

Miloš Žarković

## TERAPIJA METABOLIČKOG SINDROMA

**Sažetak:** Za uspešnu terapiju metaboličkog sindroma neophodna je redukcija telesne težine, kontrola krvnog pritiska i dislipidemije, uz terapiju insulinske rezistencije i prevenciju nastanka dijabetesa tip 2. Osim toga, fizička aktivnost predstavlja neophodan deo lečenja ovog sindroma. Redukcija telesne težine zavisi od količine energije koja je uneta, ali ne i od sastava dijeta. Da bi se poboljšali efekti reduktivne dijeta, koriste se farmakološka i hirurška terapija. U terapiji gojaznosti koriste se orlistat, sibutramin i rimonabant. Na dugotrajnoj terapiji prosečan gubitak telesne težine je 2.9 kg na orlistatu, 4.2 kg na sibutraminu i 4.7 kg na rimonabantu. Cilj terapije povišenog krvnog pritiska jeste da on ne bude veći od 130/80 mgHg. Lekovi prvog reda su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora, dok su lekovi drugog izbora blokera kalcijumskih kanala i beta-blokere sa vazodilatatornom aktivnošću (karvedilol i nebivolol). Ostale beta-blokere i tiazidne diuretike treba izbegavati, jer povećavaju insulinsku rezistenciju i rizik nastanka dijabetesa, naročito ako se daju u kombinaciji. Osnovni cilj terapije dislipidemije u metaboličkom sindromu je smanjenje LDL-holesterola. Statini su lekovi prvog izbora, dok je uloga fibrata manje značajna. Niacin je veoma efikasan u korekciji dislipidemije, ali pogoršava glikoregulaciju. Omega-3 masne kiseline smanjuju hepatičnu sekreciju trigliceridima bogatih lipoproteina. Metformin i tiazolidindioni su efikasni u prevenciji dijabetesa, ali manje nego promena načina života. Aerobna fizička aktivnost značajno poboljšava insulinsku senzitivnost, a osobe koje su fizički aktivne imaju manji kardiovaskularni mortalitet od osoba koje to nisu.

**Gljučne reči:** Metabolički sindrom, gojaznost, arterijska hipertenzija, dislipidemija, lečenje

**Abstract:** Therapy of the metabolic syndrome consists of reduction in body weight, blood pressure and dyslipidemia control, insulin resistance therapy and diabetes type 2 prevention. Physical activity is a necessary

---

\* Miloš Žarković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Institut za endokrinologiju, KCS, Beograd; Email: mzarikov@eunet.rs

part of the treatment. Reduction of body weight depends on the energy intake, but not the food composition. In the treatment of obesity orlistat, sibutramine and rimonabant are used. During the long-term therapy, average weight loss was 2.9 kg with orlistat, 4.2 with sibutramine and 4.7 kg with rimonabant. The goal of the blood pressure therapy is 130/80 mgHg. First-line drugs are ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers, while second-line drugs are calcium channel blockers and beta-blockers with vasodilatory activity (carvedilol and nebivolol). Other beta-blockers and thiazide diuretics should be avoided, because of the insulin resistance induction and the increase in the risk of developing diabetes. The main goal of dyslipidemia therapy is to reduce LDL cholesterol. Statins are the drugs of choice, while fibrates are less significant. Niacin is very effective, but it is associated with deterioration in glycoregulation. Omega-3 fatty acids reduce hepatic secretion of triglyceride rich lipoproteins. Metformin and thiazolidinedione are effective in preventing diabetes, but less than the lifestyle change. Aerobic physical activity significantly improves the insulin sensitivity, and physically active subjects have a lower cardiovascular mortality than people who are not.

**Key words:** Metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, therapy

Metabolički sindrom čini konstelacija faktora koji predstavljaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tip 2. Ti faktori su povišen krvni pritisak, dislipidemija, hiperglikemija i centralna gojaznost (1). S obzirom na to kakva je kompleksna priroda metaboličkog sindroma, za uspešnu terapiju neophodan je multidisciplinarni pristup lečenju, koji obuhvata sve komponente metaboličkog sindroma.

### *Redukcija telesne težine*

Osnova terapije metaboličkog sindroma jeste promena načina života. Redukcija telesne težine je i dalje prva linija terapije (2). Sacks i saradnici su pokazali da redukcija telesne težine zavisi od količine energije koja je uneta, ali ne i od sastava dijeta (da li dominira redukcija masti ili ugljenih hidrata). Gubitak telesne težine je oko 6 kg tokom prvih šest meseci, što je oko 7% telesne težine. Međutim, kasnije dolazi do porasta težine te je gubitak posle 12 meseci oko 3.5 kg. Posle 24 meseca reduktivne dijeta prosečan gubitak telesne težine je oko 4 kg, a samo 15% uspeva da redukuje telesnu težinu za više od 10% početne (3). Nažalost, dugoročni rezultati redukcije telesne težine nisu ohrabrujući. Intenzivna terapija dijetama sa niskim i veoma niskim kalorijskim unosom dovodi do gubitka 15 do 25% početne telesne težine tokom 3 do 6 meseci. Posle 12 meseci gubitak telesne težine je 8 do 9%, posle 3 godine 7%, a posle 4 godine 5% (4). Uprkos tome, i ovaj minimalan gubitak telesne težine ima povoljne metaboličke efekte (5).

Da bi se poboljšali efekti reduktivne dijeta, koriste se farmakološka i hirurška terapija. Trenutno se u terapiji gojaznosti najviše koriste orlistat i sibutramin. Orlistat inhibira lipazu u gastrointestinalnom traktu, što smanjuje apsorpciju masti. Orlistat značajno doprinosi gubitku telesne težine, te je posle 4 godine terapije gubitak težine na orlistatu bio 6.9% u poređenju sa 4.1% na placebo (6). Osnovni neželjeni efekt orlistata je posledica njegovog mehanizma delovanja i manifestuje se gastrointestinalnim tegobama. Sibutramin sprečava preuzimanje serotonina i noradrenalina (reuptake inhibitor) što povećava osećaj sitosti. Osim toga, sibutramin dozno zavisno povećava metaboličku potrošnju (7). Sibutramin značajno povećava gubitak težine. Meta-analiza dugotrajne (1 do 4 godine) terapije gojaznosti je pokazala prosečan gubitak telesne težine od 2.9 kg (95% CI 2.5 kg do 3.2 kg) na orlistatu, 4.2 kg (3.6 kg do 4.7 kg) na sibutraminu, i 4.7 kg (4.1 kg do 5.3 kg) na rimonabantu (8). Međutim, sibutramin povećava krvni pritisak i srčanu frekvencu i ima značajne interakcije sa nekim lekovima (9). Rimonabant je antagonist kanabinoid receptora tip 1. Deluje na CNS, ali i na adipocite (7). Najvažniji neželjeni efekti su psihijatrijski, a zabeležena su i samoubistva tokom terapije ovim lekom (9).

Nesumnjivo je najuspešnija hirurška terapija gojaznosti. Gubitak telesne težine se održava. Deset godina posle operativnog zahvata redukcija viška telesne težine je 50 do 80%, a remisija dijabetesa tip 2 se događa u 80% obolelih (10). Barijatrijska hirurgija je bezbedna, a mortalitet u SAD je od 0.1 do 1.1% u zavisnosti od vrste operacije. Učestalost akutnih hirurških komplikacija je 5 do 10% (11).

### ***Povišen krvni pritisak***

Povišen krvni pritisak u okviru metaboličkog sindroma korelira sa oštećenjem miokarda, bubrega i krvnih sudova. Cilj terapije je da krvni pritisak ne bude veći od 130/80 mgHg. Lekovi prvog reda su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB), dok su lekovi drugog izbora blokera kalcijumskih kanala i beta-blokera sa vazodilatatornom aktivnošću (karvedilol i nebivolol) (2). Ostale beta blokere i tiazidne diuretike treba izbegavati, jer povećavaju insulinsku rezistenciju i rizik nastanka dijabetesa, naročito ako se daju u kombinaciji (12).

### ***Dislipidemija***

Osnovni cilj terapije dislipidemije u metaboličkom sindromu jeste smanjenje LDL-holesterola. Statini su lekovi prvog izbora, jer je dokazano da značajno smanjuju učestalost kardiovaskularnih insulta (13). Osim toga statini imaju pleotropno (više-struko) delovanje. Statini utiču na hroničnu inflamaciju, što se ogleda u smanjenju koncentracije CRP. Osim toga, statini imaju povoljan uticaj na endotelnu disfunkciju, i smanjuju koncentraciju dimethylarginina, endogenog inhibitora NO sintaze (14).

Uloga fibrata u terapiji dislipidemije u metaboličkom sindromu je manje značajna. Fibrati nisu imali značajan uticaj na učestalost kardiovaskularnih insulta u FIELD studiji (15). Međutim, analiza podgrupa je pokazala značajan uticaj fibrata kod osoba sa izraženom dislipidemijom ili hipertenzijom, naročito kod osoba koje nisu imale kardiovaskularni insult (16). Osim toga, primena fenofibrata u dijabetesu tip 2 smanjuje učestalost laserske fotokoagulacije (17).

Niacin, naročito u kombinaciji sa statinima, veoma je efikasan u korekciji dislipidemije. On povećava koncentraciju HDL holesterola, smanjuje koncentraciju LDL-holesterola i značajno smanjuje učestalost kardiovaskularnih insulta (18). Niacin, takođe, efikasno smanjuje i hipertrigliceridemiju. Međutim, niacin pogoršava glikoregulaciju, te nije lek prvog izbora u metaboličkom sindromu (12).

Omega-3 masne kiseline smanjuju hepatičnu sekreciju trigliceridima bogatih lipoproteina, i imaju aditivni efekat na nivo triglicerida, kada se koriste sa statinima (19).

### ***Terapija insulinske rezistencije i prevencija dijabetesa***

Insulinska rezistencija je jedan od osnovnih uzroka metaboličkog sindroma. Stoga je lečenje insulinske rezistencije logičan pristup terapiji metaboličkog sindroma.

U prevenciji dijabetesa najefikasnija mera je modifikacija načina života. Redukcija telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti veoma efikasno sprečava nastanak dijabetesa, a potrebno je intervenirati kod sedam osoba da bi se sprečio nastanak šećerne bolesti kod jedne. Metformin je takođe efikasan u prevenciji dijabetesa, ali manje nego promena načina života. U ovom slučaju potrebno je lečiti 14 osoba da bi se kod jedne sprečio dijabetes (20). Kasnije meta-analize su ovo potvrdile, i pokazale da primena metformina dovodi do smanjenja težine, poboljšanja lipidnog profila i insulinske senzitivnosti (21).

Tiazolidinioni su takođe efikasni. DREAM studija je pokazala da kod osoba sa poremećajem tolerancije glukoze 25% razvije dijabetes. Ako se započne terapija rosiglitazonom samo se kod 10.6% osoba razvije dijabetes (22).

### ***Fizička aktivnost***

Aerobna fizička aktivnost značajno poboljšava insulinsku senzitivnost, i u odsustvu promena telesne težine, telesnog sastava i markera inflamacije (23). Aerobna fizička aktivnost smanjuje učestalost metaboličkog sindroma i to u linearnoj zavisnosti sa stepenom aktivnosti (24). Stoga, osobe koje su fizički aktivne imaju manji kardiovaskularni mortalitet od osoba koje to nisu (25).

## *Novi pristupi terapiji*

Resveratol je supstanca koju sintetišu biljke, i koja se nalazi u vinu. Resveratol ima povoljno delovanje na homeostazu glukoze i ima kardioprotektivna svojstva. Osim toga, novija istraživanja pokazuju da resveratol smanjuje unos hrane (26). Ovo bi moglo da objasni korelaciju između umerene potrošnje vina i manjeg morbiditeta i mortaliteta od koronarne bolesti.

11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase tip 1 (11 $\beta$ -HSD1) je enzim koji učestvuje u regulaciji metabolizma i aktivnosti glukokortikoida u perifernim tkivima. On katalizuje konverziju neaktivnog kortizola u aktivni kortizol. Brojne studije na životinjama su pokazale da inhibitori 11 $\beta$ -HSD1 mogu da služe u terapiji metaboličkog sindroma. Istraživanja na ljudima su pokazala da ovi lekovi poboljšavaju lipidni profil, glikemiju, perifernu i hepaticnu insulinsku senzitivnost, kao i da se dobro podnose (27).

Brojni drugi pristupi u farmakološkom lečenju metaboličkog sindroma su u razvoju: antagonisti kanabinoidnih receptora, selektivni agonisti 5-hydroxytryptamine receptora podtip 2c (5-HT 2C), MC4 receptorski agonisti, NPY antagonisti, selektivni  $\beta$ 3 receptorski agonisti, inhibitori lipaza i mnogi drugi (7). Dalja istraživanja će pokazati koji će od ovih pristupa dati klinički upotrebljive lekove.

Metabolički sindrom je posledica brojnih kompleksnih procesa, i značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta. Najefikasniji pristupi terapiji zahtevaju promenu stila života, što nije uvek moguće izvesti. Brojni farmakološki i hirurški pristupi su razvijeni za terapiju, i oni omogućavaju značajnu redukciju morbiditeta i mortaliteta, kao i poboljšanje kvaliteta života osoba obolelih od metaboličkog sindroma.

## *Literatura*

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640–1645.
2. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; 26(10):1891–1900.
3. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360(9):859–873.
4. Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med* 2005; 142(1):56–66.

5. Purnell JQ. Obesity: Calories or content: what is the best weight-loss diet? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(8):419–420.
6. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. 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(1):155–161.
7. Chakrabarti R. Pharmacotherapy of obesity: emerging drugs and targets. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(2):195–207.
8. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7631):1194–1199.
9. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1):S81–S88.
10. Leff DR, Heath D. Surgery for obesity in adulthood. *BMJ* 2009; 339:b3402.
11. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1):S89–S96.
12. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical “AB-CDE” approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8):932–941.
13. Edavalath M, Rees A. Therapy and clinical trials: metabolic syndrome and cardiovascular risk management. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(4):438–439.
14. Ott C, Schmieder RE. The role of statins in the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(2):143–149.
15. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500):1849–1861.
16. Scott R, O’Brien R, Fulcher G, Pardy C, D’Emden M, Tse D et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32(3):493–498.
17. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O’Day J, Davis TM, Moffitt MS et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600):1687–1697.
18. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. *N Engl J Med* 2009; 361:2113–2122.
19. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes* 2002; 51(8):2377–2386.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393–403.
21. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121(2):149–157.

22. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9541):1096–1105.
23. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005; 54(11):1472–1479.
24. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112(4):505–512.
25. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(3):373–380.
26. Sadruddin S, Arora R. Resveratrol: biologic and therapeutic implications. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4(2):102–106.
27. Boyle CD, Kowalski TJ. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(6):801–825.