

Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju

MARTINA ŠARIĆ¹, MONIKA ŠKUNCA², MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ¹,
VELIMIR BOŽIKOV³

¹Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Ljekarna Škunca, Novalja

³KB Dubrava, Zagreb

UVOD

Metabolički sindrom je skup visokorizičnih čimbenika koji vode ka razvoju srčanožilnih bolesti i šećernoj bolesti tipa 2. Dva najvažnija čimbenika rizika za razvoj metaboličkog sindroma su velika količina masnog tkiva u struku (visceralna pretilost) i rezistencija stanica perifernih tkiva na učinak inzulina.

Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija metabolički sindrom postaje sve češći zdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Komplikacije koje su posljedica metaboličkog sindroma značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika, a uz to predstavljaju i velik socioekonomski teret. Sa ciljem smanjenja učestalosti metaboličkog sindroma razvijene su razne smjernice, osnova kojih je promjena loših životnih navika koje su dovele do razvoja metaboličkog sindroma.

Kratka povijest metaboličkog sindroma

Već je tridesetih godina dvadesetog stoljeća primjećeno da se u inzulin-neovisnih dijabetičara često javljaju hipertenzija, ateroskleroza i pretilost, no ta su se stanja smatrala komplikacijama dijabetesa. Zatim je Crepaldi 1967. prvi uočio da se u mnogo ljudi istovremeno javljaju pretilost, hipertenzija, dislipidemija i šećerna bolest. Jarrett 1984. godine predlaže da su tip 2 šećerne bolesti i srčanožilne bolesti dva zasebna rizična stanja koja su posljedica neregulirane glikemije. Godine 1988. Reaven definira »sindrom X« koji uključuje više varijabli, među kojima su inzulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija i disglukemija. No, zbog nezadovoljstva tom definicijom, a i zbog razlikovanja od već postojećeg kardiološkog sindroma X, javljaju se alternativni nazivi, među kojima je i metabolički sindrom (1).

S obzirom da je već tada prepoznata povezanost skupa metaboličkih poremećaja, opisanih u raznim pokušajima definiranja »sindroma X«, s rizikom od nastanka koronarne bolesti i šećerne bolesti tipa 2, količina znanstvenih publikacija na tu temu

je brzo rasla, kao i broj radionica i konferencija o metaboličkom sindromu. To je rezultiralo definiranjem metaboličkog sindroma Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, WHO), Europske grupe za istraživanje inzulinske rezistencije (*European Group for the Study of Insulin Resistance*, EGIR) te Nacionalnog programa SAD-a obrazovanja o kolesterolu, Panel liječenja za odrasle III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, NCEP ATP III).

Definicija

Prva formalna definicija metaboličkog sindroma došla je od Svjetske zdravstvene organizacije 1998. godine. Inzulinska rezistencija bila je naglašena kao glavni rizični čimbenik. Dijagnoza metaboličkog sindroma prema kriterijima WHO mogla se postaviti za pacijente koji imaju inzulinsku rezistenciju i još dva dodatna od sljedećih čimbenika rizika: pretilost, hipertenzija, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL-a i mikroalbuminurija (2).

Ubrzo je uslijedila definicija EGIR-a (tablica 1.), a dvije godine kasnije, tj. 2001., NCEP ATP III donio je svoje kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma. Njihov kriterij nije zahtijevao prisustvo inzulinske rezistencije, nego prisutnost tri od pet čimbenika rizika koji su uključivali abdominalnu pretilost (visoko korelira s inzulinskom rezistencijom), povišenu koncentraciju triglicerida, sniženu koncentraciju HDL-a, povišen krvni tlak i povišenu koncentraciju glukoze natašte (poremećenu koncentraciju glukoze natašte ili šećernu bolest tipa 2) (2).

No, postojeće smjernice su se pokazale nedjelotvornima u kliničkoj praksi. Osim što ih je bilo teško primjenjivati, davale su oprečne rezultate. Nadalje, postojanje nekoliko definicija metaboličkog sindroma je uzrokovalo brojne rasprave oko toga koja je definicija bolja, a istodobno je bilo vrlo teško izravno uspoređivati podatke iz studija koje su koristile različite definicije sindroma.

Zbog tih je razloga Međunarodna federacija za dijabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) 2005. dala vlastitu definiciju metaboličkog sindroma čije su se smjernice mogle lako primijeniti i u kliničkoj praksi.

IDF i Američko društvo za srce/Institut za srce, pluća i krv (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*, AHA/NHLBI) pokušali su uskladiti postojeće definicije 2005. godine. IDF je odustao od kriterija inzulinske rezistencije koji je dala WHO, ali je zahtijevao postojanje abdominalne pretilosti kao jednog od pet čimbenika rizika za dijagnozu. Ostali kriteriji slagali su se s kriterijima NCEP ATP III. AHA/NHLBI nije naveo abdominalnu pretilost kao obvezan rizični čimbenik, a ostali kriteriji za dijagnozu slagali su se s kriterijima IDF-a. Vrijednosti koje IDF koristi za mjerenje opsega struka (OS < 94 cm za muškarce; OS < 80 cm za žene) odgovaraju vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM) od 25 kg/m², dok vrijednosti koje koristi AHA/NHLBI (OS < 102 cm za muškarce; OS < 88 cm za žene) odgovaraju vrijednostima ITM-a oko 30 kg/m² (2).

Tablica 1. Definicije metaboličkog sindroma prema WHO, EGIR, NCEP-ATP III i IDF

	WHO Poremećena tolerancija glukoze ili dijabetes i/ili inzulinska rezistencija i dva od sljedećih čimbenika	EGIR Prisutnost hiperinulinemije natašte (najviših 25%) i dva od sljedećih faktora	ATP-III Tri ili više sljedećih faktora (trigliceridi i HDL se računaju zasebno)	IDF Prisutnost visceralne pretilosti i dva od sljedećih čimbenika
Visceralna pretilost	Omjer struk:bokovi ≥0,9 (muškarci), 0,85 (žene) i/ili ITM>30 kg/m ²	OS≥94 cm (muškarci), 80 cm (žene)	OS≥102 cm (muškarci), >88 cm (žene)	Definirano ovisno o etnicitetu; za Europljane: OS≥94 cm (muškarci), 80 cm (žene)
Krvni tlak (mm Hg)	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg ili prisutna terapija za hipertenziju	>130/85 mmHg ili prisutna terapija za hipertenziju	≥130/85 mmHg ili prisutna terapija za hipertenziju
Dislipidemija (mmol/L)	Trigliceridi ≥1,7 mmol/L HDL<0,9 mmol/L (muškarci), <1,0 mmol/L (žene)	Trigliceridi >2,0 mmol/L ili HDL-c<1,0 mmol/L ili prisutna terapija za dislipidemiju	Trigliceridi ≥1,7 mmol/L HDL-c<1,0 mmol/L (muškarci), <1,3 mmol/L (žene)	Trigliceridi ≥1,7 mmol/L ili HDL-c <1,03 mmol/L kod muškaraca 1,29 mmol/L kod žena ili prisutna terapija za dislipidemiju
Disglukemija (mmol/L)	Glukoza natašte ≥6,1 mmol/L i/ili ≥7,8 mmol/L nakon OTTG	Glukoza natašte ≥6,1 mmol/L, ali bez dijabetesa	Glukoza natašte ≥6,1 mmol/L	Glukoza natašte ≥ 5,6 mmol/L ili prethodno dijagnosticiran dijabetes
Inzulinska rezistencija	Unos glukoze u najnižem kvartilu populacije prilikom HIEGC	Prisutnost hiperinulinemije natašte (tj. unutar najviših 25 % nedijabetičke populacije)		
Ostali čimbenici	Mikroalbuminurija (brzina urinarnog izlučivanja albumina >20 μg/min ili omjer albumin:kreatinin >30 mg/g)			

ITM, indeks tjelesne mase; OS, opseg struka; HDL-c, HDL kolesterol; OTTG, oralni test tolerancije glukoze; HIEGC, *HyperInsulinemic EuGlycaemic Clamp* (zlatni standard za utvrđivanje inzulinske rezistencije)

Prema posljednjem dogovoru predstavnika IDF-a i AHA/NHLBI-a abdominalna pretilost nije obvezan rizični čimbenik za dijagnozu metaboličkog sindroma, već je potrebna pristunost bilo koja tri od pet rizičnih čimbenika da bi se dijagnosticirao metabolički sindrom. Dogovor ipak nije postignut oko uniformnih vrijednosti za mjerenje opsega struka. U tablici 2. prikazani su najnoviji kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma (2).

Tablica 2. Najnoviji kriteriji za kliničku dijagnozu metaboličkog sindroma: potrebna su bilo koja tri od dolje navedenih pet parametara

Parametar	Vrijednost ^a
Povećan opseg struka	Specifično za pojedine populacije
Povišena koncentracija triglicerida (Liječenje hipertrigliceridemije lijekovima)	≥ 1,7 mmol/L
Snižena koncentracija HDL-a	< 1,0 mmol/L (muškarci) < 1,3 mmol/L (žene)
Povišen krvni tlak (Terapija antihipertenzivima)	Sistolički ≥ 130 mmHg i/ili Dijastolički ≥ 85 mmHg
Povišena koncentracija glukoze natašte (Liječenje hiperglikemije lijekovima)	≥ 5,6 mmol/L

Dodatno je 2007., izdana definicija metaboličkog sindroma u djece zbog pojave epidemije pretilosti, a posljedično i metaboličkog sindroma među tom mladom populacijom te zbog toga što se postojeće definicije nisu činile prikladnima za tu dobnu skupinu (tablica 3.). Uvedene su i dobne grupe jer npr. pubertet ima utjecaj na raspodjelu masnog tkiva te osjetljivost tkiva na inzulin i njegovo izlučivanje. Djeca mlađa od 6 godina nisu uzeta u definiciju zbog nedovoljne količine podataka za tu dobnu skupinu.

Prevalencija

Prevalencija metaboličkog sindroma se vrlo brzo povećava, usporedno s povećanjem prevalencije šećerne bolesti tipa 2 i pretilosti pa se danas smatra velikim javnozdravstvenim problemom. Prema definiciji NCEP ATP III prevalencija metaboličkog sindroma u Europi, Aziji, Australiji te Sjevernoj i Južnoj Americi je između 9,6 % i 55,7 %, prema definiciji WHO-a je između 13,4 % i 70 %, a prema definiciji IDF-a između 7,4 % i 50 % (3).

Zbog nemogućnosti pronalaženja podataka o prevalenciji metaboličkog sindroma na području Republike Hrvatske u cijelosti, prikazana je prevalencija među populacijom dviju različitih regija RH, otoka Hvara i Baranje. Te dvije regije razlikuju se po geografskom položaju i običajima što pridonosi razlici u načinu prehrane te ih to čini zanimljivima za usporedbu. Prevalencija metaboličkog sindroma prema kriterijima

Tablica 3. IDF definicija metaboličkog sindroma u djece i adolescenata (17)

Dobna skupina (god.)	Pretilost (OS)*	Trigliceridi	HDL-c	Krvni tlak	Glukoza (mmol/L) ili T2DM
6 – <10	≥90 %	Metabolički sindrom ne može biti dijagnosticiran, no treba provesti daljnja mjerenja ako postoji obiteljska anamneza za metabolički sindrom, T2DM, dislipidemiju, kardiovaskularnu bolest, hipertenziju i/ili pretilost			
10 – <16 metabolički sindrom	≥90 % ili smjernice za odrasle ako je vrijednost niža	≥1,7 mmol/L	<1,03 mmol/L	Sistolički ≥130 mmHg dijastolički ≥85 mmHg	≥5,6 mmol/L (ako ≥5,6 mmol/L ili prisutan T2DM, preporuča se OGTT)
16+ metabolički sindrom	Koristiti postojeće IDF kriterije za odrasle, tj.: Središnja pretilost (definirana kao opseg struka ≥94 cm za europske muškarce i ≥80 cm za europske žene te vrijednosti specifične za ostale etničke skupine*) plus bilo koji od sljedeća četiri čimbenika: Povišeni trigliceridi: ≥1,7 mmol/L, Smanjen HDL-c: <1,03 mmol/L kod muškaraca i <1,29 mmol/L u žena ili postoji specifično liječenje za ove lipidne abnormalnosti, Povećan krvni tlak: sistolički ≥130 ili dijastolički ≥85 mmHg ili postoji liječenje prethodno dijagnosticirane hipertenzije, Koncentracija glukoze u plazmi natašte od 5,6 mmol/L ili prethodno dijagnosticiran tip 2 diabetes				

OS, opseg struka; HDL-c, HDL kolesterol; T2DM, dijabetes melitus tip 2; OTTG, oralni test tolerancije glukoze

*IDF prepoznaje da postoje etničke, spolne i dobne razlike, no još su potrebna istraživanja za konačnu procjenu rizika

NCEP-a iznosi 40 % (35 % za muškarce, a 42 % za žene) na području Baranje (4), a 26 % (32 % za muškarce, a 24 % za žene) na području otoka Hvara (5).

Patogeneza

Razvoj metaboličkog sindroma teče postupno i njegov nastanak je moguće spriječiti. Dva glavna čimbenika koja uzrokuju razvoj metaboličkog sindroma su inzulinska rezistencija i visceralna pretilost (slika 1).

Pretilost

Rizik povezan s pretilošću je najbolje identificiran povećanjem opsega struka (abdominalna pretilost). Metaboličke studije pokazuju da je povećan opseg struka povezan s povećanim krvožilnim događajima i inzulinskom rezistencijom (6).

Prekomjerni kalorijski unos, praćen smanjenom ili nikakvom tjelesnom aktivnošću i u nekim slučajevima potpomognut genetskim čimbenicima, neophodno dovodi do nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Zbog svoje parakrine i sistemske endokrine funkcije masno tkivo utječe na energetske homeostazu, osjetljivost inzulina, metabolizam lipida, upalu i imunitet (6). Za razliku od subkutanog masnog tkiva, visceralno masno tkivo je metabolički aktivni organ koji luči različite molekule nazvane adipo(cito)kini (7, 8).

Najvažniji adipo(cito)kini su leptin, adiponektin, rezistin, TNF- α (čimbenik nekroze tumora- α), IL-6 (interleukin-6), MCP-1 (*macrophage and monocyte chemoattractant protein*) i PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena čija povišena razina doprinosi razvoju tromboze). Adipo(cito)kini sudjeluju u regulaciji osjećaja gladi (leptin i adiponektin smanjuju osjećaj gladi), regulaciji inzulinske osjetljivosti (leptin i adiponektin povećavaju osjetljivost na inzulin, a TNF- α i rezistin smanjuju), nastanku upalnih procesa (adiponektin djeluje protuupalno, rezistin, TNF- α , IL-6 i ostali citokini djeluju proupalno) te u nastanku ateroskleroze. Zbog lučenja citokina koji djeluju proupalno, visceralna pretilost se smatra stanjem trajne upalne aktivnosti niskog stupnja te vodi do endotelne disfunkcije i napredovanja arterijske hipertenzije (7, 8).

Adiponektin je važan protein kojeg izlučuje masno tkivo, a ključan je za regulaciju funkcije inzulina i energetske homeostaze. Inhibira ekspresiju hepatičkih enzima za glukoneogenezu i smanjuje stupanj endogene produkcije glukoze. U mišićima povećava transport glukoze i oksidaciju masnih kiselina. Također, smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina u krvi što omogućava poželjan lipidni profil i sprječava nastajanje aterogene dislipidemije, dovodi do bolje kontrole glikemije i slabi upalni odgovor koji se pripisuje protuupalnim citokinima. Adiponektin ima i povoljan učinak na endotelnu vaskularnu funkciju i djeluje kardioprotektivno nakon ishemije (6).

Postoji negativna korelacija između koncentracije adiponektina u plazmi i indeksa tjelesne mase te su koncentracije adiponektina u plazmi niske kod osoba s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2. Smanjena ekspresija adiponektina može biti zbog utjecaja adipokina, kao što su TNF- α i IL-6 koji su prekomjerno ekspimirani u stanju pretilosti. Gubitak težine dovodi do povećanja razine adiponektina (6).

Kod pojave pretilosti često se javlja rezistentnost tkiva na leptin što vodi daljnjem nakupljanju masnog tkiva budući da nema fiziološke regulacije osjećaja gladi. Zbog međusobnog utjecaja adipo(cito)kina, javlja se poremećaj u njihovoj homeostazi. Posljedično se javljaju krvožilne bolesti, ateroskleroza i inzulinska rezistencija (7).

Hiperglikemija i inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija ne nastaje samo kao posljedica pretilosti. S jedne strane postoje prirodni čimbenici na koje se ne može utjecati promjenom životnih navika, koji uključuju mutacije gena za inzulinski receptor, transportere glukoze i signalne proteine, stvaranje protutijela na inzulinski receptor, te neke još neidentificirane.

S druge strane postoje stečeni čimbenici koji su uzrokovani okolišem, životnim navikama i prirodnim procesom starenja. Stečeni čimbenici su tjelesna neaktivnost, nezdrava prehrana, starija životna dob, utjecaj nekih lijekova, glukotoksičnost i lipotoksičnost (9, 10, 11).

Kada inzulinska rezistencija jednom nastane, njene posljedice su vidljive na različitim tjelesnim sustavima.

Zbog nastojanja da se održi normalna razina glikemije te da se prevlada inzulinska rezistencija, β -stanice gušterače luče povećanu količinu inzulina i nastaje kompenzatorna hiperinzulinemija. Ako su β -stanice funkcionalne, neće doći do hiperglikemije i inzulinska rezistencija će biti kompenzirana, međutim postoji rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 (11).

Kod većine bolesnika s inzulinskom rezistencijom se ne razvija odmah hiperglikemija, ali je inzulinska rezistencija temeljni uzrok hipertenzije i dislipidemije (12). Inzulinska rezistencija i njene komplikacije vjerojatno nastaju zbog stvaranja velikih količina slobodnih masnih kiselina iz abdominalnog masnog tkiva te njihovog odlaska u jetru putem portalne vene (13). Nedostatno inzulinsko djelovanje u metabolizmu glukoze uključuje nemogućnost inzulina da suprimira produkciju glukoze putem jetre i bubrega te da regulira unos glukoze kao i njen metabolizam u tkivima osjetljivim na inzulin (mišići i masno tkivo) (6).

U organizmu postoje tkiva koja zadrže normalnu osjetljivost na inzulin unatoč kroničnoj izloženosti hiperglikemiji pa pojava hiperinzulinemije uzrokuje pojačani fiziološki odgovor. Dodatno kao posljedica hiperinzulinemije dolazi do povećane sekrecije androgena iz jajnika, što je jedan od čimbenika patogeneze sindroma policiističnih jajnika (11, 14).

Dislipidemija

Većina bolesnika s metaboličkim sindromom ima neuravnotežene vrijednosti lipida u krvi koje rezultiraju vaskularnom upalom i aterosklerotskim plakom. Aterogena dislipidemija uključuje hipertrigliceridemiju, promjene koncentracije VLDL čestica, sniženu koncentraciju HDL-a i povišenu razinu apolipoproteina B (apo B) kao rezultat povišene koncentracije LDL čestica. Male guste LDL čestice se pojačano odlažu u stijenku krvnih žila što djeluje toksično na endotel krvnih žila i osnova je aterogeneze (6, 11, 15).

U prošlom odjeljku je već spomenuta veza između inzulinske rezistencije i dislipidemije. Inzulin u adipocitima inhibira lipazu odgovornu za razgradnju triglicerida u slobodne masne kiseline. Hiperinzulinemija povećava protok slobodnih masnih kiselina u jetri povećavajući hepatičku sintezu triglicerida (6, 11, 15).

Povišenje hepatičkog unosa slobodnih masnih kiselina stimulira sekreciju apo B-100 što vodi k povišenju broja čestica koje sadrže apo B. Apo B je jezgreni protein

aterogenih lipoproteina koji uključuju VLDL, IDL i LDL čestice. Svaki od ovih lipoproteina sadrži jednu molekulu apo B. Koncentracija apo B u plazmi odražava ukupni broj aterogenih čestica u krvi (6).

Sniženje koncentracije HDL čestica je posljedica promjene u njihovu sastavu i metabolizmu. Metabolizam HDL-a i VLDL-a je usko povezan pa je porast razine triglicerida u krvi povezan sa sniženjem razine HDL čestica (6).

Hipertenzija

Pretilost pozitivno korelira s povišenim krvnim tlakom u srednjim godinama. Postoji povezanost i između inzulinske rezistencije i hipertenzije jer se gubi vazodilatatorno djelovanje inzulina, dok je renalna reapsorpcija natrija očuvana. Inzulin također povećava aktivnost simpatikusa, što je učinak koji može biti očuvan u okolnostima inzulinske rezistencije. Same slobodne masne kiseline mogu djelomično utjecati na vazokonstrikciju (6), što sve utječe na razvoj hipertenzije.

Aterogeneza

Inzulinska rezistencija uzrokuje disfunkciju stanica krvnih žila jer inzulin ima antiaterogeni učinak na endotelne i glatke mišićne stanice stijenke krvnih žila. Zbog rezistencije se smanjuje sinteza dušičnog oksida te se javlja vazokonstrikcija i oksidativni stres. Taj učinak rezistencije je još jedan čimbenik u ubrzanom nastanku ateroskleroze kod inzulinske rezistencije (16).

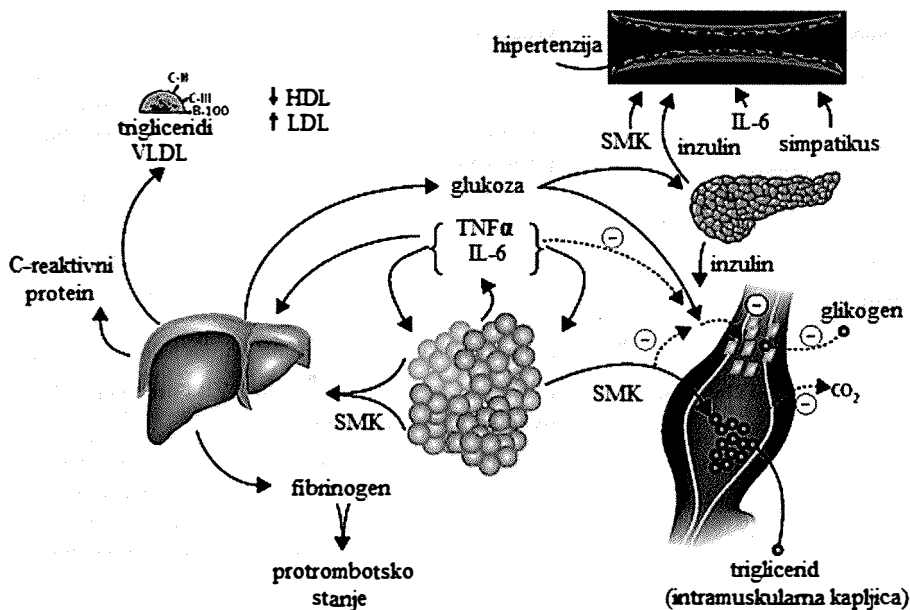
Proupalno stanje

Nakupljanje abdominalnog masnog tkiva potiče i proupalno stanje. Metabolički sindrom je karakteriziran proupalnim stanjem i oksidacijskim stresom koji dalje povećavaju rizik od krvožilnih bolesti. Proupalni citokini kao što su C-reaktivni protein (CRP), IL-6 i TNF- α mogu promovirati inzulinsku rezistenciju i oslabljenu toleranciju na glukozu te tako ubrzati razvoj metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 (13). Zbog prisutnosti čimbenika koji privlače makrofage dolazi do progresivne infiltracije makrofaga i razvoja proupalnog stanja (6).

Liječenje

Početni korak u liječenju metaboličkog sindroma je prepoznavanje bolesnika u najranijem mogućem stadiju i osvješćivanje bolesnika o riziku od šećerne bolesti tipa 2 i krvožilnih bolesti. Najbitnija terapijska intervencija je promjena životnih navika s naglaskom na smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne aktivnosti i promjenu prehrambenih navika (6, 12). Uz liječnika i uloga ljekarnika je vrlo značajna u ranom prepoznavanju metaboličkog sindroma i pravilnom savjetovanju bolesnika. Ljekarnička uloga je bitna i u osvješćivanju populacije i mjerama prevencije, tj. savjetima o zdravom načinu života.

Bolesti koje proizlaze iz definicije metaboličkog sindroma liječe se farmakološki (antihipertenzivima, antidijabeticima, hipolipemicima, lijekovima za liječenje pretilosti



Slika 1. Patogeneza metaboličkog sindroma: Visceralno masno tkivo ima središnju ulogu u razvoju metaboličkog sindroma. Proizvodnjom velikih količina slobodnih masnih kiselina i upalnih čimbenika, ima velik utjecaj na rad jetre, mišića, gušterače te stijenke krvnih žila stvarajući dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju te upalni proces na razini cijelog organizma (19)

i dr.), ako promjena životnih navika nije bila dostatna (6). Ne postoje zasebne smjernice za liječenje metaboličkog sindroma, već terapijski cilj i preporuke za liječenje proizlaze iz smjernica za svaku pojedinu bolest koja je komponenta metaboličkog sindroma. Tablica 4. prikazuje preporuke u liječenju i terapijske ciljeve, a temelje se na postojećim NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*), AHA (*American Heart Association*) i ADA (*American Diabetic Association*) smjernicama za pojedine bolesti (17).

Tablica 4. Ciljevi terapije i preporuke za liječenje metaboličkog sindroma (18)

Terapijski cilj	Preporuke u liječenju
Rizični čimbenici vezani uz životne navike	Dugoročna prevencije razvoja KŽB i prevencija (ili terapija) šećerne bolesti tipa 2
Abdominalna debljina u prvoj godini smanjiti TT za 7–10 % od početne TT, nastaviti do željene TT (ITM < 25 kg/m ²). postići/zadržati opseg struka < 102 cm (M) i < 88 cm (Ž).	Smanjenje/održavanje TT uz uravnoteženu prehranu sa smanjenim unosom kalorija, povećanje tjelesne aktivnosti i ukoliko je moguće uključivanje u bihevioralnu terapiju. Već i blago smanjenje TT je pokazalo značajne dobrobiti na cjelokupno zdravlje.

Terapijski cilj

Preporuke u liječenju

Tjelesna neaktivnost

redovna aktivnost srednjeg intenziteta; barem 30 min (poželjno ≥ 60 min), svakodnevno ili barem 5 dana u tjednu.

Kod bolesnika sa KŽB potrebna je detaljna procjena povijesti fizičke aktivnosti i/ili test opterećenja kako bi se dale preporke. Poticati 30–60 min aerobne aktivnosti srednjeg intenziteta. Za visoko rizične bolesnike (npr. nedavni akutni koronarni sindrom ili revaskularizacija), preporučiti medicinske programe.

Aterogena dijeta

smanjiti unos zasićenih masti, trans-masti i kolesterola

Preporuke: zasićene masti $< 7\%$ ukupnih kalorija; smanjiti trans-masti; kolesterol iz hrane < 200 mg/dan; ukupne masti 25–35 % ukupnih kalorija. Većina unesenih masnoća trebaju biti nezasićene masnoće; ograničiti unos jednostavnih šećera.

Metabolički rizični čimbenici

Kratkoročna prevencija razvoja KŽB i prevencija (ili terapija) šećerne bolesti tipa 2

Aterogena dislipidemija

Primarni cilj: povišeni LDL

ciljna vrijednost ovisna o visini rizika od KVB; $< 2,6$ mmol/L kod visokog rizika; $< 3,4$ mmol/L kod srednjeg rizika; $< 4,9$ mmol/L kod niskog rizika

Gore navedene nefarmakološke mjere za sve bolesnike, neovisno o visini rizika. Kod visokog rizika dodatno se uvodi lijek ili po potrebi kombinacija više lijekova koji djeluju na snižavanje LDL-a. Kod grupa bolesnika sa srednjim i niskim rizikom, farmakoterapija se uvodi tek nakon što su nefarmakološke mjere bile neučinkovite.

Sekundarni cilj: povišeni ne-HDL*

ciljna vrijednost ovisna o visini rizika od KVB; $< 3,4$ mmol/L kod visokog rizika; $< 4,1$ mmol/L kod srednjeg rizika; $< 4,9$ mmol/L kod niskog rizika

Glavni način za postizanje ciljne vrijednosti ne-HDL-a je intenzivirati terapiju za snižavanje LDL-a. Dodatna mogućnost: dodatak fibrata ili nikotinske kiseline. Toj mogućnosti se daje prednost kod visoko rizičnih bolesnika, te za bolesnike kojima su TG $\geq 5,64$ mmol/L.

Tercijarni cilj: sniženi HDL

ciljna vrijednost nije točno određena: povećanje HDL-a do razine koja je moguća uz standardnu terapiju za aterogenu dislipidemiju

Pojačati nefarmakološke mjere. Procijeniti potrebu za uvođenjem fibrata ili nikotinske kiseline nakon već uvedene terapije lijekovima za snižavanje LDL-a (kao što je opisano za povećani ne-HDL).

Povišeni KT

$< 140/90$ mmHg (ili $< 130/80$ mmHg kod dijabetičara)

Za KT $\geq 120/80$ mmHg: promjena životnih navika: smanjenje TT, povećanje tj. aktivnosti, umjereno konzumiranje alkohola, smanjeni unos soli, veći unos svježeg voća, povrća i mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masnoća

Za KT $\geq 140/90$ mmHg (ili $130/80$ mmHg kod osoba s kroničnom bolesti bubrega ili dijabetesom): antihipertenzivna terapija

Povišena glukoza

kod oštećene tolerancije glukoze, cilj je odgoditi progresiju u šećernu bolest tipa 2. Kod bolesnika sa šećernom bolesti, cilj je $HgA_{1C} < 7,0\%$

Kod oštećene tolerancije glukoze, poticati nefarmakološke mjere.

Kod dijabetesa, uz promjene životnih navika, uvodi se i farmakoterapija. Potrebno modificirati ostale rizične čimbenike za KŽB

Terapijski cilj	Preporuke u liječenju
Protrombotsko stanje smanjiti rizične čimbenike za poremećaje koagulacijsko-fibrinolitičkog sustava	Kod visoko rizičnih bolesnika: acetilsalicilna kiselina u niskoj dozi; moguća potreba za klopidogrelom u slučaju kontraindikacije na acetilsalicilnu kiselinu. Kod bolesnika sa srednjim rizikom: procijeniti potrebu za profilaksom s niskom dozom acetilsalicilne kiseline.
Proupalno stanje	Preporuke: nema specifične terapije osim promjena životnih navika

TT, tjelesna težina; ITM, indeks tjelesne mase; KŽB, krvožilne bolesti; MS, metabolički sindrom; KT, krvni tlak; HgA_{1c}, glikolizirani hemoglobin

*ne-HDL je zbroj LDL + IDL + VLDL-kolesterola, a izračunava se oduzimanjem vrijednosti HDL-kolesterola od ukupanog kolesterola. Studije su pokazale da je bolji prediktor rizika za bolesti krvožilnog sustava nego je LDL-kolesterol, posebice u slučaju povišenih triglicerida.

ZAKLJUČAK

Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija metabolički sindrom postaje sve češći javnozdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. U radovima na temu metaboličkog sindroma, kao i u kliničkoj praksi, nailazi se na razlike u definiranju i dijagnosticiranju ove bolesti. Stoga je vrlo bitan koncenzus, postignut između dviju značajnih organizacija IDF-a i NCEP/ATPIII, prema kojemu se metabolički sindrom dijagnosticira kada su prisutna bilo koja tri od pet čimbenika: povećani opseg struka koji ukazuje na abdominalnu pretilost, povišeni LDL, sniženi HDL, povišeni krvni tlak i povišena glukoza u krvi. U terapiji ove bolesti najznačajnija je promjena životnih navika, vezana uz mijenjanje prehrambenih navika i povećanje fizičke aktivnosti, a u nekim slučajevima je potrebna i terapija lijekovima za snižavanje krvnog tlaka, masnoća i glukoze u krvi. Uključivanje ljekarnika u otkrivanje i praćenje bolesnika s metaboličkim sindrom vrlo je bitno, te može pridonijeti smanjenju učestalosti metaboličkog sindroma.

Metabolic syndrome - new approach in definition and treatment

by M. Šarić, M. Škunca, M. Ortner Hadžiabdić, V. Božikov

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is a combination of medical disorders that, when occurring together, increase the risk of developing cardiovascular disease and diabetes. Its prevalence has increased and it has become a significant public health issue around the world. The definition of MS varies among different organisations. The consensus has been made among the two most influential definitions (IDF and NCEP/ATPIII), and the diagnosis of MS could be established if any three of five factors were present;

these are abdominal obesity measured as waist circumference, elevated triglycerides, reduced HDL-C, elevated blood pressure, and elevated fasting glucose.

Management of MS focuses on recognizing patients with MS and introducing measures to decrease their risk factors. Primary recommendations are lifestyle changes (healthy diet and physical activity), but pharmacology treatment (i.e. antihypertensive, antidiabetic, antihyperlipidemic) for specific condition is indicated if lifestyle changes were not effective and did not result in the recommended goals. The role of the pharmacist is very important in identifying patients with MS, educating patients about lifestyle changes, monitoring the progress and referral to other healthcare providers, if needed.

Literatura – References

1. Božikov V. Metabolički sindrom – povijesne napomene. *Medicus* 2004; 13(2): 5–8.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645.
3. Kastorini C, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet in Metabolic Syndrome and its Componentes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1299–313.
4. Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H, Dumančić I, Zelić Ž, Majetić Cetina N, Smolić R, Volarević M, Missoni S, Tomljenović A, Szivovicza L, Duraković Z, Xi H, Chakraborty R, Deka R, Tucak A, Rudan P. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Interior of Croatia: The Baranja Region. *Coll Antropol*. 2008; 32: 659–665.
5. Deka R, Smolej Narančić N, Xi H, Turek S, Čubrilo-Turek M, Vrhovski-Hebrang D, Janičević B, Tomljenović A, Szivovicza L, Jin L, Chakraborty R, Rudan P. Metabolic Syndrome in the Island Population of the Eastern Adriatic Coast of Croatia. *Coll Antropol*. 2008; 32: 85–91.
6. Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Part I. *Prev Cardiol*. 2008; 11: 155–161.
7. Smith U, Yang X. Adipocytokines and the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome. In: Byrne CD, Wild SH, editors. *The Metabolic Syndrome*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2005; 239–262.
8. Dyck DJ, Heigenhauser GJ, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol*. 2006; 186(1): 5–16.
9. Cripps RL, Ozanne SE. Developmental Origins of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. In: Byrne CD, Wild SH, editors. *The Metabolic Syndrome*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd. 2005; 123–142.
10. Reiner Ž, Laganović M. Metabolički sindrom – međuodnos inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije i mikroalbuminurije. *Medicus*. 2004; 13(2): 57–65.
11. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus*. 2004; 13(2):15–25.
12. La Londe MA, Graffagnino CL, Falko JM, Snow RJ, Spencer K, Caulin-Glaser T. Effect of a Weight Management Program on the Determinants and Prevalence of Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2008; 16: 637–642.
13. Fernandez ML. Metabolic Syndrome and the Components of the Mediterranean Diet. *Functional Foods in Health and Disease*. 2011; 2: 25–38.

14. Sattar N, Fleming R. Polycystic Ovary Syndrome. In: Byrne CD, Wild SH, editors. The Metabolic Syndrome. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd. 2005; 305–332.
15. Ahmed MH, Byrne CD. Non-alcoholic Steatohepatitis. In: Byrne CD, Wild SH, editors. The Metabolic Syndrome. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd. 2005; 279–303.
16. Cunningham S, Hanson M. Developmental Origins of Vascular Dysfunction and Disease. In: Byrne CD, Wild SH, editors. The Metabolic Syndrome. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd. 2005; 85–122.
17. International Diabetes Federation. Criteria for metabolic syndrome in children and adolescents. Pristupljeno: 10.12.2012. Dostupno na: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome/children/criteria>
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005; 112: 2735–2752.
19. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365: 1415–1428.

Primljeno 28. veljače 2013.