

*Medicinska edukacija/
Medical education*

LEČENJE METABOLIČKOG SINDROMA

TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Correspondence to:

Prof. dr sc. med. Lazar Lepšanović,
AMN-SLD,
21000 Novi Sad, ul. Maksima Gorkog 40,
Tel. 021/66-14-434

Lazar Lepšanović

Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva
Academy of Medical Sciences of the Serbian Medical Society

Ključne reči/Key words:

masovne nezarazne bolesti - metabolički
sindrom - lečenje metaboličkog sindroma

mass nontransmissible diseases - metabolic
syndrome - metabolic syndrome treatment

Abstract

Treatment of metabolic syndrome should begin soon after establishing the diagnosis, to prevent the onset of cardiovascular diseases and type 2 diabetes, as well as the increased mortality, primarily because of coronary heart disease, brain stroke and other diabetic complications. Treatment is very complex and assumes the action on insulin resistance, obesity and all other components of metabolic syndrome. The basis of the treatment makes the non-pharmacological measures: changes of lifestyle, reduction of excessive body mass, diet regime with a lower intake of salt, enhanced physical activity and simultaneous action on all the other risk factors for the onset of atherosclerosis (first of all, quitting smoking). Very often it is necessary to apply also drug therapy. One has to consider separately pharmacotherapy of obesity, atherogenic dyslipidemia, glucose tolerance disturbances or already existing diabetes and insulin resistance, arterial hypertension, prothrombotic and proinflammatory states. In prescribing the appropriate drugs it is also necessary to strictly take into account their potential undesired actions, as well as the possibility that a drug can act favorably on one component of the syndrome and cause an unfavorable effect on some other component, first of all on insulin sensitivity.

UVOD

Metabolički sindrom predstavlja udruženo postojanje više metaboličkih poremećaja, kao što su aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, poremećena glikozna tolerancija, protrombozno i proinformatorno stanje, a u čijoj se osnovi nalaze insulinska rezistencija i abdominalni tip gojaznosti. Njima se pridodaje istovremeno postojanje i nekih drugih poremećaja, na primer, hiperurikemija i mikroalbuminurija, zatim sindrom opstruktivne apneje u snu ("Sleep Apnea Syndrome"), policistična bolest ovarijuma (PCOS) i nealkoholna masna infiltracija jetre [1-5].

Nosi povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa tipa 2. Ceni se da je rizik za pojavu kardiovaskularnih oboljenja dvostruko veći kod osoba s metaboličkim sindromom, petostruko veći za nastanak tipa 2 dijabetesa i tri puta veći za nastanak bolesti srca u okviru šećerne bolesti. Dovodi do izrazitog povećanog mortaliteta zbog kardiovaskularnih oboljenja, posebno koronarne bolesti i moždanog udara, ali i drugih oboljenja koja se pretežno razvijaju kao komplikacije dijabetesa [2,3,5,6].

Metabolički sindrom je jedna od najčešćih hroničnih nezaraznih bolesti s tendencijom progresivnog i brzog porasta gotovo u celom svetu. Objašnjenje za ovu pojavu

nalazi se u načinu života savremenog čoveka: neredovna, hiperenergetska i neadekvatna ishrana, smanjena fizička aktivnost, porast broja gojaznih u populaciji, hronični psihosocijalni stresovi. Prevalencija u opštoj populaciji iznosi 10-40%, zavisno od uslova života i broja gojaznih, geografskog područja, kao i od kriterijuma korišćenih za postavljanje dijagnoze. U SAD svaka četvrta odrasla osoba ima metabolički sindrom, u evropskim zemljama učestalost se procenjuje na 10-25% [1-3,5]. Prevalencija raste u svim sredinama s godinama života. Posebno zabrinjava stalan porast broja dece s metaboličkim sindromom, što je svakako povezano s povećanom incidencijom gojaznosti već u dečjem uzrastu.

Da bi se postavila dijagnoza nije neophodno prisustvo svih njegovih komponenti. Postoje brojni dijagnostički kriterijumi, kao što su kriterijum Svetske zdravstvene organizacije (WHO), kriterijum Nacionalnog programa Američkog kardiološkog udruženja (NCEP-ATP-III) i kriterijum eksperata Internacionalne dijabetološke federacije (IDF), iz 2005. godine, koji je najstrožiji, najjednostavniji i danas najviše prihvaćen u praksi [2-4,7,8]. Prema tom kriterijumu dijagnoza se može postaviti na osnovu prisustva abdominalnog tipa gojaznosti (obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca i 80 cm kod žena) i dve od preostale četiri kom-

ponente: povišen nivo triglicerida u serumu ($\geq 1,70$ mmol/l), snižen HDL-holesterol (ispod 1,03 kod muškaraca i 1,29 kod žena), postojanje arterijske hipertenzije (TA = $\geq 130/85$ mmHg) i glikemija našte iznad 5,6 mmol/l [7].

Važna praktična preporuka je da uvek kada se otkrije samo jedan od navedenih poremećaja, postoje opravdani razlozi da se traga i za preostalim komponentama metaboličkog sindroma.

LEČENJE METABOLIČKOG SINDROMA

Odmah po postavljanju dijagnoze neophodno je započeti energično lečenje u cilju prevencije nastanka ozbiljnih kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa tipa 2, kao i povećanog mortaliteta do kojih ova oboljenja dovode. Lečenje je vrlo kompleksno, podrazumeva delovanje na insulinsku rezistenciju, gojaznost i na sve druge komponente ovog sindroma [1,3,8-11].

Osnovu lečenja čine nefarmakološke mere, a prema potrebi često i primena medikamenata.

NEFARMAKOLOŠKE MERE

Obuhvataju promenu načina života, hipoenergetsku ishranu, redukciju prekomerne telesne mase i povećanu fizičku aktivnost. Ishrana treba da je bogata svežim voćem i povrćem (5 porcija ili 400-800 grama na dan), uz povećanu količinu dijetskih biljnih vlakana, dok je smanjen unos koncentrovanih ugljenih hidrata i ukupni unos masti (posebno holesterola, aterogenih zasićenih masnih kiselina dugog lanca i trans izomera nezasićenih masnih kiselina). Neophodno je smanjiti unos kuhinjske soli (najviše do 3 grama na dan), a uzimanje alkohola svesti na minimalnu količinu [1,3,11].

Fizička aktivnost je integralni deo nefarmakološkog lečenja, treba je sprovoditi bar 3-4 puta nedeljno u trajanju 40-45 minuta, a najbolje po jedan sat svakodnevno (na primer, hodanje bar 3-4 kilometra dnevno). Koristi redovnog vežbanja su višestruke: povećava se energetska potrošnja, poboljšava glikoregulacija i metabolizam lipida, a naročito je značajno da se poboljšava insulinska senzitivnost, kao i opšti kvalitet života.

Mora se istovremeno delovati i na sve druge poznate faktore rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja, kao što su pušenje (apsolutna zabrana!), psihosocijalni stresovi, povišen nivo homocisteina u krvi.

MEDIKAMENTNO LEČENJE

Često je uz nefarmakološke mere neophodno primeniti i medikamente u cilju energičnog delovanja na svaku pojedinačnu komponentu metaboličkog sindroma. Kada je u pitanju medikamentno lečenje potrebno je voditi računa o mogućnosti da neki lek koji povoljno utiče na jednu komponentu metaboličkog sindroma može ispoljiti nepovoljno dejstvo na neku drugu komponentu, pre svega na povećanje insulinske rezistencije.

Lečenje gojaznosti

Povoljan učinak lečenja gojaznosti dokazan je u mnogobrojnim studijama jer pored smanjivanja prekomerne telesne mase, posebno kada se velikim delom ostvaruje na račun abdominalnih masnih naslaga, utiče povoljno i na druge

komponente metaboličkog sindroma i ima za rezultat povećanje insulinske senzitivnosti. Značajno je da se ovi efekti postižu već kada je došlo do gubitka telesne mase samo za 5-10% u odnosu na početnu [1,3,9]. Da bi se to postiglo često je pored hipoenergetske ishrane i povećane fizičke aktivnosti neophodna i dodatna medikamentna terapija.

Prema Bray-u [12], kriterijumi za primenu medikamentne terapije gojaznosti su:

- BMI iznad 30 kg/m²;
- BMI 28 (27) kg/m² ako su prisutni neki od komorbiditeta (koronarna bolest, hiperlipoproteinemija, tip 2 dijabetesa, hipertenzija);
- obim struka 102 cm i više kod muškaraca, odnosno 88 cm i više kod žena;
- bolesnici s velikim apsolutnim rizikom.

Primena medikamenata je posebno indikovana kod nervoznih i napetih osoba, naročito u početku lečenja, zatim kada postoji potreba za brзом redukcijom prekomerne telesne mase (pred neku hiruršku intervenciju ili u nastavku lečenja ekstremno gojaznih osoba koje su prethodno bile na režimu vrlo niskokalorijske ishrane).

Pokušano je lečenje gojaznosti s velikim brojem farmakološki aktivnih supstanci, ali se danas u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi samo inhibitor razgradnje i resorpcije masti - tetrahidrolipstatin ili orlistat (Xenical). To je selektivni inhibitor gastrointestinalnih lipaza koji sprečava razgradnju masti i u uobičajenim dozama smanjuje resorpciju unetih triglicerida za 30%. Zbog toga dolazi do energetske deficita i, posledično, do gubitka telesne mase. Klasičan je primer leka za lečenje gojaznosti s perifernim dejstvom, u digestivnom traktu se resorbuje u minimalnim količinama zbog čega je, za razliku od drugih lekova za lečenje gojaznosti, lišen opštih, sistemskih neželjenih dejstava [8,13,14]. Zbog toga je pogodan za dugotrajnu i kontinuiranu primenu, a njegova upotreba moguća je i kod adolescenata.

Ima povoljan efekat na gubitak telesne mase, uključujući gubitak abdominalnih naslaga masnog tkiva, a prevenira i kasniji porast telesne mase. U lipoproteinskom metabolizmu dovodi do signifikantnog sniženja ukupnog i LDL-holesterola, kao i triglicerida, a do povišenja HDL-holesterola, pri čemu je značajno da je uticaj na nivo holesterola nezavisan od stepena gubitka telesne mase [11,14-16]. Signifikantno smanjuje srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Veći broj studija je pokazao da snižava i srednje vrednosti glikemije i glikoziliranog hemoglobina i da smanjuje insulinsku rezistenciju [15,17]. Posebno su značajni rezultati XENDOS studije koja je pokazala da Xenical tokom četvorogodišnje primene dovodi i do smanjivanja relativnog rizika za nastanak tipa 2 dijabetesa čak za 37% [18].

Sibutramin, supresor apetita koji deluje posredstvom ponovnog prihvata serotonina i noradrenalina, redukuje prekomernu telesnu masu velikim delom na račun abdominalnih masnih naslaga, poboljšava lipoproteinski metabolizam, dovodi do sniženja vrednosti glikemije i smanjuje prevalenciju metaboličkog sindroma [19]. Dovodi do porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i ubrzanja srčanog rada, što predstavlja ozbiljan problem kod osoba s već prisutnom hipertenzijom. Stoga je neophodno redovno praćenje krvnog pritiska i ukoliko se u dva uzastopna merenja registruje njegov porast treba prekinuti s davanjem leka [20]. Ima dugu listu kontraindikacija: koronarna bolest,

srčana insuficijencija, smetnje moždane i periferne cirkulacije. Zbog rizika povećanog kardiovaskularnog mortaliteta, sibutramin je na preporuku Evropske agencije za lekove sasvim nedavno povučen iz upotrebe u velikom broju zemalja, uključujući i Srbiju.

Interesantno je spomenuti i rezultate dobijene s jednim drugim radikalnim postupkom - s hirurškim lečenjem morbidne gojaznosti. Naime, gastrični bajpas se pokazao kao uspešan postupak za prevenciju nastanka ili pogoršanja već postojeće glikozne intolerancije, za ublažavanje aterogene dislipidemije i za smanjivanje povišenog krvnog pritiska [21].

Lečenje dislipidemija

Aterogena dislipidemija u okviru metaboličkog sindroma obuhvata povišenje triglicerida i VLDL čestica u krvi, snižen nivo HDL-holesterola, predominaciju subpopulacije malih, gustih i vrlo aterogenih LDL čestica (subpopulacija LDL-III), a ređe i porast ukupnog i LDL-holesterola [5,9,10,22,23]. Budući da nosi visok rizik nastanka kardiovaskularnih oboljenja i povećanog mortaliteta, zahteva vrlo energičan terapijski pristup, uključujući i upotrebu hipolipidemijskih sredstava.

Cilj terapije je dostizanje optimalnih vrednosti krvnih lipida: ukupni holesterol ispod 4,50 mmol/l (čak i ispod 4,0 mmol/l), LDL-holesterol ispod 2,50 mmol/l (po nekim mišljenjima i ispod 2,0 mol/l), HDL-holesterol iznad 1,30 mmol/l kod muškaraca i 1,50 mmol/l kod žena, a vrednosti triglicerida ispod 1,70 mmol/l [5,24,25].

Izbor hipolipidemijskog preparata zavisi od predominirajućeg lipidskog poremećaja:

1. Za postizanje optimalnih vrednosti ukupnog i, naročito, LDL-holesterola primenjuju se statini, čiji je povoljan efekat potvrđen u mnogobrojnim ispitivanjima. Zavisno od vrste i primenjene doze, snižavaju ukupni holesterol za 20-50%, a LDL-holesterol za 20-60%, dok nivo HDL-holesterola povišavaju sasvim umereno. Dovode i do izvesnog snižavanja trigliceridemije, ali u daleko manjoj meri nego derivati fibričke kiseline. Ukoliko se primenom samo statina ne postiže željeni efekat, mogu se kombinovati s inhibitorom resorpcije holesterola ezetimibom ili s nikotinskom kiselinom [24,25].

2. Kada je, pak, posredi hipertrigliceridemija i porast VLDL čestica lek izbora su derivati fibričke kiseline. Posebno snažno snižavaju trigliceridemiju (za 40-60%), dok im je dejstvo na ukupni i LDL-holesterol daleko slabije. Povišavaju nivo HDL-holesterola za oko 10-15%, a u tom pogledu je najpotentniji gemfibrozil [1,8]. Lek drugog reda izbora u slučaju postojanja hipertrigliceridemije je nikotinska kiselina.

3. Kod istovremenog povišenja LDL i VLDL čestica, odnosno kada je u pitanju neki od oblika kombinovane hiperlipoproteinemije, primenjuje se neki od statinskih preparata, eventualno u kombinaciji s ezetimibom. Često je, međutim, sniženje istovremeno prisutne hipertrigliceridemije nedovoljno, pa je u takvim slučajevima statine potrebno kombinovati s nikotinskom kiselinom [5,24,25]. Efikasna je i kombinacija statina s derivatima fibričke kiseline, ali je tada potrebno imati u vidu da takva kombinacija povećava rizik nastanka miopatije i rabdomiolize, pa su zbog toga neophodne rigorozne mere pojačanog opreza i nadzora tokom njenog sprovođenja.

4. U slučaju izolovanog sniženja HDL-holesterola lek prvog reda izbora je nikotinska kiselina, jer dovodi do povišenja HDL-holesterola za 25-35%, a uz to značajno snižava nivo triglicerida u krvi. Upotrebu nikotinske kiseline jako ograničava loša podnošljivost i brojna neželjena dejstva. Međutim, novi oblici nikotinske kiseline s produženim oslobađanjem leka (Niaspan, posebno retard oblici) i smanjivanje dnevne doze leka u velikoj meri otklanjaju ove probleme [25]. I derivati fibričke kiseline, posebno gemfibrozil, umereno povišavaju nivo HDL-holesterola.

Prevenција i lečenje dijabetesa

Korekcija poremećene glikozne tolerancije i smanjivanje insulinske rezistencije, odnosno poboljšanje insulinske senzitivnosti, u cilju prevencije nastanka tipa 2 dijabetesa vrlo je važan postupak u lečenju metaboličkog sindroma. Obuhvata, u prvom redu, promenu načina života, redukciju prekomerne telesne mase, odgovarajući dijetski režim i povećanu fizičku aktivnost. Ukoliko je manifestni dijabetes već nastao tada stalna hiperglikemija postaje nezavisni faktor rizika za razvitak kardiovaskularnih oboljenja.

Lečenje već nastalog tipa 2 šećerne bolesti zahteva postizanje normoglikemije (našte i postprandijalno) i vrednosti glikozilovanog hemoglobina ispod 7%, po nekima i ispod 6,5%. U slučaju potrebe za dodatnim medikamentnim lečenjem preferiraju se, na prvom mestu, bigvanidski derivat metformin i tiazolidindienonski preparati ("insulinski senziteri") [26,27].

Metformin je posebno indikovano za lečenje tipa 2 dijabetesa nastalog u okviru metaboličkog sindroma zbog čitavog niza povoljnih dejstava: 1. snižavanje glikemije bez izazivanja hipoglikemije; 2. prevencija razvitka manifestne šećerne bolesti; 3. smanjivanje rizika nastanka kardiovaskularnih oboljenja povezanih sa dijabetesom i gojaznošću; 4. umereno smanjivanje telesne mase; 5. povećanje insulinske senzitivnosti; 6. snižavanje PAI-1 (inhibitor aktivnosti plazminogena-1) [1].

Na osnovu rezultata mnogobrojnih i vrlo dokumentovanih studija današnji je stav da metformin predstavlja lek izbora kod gojaznih dijabetesnih bolesnika [26].

Tiazolidindienoni ili glitazoni - troglitazon, rosiglitazon i pioglitazon - su selektivni agonisti PPAR γ receptora koji, takođe, deluju posredstvom smanjivanja insulinske rezistencije, zapravo rezistencije receptora za insulin u masnom tkivu, skeletnim mišićima i jetri [4,27,28]. Zbog ovakvog dejstva, kao i metformin, vrlo su prihvatljivi za lečenje gojaznih osoba s tipom 2 dijabetesa. Do danas, međutim, u našoj zemlji nisu doživeli širu primenu. Njihovu upotrebu u rutinskoj kliničkoj praksi znatno ograničavaju brojna neželjena dejstva: porast telesne mase, hepatotoksičnost, retencija tečnosti, srčana insuficijencija.

Opravdana su očekivanja i od primene dve nove grupe lekova za šećernu bolest - inkretinskih mimetika (eksenatid, liraglutid) i inhibitora enzima dipeptidaze 4 (DPP4), od kojih je kod nas registrovan sitagliptin (Januvia). U ovom trenutku njihova primena još je u fazi sticanja i sumiranja prvih kliničkih iskustava [4,26].

S druge strane, primena stimulatora insulinske sekrecije, kao što su sulfonilurejski preparati i glinidi, nije indikovana kod gojaznih dijabetesnih bolesnika jer dodatno povećavaju hiperinsulinemiju inače već prisutnu kod ovih osoba zbog

insulinske rezistencije. Insulinska terapija takođe nosi rizik povećanja hiperinsulinemije zbog čega je neophodna pažljiva procena potrebe za davanjem insulina osobama s metaboličkim sindromom i već prisutnim dijabetesom [4,10,11,27].

Danas još ne postoje čvrsti i od svih prihvaćeni stavovi o preventivnoj upotrebi lekova kod osoba koje imaju samo smanjenu glikoznu toleranciju (IGT = sindrom smanjene tolerancije glikoze posle opterećenja, ili IGF = sindrom snižene tolerancije glikoze našte). Postoji više kliničkih studija s primenom metformina [29], inhibitora resorpcije ugljenih hidrata u digestivnom traktu (akarboza) [30] i tiazolidinskih preparata [31] koje su dovele do značajne redukcije rizika razvoja manifestnog dijabetesa. Štaviše, to je ustanovljeno i za neke nehipoglikemijske medikamente, kao što su Xenical, statini, blokatori sistema renin-angiotenzin među antihipertenzivnim lekovima i neki drugi [31]. Dalja ispitivanja treba da pruže definitivan odgovor na ovo pitanje.

Lečenje arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija je komponenta metaboličkog sindroma koja zahteva agresivan terapijski pristup jer normalizacija krvnog pritiska značajno smanjuje rizik povećanog morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. Postoje dokazi da efikasno lečenje hipertenzije smanjuje rizik od nastanka moždanog udara za 35-40%, a od infarkta miokarda za 20% [1].

Najčešće korišćeni kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma prihvataju da postoje povišene vrednosti krvnog pritiska ako su iznad 130/85 mmHg što, zapravo, odgovara stadijumu prehipertenzije prema opšte prihvaćenoj JNC 7 klasifikaciji hipertenzije [32]. Prema američkim preporukama za lečenje metaboličkog sindroma, iz 2005. godine, krvni pritisak se mora smanjiti ispod 140/90 mmHg ili ispod 130/80 mmHg ako istovremeno postoje dijabetes ili hronično oboljenje bubrega [3,5,10,33]. Ako se ovi ciljevi ne mogu postići nefarmakološkim merama neophodno je započeti lečenje antihipertenzivnim preparatima. Međutim, kada postoji veliko povišenje krvnog pritiska medikamentno lečenje mora započeti odmah po postavljanju dijagnoze.

Prilikom izbora antihipertenzivnih preparata valja imati na umu da neke grupe ovih lekova, pored optimalnog regulisanja krvnog pritiska, mogu nepovoljno uticati na neke druge komponente metaboličkog sindroma. Beta blokatori, posebno kardionelektivni, i tiazidski diuretici mogu dovesti do povišenja nivoa krvnih lipida, naročito triglicerida (za 20-50%) i do sniženja HDL-holesterola. Ove treba pridodati da tokom dugotrajne upotrebe tiazida dolazi i do porasta glikemije, poremećene tolerancije glikoze ili pogoršanja već postojećeg dijabetesa. Svakako da je o mogućim dejstvima ovih grupa antihipertenziva na metabolizam lipoproteina potrebno voditi računa prilikom određivanja terapije [11]. S druge strane, diuretici Henle-ove petlje, antagonisti aldosterona, alfa blokatori, antagonisti kalcijuma i inhibitori sistema renin-angiotenzin ne utiču nepovoljno na lipoproteinski metabolizam.

Posebno su interesantni podaci o ispitivanju insulinske senzitivnosti tokom primene različitih grupa antihipertenzivnih lekova. Dok beta blokatori i tiazidski diuretici povećavaju insulinsku rezistenciju, alfa blokatori i lekovi

koji deluju na renin-angiotenzinski sistem, obrnuto, imaju povoljan uticaj na stanje insulinske senzitivnosti jer smanjuju rezistenciju u perifernim tkivima na fiziološko dejstvo insulina [1,8,31,34].

Lekove izbora, pak, predstavljaju inhibitori sistema renin-angiotenzin, bilo da se radi o inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), bilo da su u pitanju blokatori angiotenzinskih receptora, odnosno antagonisti angiotenzina II [1,8,10]. Većina preporuka za lečenje metaboličkog sindroma preferira njihovu upotrebu jer, pored uticaja na sam krvni pritisak, deluju renoprotektivno kod bolesnika sa dijabetesom, poboljšavaju endotelnu funkciju i smanjuju rizik nastanka tipa 2 dijabetesa [1,2,8,9,31,33,34]. Naime, načinjen je veliki broj studija sa ACE inhibitorima (enalapril, kaptopril, lizinopril, randolapril) i blokatorima angiotenzinskih receptora (losartan, valsartan, kandesartan) u kojima je registrovana redukcija rizika za nastanak dijabetesa između 14-87% u različitim studijama [3,11,31,35,36]. Ispitivanja s vremenski dužim praćenjem većih grupa ispitanika trebalo bi da potvrde ove rezultate.

Terapija protromboznog i proinflamatornog stanja

Postoje pouzdani dokazi da je metabolički sindrom udružen s postojanjem proinflamatornog stanja, što se ispoljava povišenjem C-reaktivnog proteina u plazmi [1,4,8,10]. Smatra se da su gojaznost i tip 2 dijabetesa povezani s razvojem insulinske rezistencije preko povećanog stvaranja proinflamatornih citokina -tumor necrosis factor- α (TNF- α) i interleukina-6 (IL-6), a da redukcija telesne mase dovodi do njihovog smanjivanja i ublažavanja sklonosti za nastanak inflamatornog procesa. Terapijski vodiči ne daju nikakve preporuke za eventualne medikamentne intervencije osim saveta za promenu načina života i redukciju telesne mase [1,8,10]. Treba, ipak, reći da se među brojnim plejotropnim dejstvima statina navodi i antiinflamatorni učinak koji se ogleda u snižavanju nivoa C-reaktivnog proteina, a isto dejstvo se pripisuje i blokatorima angiotenzinskih receptora [31].

Protrombozno stanje kod osoba s metaboličkim sindromom odlikuje se povišenjem PAI-1 i fibrinogena u plazmi. S druge strane, gubitak na telesnoj masi i poboljšanje insulinske senzitivnosti tokom primene metformina i tiazolidindienona praćeno je i snižavanjem nivoa PAI-1 [38]. Vodiči za lečenje metaboličkog sindroma savetuju jedino primenu malih doza aspirina, bez drugih preciznijih uputstava, a po nekim autorima preporučuje se i primena klopidogrela ili tiklopidina [1,2,8-11].

Apstrakt

Lečenje metaboličkog sindroma treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze u cilju prevencije nastanka kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa tipa 2, kao i povećanog mortaliteta, prvenstveno zbog koronarne bolesti srca, moždanog udara i drugih komplikacija dijabetesa. Lečenje je vrlo je kompleksno i podrazumeva delovanje na insulinsku rezistenciju, gojaznost i sve druge komponente metaboličkog sindroma. Osnovu lečenja čine nefarmakološke mere: promena načina života, redukcija prekomerne telesne mase, dijetski režim ishrane sa smanjenim unosom kuhinjske soli, povećana fizička aktivnost i istovremeno delovanje na sve druge faktore rizika za nastanak ateroskleroze (pre svega, prekid pušenja). Vrlo često je potrebno primeniti i medikamentnu terapiju. Posebno se razmatra farmakoterapija gojaznosti, aterogene dislipidemije, poremećene glikozne tolerancije ili već nastalog dijabetesa i insulinske rezistencije, arterijske hipertenzije, protromboznog i proinflatarnog stanja. Prilikom propisivanja lekova treba voditi računa i o njihovim nepoželjnim dejstvima, kao i o mogućnosti da neki lek koji povoljno deluje na jednu komponentu ovog sindroma može imati nepovoljno dejstvo na neku drugu komponentu, pre svega na insulinsku senzitivnost.

LITERATURA

- Carlson LA. Clinician's Manual on The Metabolic Syndrome, London: Science Press; 2004.
- Florez H, Goldberg R. Metabolic syndrome revisited. Intern Diabetes Monitor 2006; 18(5):1-8.
- Eckel R. The Metabolic Syndrome. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Micić D, Stamenković-Pejković D. Metabolički sindrom. In: Kažić T, Ostojić M. editors Klinička kardiovaskularna farmakologija, Beograd: Integra; 2009: 143-58.
- Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 659-63.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110:1245-50.
- Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366(9491):1059-62.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Scientific Statement. Executive Summary. Circulation 2005; 112:e285-e90.
- Stokić E, Tomić-Naglić D, Đerić M, Jorga J. Terapijske opcije u lečenju kardio-metaboličkog rizika. Med Pregl 2008; LXI(suppl 3): 54-8.
- Zieve FJ. The Metabolic Syndrome: Diagnosis and Treatment. Clinical Cornerstone 2004; 6(Suppl 3): S5-S13.
- Lepšanović L. Medikamentno lečenje kardiometaboličkog sindroma. In: Hadži Pešić Lj. editor Redukcija kardiometaboličkog sindroma, Beograd: AMN-SLD; 2009: 77-97.
- Bray GA. Pharmacological treatment of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. editors Handbook of Obesity, New York: M. Decker; 1998: 953-75.
- Scheen AJ. Antiobesity drugs: from enhanced weight loss to improved metabolic profile. Intern Diabetes Monitor 2007; 19(4): 9-21.
- Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN. et al. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. Arch Fam Med 2000; 9:160-7.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A. et al. Management of obesity in adults: european clinical practice guidelines. Obes Facts 2008; 1: 106-16.
- Mittendorfer B, Ostlund RE, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obes Res 2001; 9:599-604.
- Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX. et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. A 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care 2002; 25:1033-41.
- 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; 27:155-61.
- Filippatos TD, Kiotsis DN, Liberopoulos EN. et al. A review of the metabolic effects of sibutramine. Curr Med Res Opin 2005; 21: 457-68.
- Jordan J, Scholze J, Matiba B. et al. Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. Int J Obes 2005; 29:509-16.
- Rossi M, Barretto-Fereira S, Chaves A. et al. Remission of metabolic syndrome: a study of 140 patients six months after Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2008; 18:601-6.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Atherosclerosis 2003; 170:145-55.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Position statement. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1):S68-S71.
- Lepšanović L. Hiperlipoproteinemije. In: Kažić T, Ostojić M. editors Klinička kardiovaskularna farmakologija, Beograd: Integra; 2009: 159-93.
- Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC. et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med 2007; 357: 1301-10.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
- Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA. et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:736-44.
- Retnakaran R, Zinman B. Thiazolidines and clinical outcomes in type 2 diabetes. Lancet 2009; 373: 2088-90.
- 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.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359:2072-7.
- Gerstein HC. The potential role of non-glycemic drugs in diabetes prevention. Intern Diabetes monitor 2006; 18(1):1-7.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. et al. The seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560-72.
- 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: 1891-900.
- Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2004;27:247-55.
- Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. J Hypertens 2004; 22:2253-61.
- Leiter L, Lewanczyk RZ. Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species. Type 2 diabetes and angiotensin 2 inhibition. Am J Hypertens 2005; 18:121-8.
- Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 2002; 32(Suppl 3):24-34.
- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obes Rev 2002; 3:85-101.

