga linija: metformin	– OGTT treba primeniti kod osoba sa jutarnjom glikemijom >100 mg/dl
perkoagulabilnost	Kod osoba sa visokim rizikom ili kreatininom >1.4 mg/dl	Smanjiti trombocitnu agregaciju	Acetil-salicilna kiselina	Izbegavati dok krvni pritisak nije pod kontrolom

ESH: European Society of Hypertension, ACE: angiotensin-converting-enzyme, ARB: blokatori AT₁ angiotenzinskih receptora, CCB: kalcijumski antagonisti

INSULINSKA REZISTENCIJA I HIPERGLIKEMIJA

Postoji sve više interesovanja za lekove koji smanjuju IR i na taj način utiču na odlaga-nje razvoja T2DM i smanjenja rizika od nastanka KV komplikacija kod bolesnika sa MS. DPP (Diabetes Prevention Program) je pokazao da terapija metforminom kod osoba sa pred-dijabete-som sprečava ili odlaže nastanak dijabetesa, a nedavne studije sa tiazolidinedionima su takođe pokazale efikasnost ovih lekova u prevenciji T2DM kod osoba sa oštećenom glikoznom tolerancijom i IR. Akarboza i orlistat takođe mogu da utiču na odlaganje nastanka T2DM kod ljudi sa oštećenom glikoznom tolerancijom. Za sada, ne postoji dovoljno podataka koji pokazuju da tiazolidinedioni smanjuju rizik od nastanka KV komplikacija kod bolesnika sa MS, oštećenom tolerancijom na glikozu ili dijabetesom. Metformin i tiazolidinedioni poboljšavaju insulinsku senzitivnost ali imaju suprotan efekat na telesnu težinu. Metformin utiče na smanjenje telesne težine, dok tiazolidinedioni mogu da uzrokuju povećanje telesne težine.

Tiazolidinedioni su lekovi koji se već duže vremena koriste u terapiji T2DM. Troglitazon se više ne koristi zbog dokazane hepatotoksičnosti. Tiazolidinedioni rosiglitazon (Avandia, Glaxo-SmithKline) i pioglitazon (Actos, Takeda) su dostupni za terapiju T2DM. Tiazolidinedioni su agonisti PPAR- γ receptora (peroxisome-proliferator-activated receptor γ) koji poboljšavaju glikoregulaciju povećavajući insulinsku senzitivnost na nivou perifernih tkiva. Rosiglitazon je odobren od strane FDA (U.S. Food and Drug Administration) 1999. godine za terapiju T2DM, i to kao monoterapija ili kao fiksna kombinacija sa metforminom (Avandamet, Glaxo-SmithKline) ili glimepiridom (Avandaryl, Glaxo-SmithKline). Jedinstven mehanizam delovanja ovog leka i nizak rizik od hipoglikemija doprineli su njegovoj brznoj marketinškoj

ekspanziji, ali je sigurnost primene ovog leka dovedena u pitanje 21. maja 2007. godine. Nissen i sar. su na osnovu metaanalize zaključili da je primena rosiglitazona povezana sa značajnim rizikom za nastanak infarkta miokarda, kao i da je njegova primena povezana sa rizikom od KV smrtnog ishoda koja ima granični značaj. Dva meseca kasnije, 30. jula 2007. godine, FDA je izdao saopštenje da rosiglitazon povećava kardijalni ishemički rizik. Iste godine izdata su upozorenja oko povećane predostrožnosti kod primene ovog leka kod ljudi sa srčanom insuficijencijom, kao i kod istovremene primene ovog leka i nitrata.

U toku su studije sa tiazolidinedionima i fibratima, kao i PPAR agonistima koji deluju na PPAR-alpha i gamma receptore, utičući na taj način istovremeno na lipidni profil i glikoregulaciju. Takođe, terapije u razvoju, kao što su inkreatinski mimetici, inhibitori dipeptidil peptidaze IV, inhibitori protein tirozin fosfataze 1B, kao i blokatori endokanabinoidnih receptora, predstavljaju potencijalno buduću terapiju MS.

IDF konsenzus grupa se nada da će nova definicija MS, koja ističe značaj centralnog tipa gojaznosti u zavisnosti od etničke pripadnosti, biti prihvaćena širom sveta i pokazati se prak-tičnom i korisnom u kliničkoj praksi i u budućim epidemiološkim studijama. IDF definicija MS bi trebalo da olakša dijagnozu MS, i samim tim identifikuje osobe koje zbog toga imaju povećani rizik za razvoj KV komplikacija i/ili T2DM. Jedinstvena definicija MS bi trebalo da omo-gući lakše poređenje podataka dobijenih iz različitih studija.

LITERATURA

1. Ceska R. *Clinical implications of the metabolic syndrome*. Diabetes Vasc Dis Res, 2007;4: S2–S4.
2. Stern M, Williams K, Gonzales-Villalpando C et al. *Does the metabolic syndrome improve indenti-fication of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?* Diabetes Care, 2004; 27(11):2676–81.
3. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from <http://www.idf.org>
4. Kylin E. *Studien hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrome*. Zentralblatt fur innere Medizin, 1923;44:105–27.
5. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G et al. *Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado*. Acta Diabetol Lat 1967;4:36–41.
6. Hanefeld M, Leonhardt W. *Das metabolische Syndrom*. Dtsch Gesundheitwesen 1981;36:545–51.
7. Reaven G: Banting Lecture 1988: *Role of insulin resistance in human diseases*. Diabetes 1988;37: 1595–607.
8. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. Diabetologia 1991;34:416–22.

9. Kahn R, Ferrannini E, Buse J et al. *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal*. Diabetes Care 2005;28:2289–304.
10. Ferrannini E. *Metabolic Syndrome: A solution in search of a problem*. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:396–8.
11. Blaha M, Elasy TA. *Clinical use of the metabolic syndrome: Why the confusion?* Clinical Diabetes, 2006;24:125–31.
12. Hossain P, Kawer B, El Nahas M. *Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge*. N Engl J Med 2007;356:213–5.
13. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med 2004;350:2362–74.
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. Lancet 2005;365:1415–28.
15. Azizi F, Salehi P, Etemadi A et al. *Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study*. Diabetes Res Clin Pract 2003;61:29–37.
16. Grundy SM. *Metabolic Syndrome Pandemic*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;659–636.
17. Talsim S, Shyong Tai E. *The relevance of the metabolic syndrome*. Ann Acad Med Singapore 2009; 38:29–33.
18. Aberti 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. Diabet Med 1998;15:539–53.
19. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome*. Diabetes Metab 2002;28:364–76.
20. American College of Endocrinology. *Insulin resistance syndrome* (Position Statement). Endocr Pract 2003;9:240–52.
21. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *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) final report*. Circulation 2002;106: 3143–421.
22. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *The metabolic syndrome – a new worldwide definition*. Lancet 2005;366:1059–62.
23. Brunzell JD, Ayyobi AF. *Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus*. Am J Med 2003;8A:24S–28S.
24. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH et al. *Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol*. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). Diabetes Care 2003;26:1513–7.
25. Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeier J. *Treatment of dyslipoproteinaemia in the metabolic syndrome*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109:S548–59.
26. Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al. *Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events*. JAMA 2001;285:1585–91.

27. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. *Prevalence of overweight and obesity in the United States*. JAMA. 2006;295:1549–55.
28. Zimmet P, Alberti G, Kaufman et al. *The metabolic syndrome in children and adolescents*. Lancet, 2007; 369:2059–2061.
29. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. *Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988–1994*. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821–7.
30. Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents*. Circulation 2004, 110: 2494–7.
31. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA et al. *Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents*. J Pediatr 2004, 145: 445–51.
32. DeFronzo RA, Ferrannini E. *Insulin resistance. A multifactorial syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care 1991; 14:173–94.
33. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. *Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition*. Circulation 2004;109:433–8.
34. 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*. Arch Intern Med 2004;164: 1066–76.
35. Cruz M, Weigensberg MJ, Huang TT et al. *The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:108–13.
36. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K et al. *Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant*. Ann Intern Med 2003;139:802–9.
37. Ford ES, Giles WH, Dietz WH et al. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Survey*. JAMA 2002;287:356–359.
38. Grundy SM. *Genetics, obesity and the metabolic syndrome: The Professor Donald's Fredrickson Memorial Lecture*. International Congress Series 2004;1262:19–24.
39. Ferrannini E. *Metabolic Syndrome: A Solution in Search of a Problem*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007; 92(2): 396–398.
40. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. *The metabolic syndrome and inflammation*. Metab Syndr Relat Disord 2004;2:82–104.
41. Han TS, Sattar N, Williams K et al. *Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study*. Diabetes Care 2002;25: 2016–21.
42. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. Lancet 2005;365:1415–28.
43. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. *Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications and therapy*. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4:227–46.
44. Boden G, Shulman GI. *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. Eur J Clin Invest 2002;32:14–23.

45. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasuoli N et al. *Expression of CD68 and macrophage chemo-attractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance and reduction by pioglitazone.* Diabetes 2005;54:2305–513.
46. Arner P. *Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines.* Curr Mol Med 2005;5:333–9.
47. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J et al. *Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans.* Diabetologia 2005;48:2330–3.
48. La Cava A, Alviggi C, Mararese G. *Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and auto-immunity.* J Mol Med 2004;82:4–11.
49. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. *Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006.
50. Kadowaki T, Yamauchi T. *Adiponectin and adiponectin receptors.* Endocr Rev 2005;26:439–51.
51. Seckl JR, Morton NM, Karen E et al. *Glucocorticoids and 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase in Adipose Tissue.*
52. 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.
53. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW et al. *Cardiovascular metabolic syndrome-an interplay of obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease.* Diabetes Obes Metab 2007;9:218–32.
54. Charles MA, Eschwege E, Thibault N et al. *The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study.* Diabetologia 1997; 40:110–16.
55. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA et al. *Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men.* The Paris Prospective Study I. Circulation 2004;110:2781–5.
56. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* Diabetes Care 2001;24:683–9.
57. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.* JAMA 2002;288:2709–16.
58. Takeuchi H, Saitoh S, Talagi S et al. *Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men.* Applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III to Japanese men-the Tanno and Sobetsu Study. Hypertens Res, 2005;28:203–08.
59. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K et al. *National Cholesterol Education Program versus World Health Organisation metabolic syndrome in relation to all cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study.* Circulation 2004;110:1251–7.
60. Sinderman AD, Lamarche B, Tilley J et al. *Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2002;25:579–82.

61. UKPDS. UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683–7.
62. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
63. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. *Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men*. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
64. Austin MA, Edwards KL. *Small, dense low-density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes*. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:167–71.
65. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults- the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res*, 1998; 2 (Suppl 6): S51–S209. Erratum in: *Obes Res*. 1998; 6: 464.
66. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M et al. *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Life-style intervention and 3-year results on diet and physical activity*. *Diabetes Care* 2003;26:3230–6.
67. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. *Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
68. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
69. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. *Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose levels: subgroup analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study*. *Arch Intern Med* 1999;159:2661–7.
70. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–7.
71. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z et al. *Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome*. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614–8.
72. Klein S, Bruke LE, Bray GA et al. *American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American College of Cardiology Foundation*. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2004; 110: 2952–2967.
73. Franklin BA, Kahn JK, Gordon NF et al. *A cardioprotective polypill? Independent and additive benefits of lifestyle modification*. *Am J Cardiol*, 2004; 94: 162–166.
74. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. *Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*. *Hypertension* 2003;42:1206–52.

75. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.
76. Lithell H. *Hypertension and hyperlipidemia*. A review. *Am J Hypertens*, 1993; 6: S303–S308.
77. Bakris GL, Fonseca V, Kathioli RE et al. *GEMINI Investigators Metabolic effects of carvediol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2004; 292: 2227–2236.
78. Messeri FH, Grossman E, Leonetti G. *Antihypertensive therapy and new onset diabetes*. *J Hypertens*, 2004; 22: 1845–1847.
79. Grassi G, Quarti-Treveno F, Mancia G. *Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension*. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2008;9:66–74
80. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. *Scientific Council of the European Society of Hypertension*. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*, 2008; 26: 1891–1900.
81. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
82. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. *Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women*. *Diabetes* 2002;51:2796–803.
83. Durbin RJ. *Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance*. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004;6:280–5.
84. Chiasson JL, Jose RG, Gomis R et al. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. *JAMA* 2003;290:486–94.
85. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. *XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
86. Campbell IW. *The clinical significance of PPAR- γ gamma agonism*. *Curr Mol Med*, 2005; 5: 349–63.
87. Nissen SE, Wolski K. *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes*. *N Engl J Med*, 2007; 356(24): 2457–71.
88. Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology, U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document: joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee held on July 30, 2007.