Liječenje metaboličkog sindroma u šećernoj bolesti

Franjković, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:926093

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lorena Franjković

Liječenje metaboličkog sindroma u šećernoj bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Spomenke Ljubić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

ABCA1 – engl. ATP-binding cassette transporter A1

ACEi – inhibitor konvertaze angiotenzina (engl. angiotensin-converting-enzyme inhibitor)

ADA – Američko udruženje za šećernu bolest (engl. American Diabetes Association)

ADP – adenozin difosfat

AHA/NHLBI – engl. American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute

apo A – apolipoprotein A

apo B – apolipoprotein B

ARB – blokator angiotenzinskog receptora (engl. angiotensin II receptor blockers)

CCB – blokator kalcijskih kanala (engl. calcium channel blockers)

CEPT – kolesterol ester transfer protein (engl. cholesteryl ester transfer protein)

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat

COX 2 – ciklooksigenaza 2

CRP – C reaktivni protein

DASH – engl. Dietary Approach to Stop Hypertension

eGDR – engl. estimated glucose disposal rate

EGIR – engl. European Group for the Study of Insulin Resistance

eNOS – endotelna sintetaza dušikovog oksida (engl. endothelial nitric oxide synthase)

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1 (engl. glucagon-like peptide-1)

GLUT 1 – transporter za glukozu tip 1 (engl. Glucose transporter 1)

GLUT 4 – transporter za glukozu tip 4 (engl. Glucose transporter 4)

HbA1c – hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein)

HDL-C – HDL kolesterol (engl. HDL cholesterol)

HMG-CoA reduktaza - 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaza

ICAM-1 – intercelularna adhezijska molekula 1 (engl. Intercellular Adhesion Molecule 1)

IDF – Međunarodna federacija za dijabetes (engl. Interntional Diabetes Federation)

IFG – poremećaj tolerancije glukoze natašte (engl. impaired fasting glucose)

IFN γ – interferon gama

IGF-1 - Insulinu sličan faktor rasta 1 (engl. Insulin-like growth factor 1)

IGT – poremećaj tolerancije glukoze (engl. impaired glucose tolerance)

IL-1β – interleukin 1 beta

IL-6 – interleukin 6

ITM – indeks tjelesne mase

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. low density lipoprotein)

LDL-C – LDL kolesterol (engl. LDL cholesterol)

MCP-1 – monocitni kemoatraktivni protein 1 (engl. Monocyte chemoattractant protein-1)

MMP-9 – matriks metaloproteinaza 9 (engl. matrix metalloproteinase 9)

mTOR – engl. mammalian target of rapamycin

NCEP ATP III – engl. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

NF-kB – nuklearni faktor kB (engl. the nuclear factor NF-κB)

NPC1L1 – engl. Niemann-Pick C1-Like 1

OS – opseg struka

PAI-1 – plazminogen aktivator inhibitor 1 (engl. plasminogen activator inhibitor-1)

PCSK-9 - proproteinska konvertaza subtilizin keksin tipa 9 (engl. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9)

PI3K – fosfoinozitid 3-kinaza (engl. phosphoinositide 3-kinase)

PKC – protein kinaza C (engl. protein kinase c)

PPAR α - peroksisomski proliferator-aktivirani receptor alfa (engl. peroxysome proliferator-activated receptor alfa)

PPAR γ – peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gamma (engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma)

RAS – renin-angiotenzin sustav (engl. renin–angiotensin system)

SAA3 – serum amiloid A3 (engl. serum amyloid A3)

SMK – slobodne masne kiseline

TAFI – engl. thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TF – tkivni faktor (engl. tissue factor)

TG – trigliceridi (engl. Triglyceride)

TGF-β – transformirajući faktor rasta beta (engl. Transforming growth factor beta)

TNFα – čimbenik tumorske nekroza alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

t-PA – tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue plasminogen activator)

VCAM-1 – vaskularna stanična adhezijska molekula 1(engl. Vascular cell adhesion protein 1)

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. Very-low-density lipoprotein)

vWF – von Willenbrand faktor (engl. Von Willebrand factor)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

WHR – omjer struk bokovi (engl. waist-hip ratio)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD 1
4. TJELESNA AKTIVNOST 4
5. PREHRANA 5
6. ABDOMINALNI TIP DEBLJINE 6
   - 6.1. Slobodne masne kiseline 6
   - 6.2. Inhibitor aktivacije plazminogena - 1 6
   - 6.3. Faktor tumorske nekroze alfa 7
   - 6.4. C-reaktivni protein 7
   - 6.5. Interleukin-6 7
   - 6.6. Adiponektin 8
   - 6.7. Leptin 8
   - 6.8. Liječenje – farmakološki pristup 9
   - 6.9. Barijatrijska kirurgija 9
7. INZULINSKA REZISTENCIJA I HIPERGLIKEMIJA 10
   - 7.1. Liječenje 11
   - 7.1.1. Metformin 11
   - 7.1.2. Akarboza 12
   - 7.1.3. Pioglitazon 12
8. HIPERTENZIJA 13
   - 8.1. Patofiziologija hipertenzije 13
   - 8.2. Liječenje hipertenzije 14
   - 8.2.1. Kombinirana terapija 14
   - 8.2.2. Ciljevi liječenja hipertenzije 15
9. PROINFLAMATORNO STANJE 17
   - 9.1. Pretilost i sistemna upala 17
   - 9.2. Sistemna upala i povećan kardiovaskularni rizik 17
   - 9.3. C-reaktivni protein 18
   - 9.4. Efekti kardioprotektivne terapije na sistemu upale 18
10. PROKOAGULANTNO STANJE 20
   - 10.1. Promjene u hemostazi 20
   - 10.1.1. von Willebrandov faktor i faktor VIII 20

10.1.2. Tkivni faktor 20
10.1.3. Faktor VII 21
10.1.4. Fibrinogen 21
10.2. Hipofibrinoliza 22
10.2.1. Plazminogen aktivator inhibitor 22
10.2.2. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) 22
10.3. Pojačana aktivnost trombocita 22
10.4. Liječenje 22
10.4.1. Cilostazol 22
10.4.2. Aspirin 22
10.4.3. Tienopiridini 23
10.4.4. Dipiridamol 23
10.4.5. Pentoksifilin 23
10.4.6. Naftidrofuril 23
11. DISLIPIDEMIJA 24
11.1. Patofiziologija 24
11.1.1. Povišena razina slobodnih masnih kiselina 24
11.1.2. Povišena razina triglicerida 25
11.1.3. Male guste čestice LDL-a 25
11.1.4. Nizak HDL koresterol 26
11.1.5. Postprandijalna lipemija 26
11.2. Farmakoterapija aterogene dislipidemije 27
11.2.1. Statini 27
11.2.2. Fibrati 28
11.2.3. Niacin 28
11.2.4. Agonisti PPARγ 29
11.2.5. Ezetimib 29
11.2.6. Inhibitori proproteinske konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK 9) 29
11.2.7. Kombinirana terapija 29
12. DOUBLE DIABETES 31
13. ZAHVALA 33
14. LITERATURA 34
15. ŽIVOTOPIS 46

1. SAŽETAK

NASLOV RADA: Liječenje metaboličkog sindroma u šećernoj bolesti

AUTOR: Lorena Franjković

Metabolički sindrom je čest metabolički poremećaj povezan s povećanom učestalošću debljine kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Komponente sindroma su abdominalni tip debljine, inzulinska rezistencija, hiperglikemija, dislipidemija, hipertenzija, proinflamatorno stanje i protrombotičko stanje. Patofiziologija sindroma zasniva se na inzulinskoj rezistenciji i povećanom unosu masnih kiselina u prehrani koji dovodi do razvoja abdominalne pretilosti. Sindrom obilježava povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip 2. Novija saznanja govore i o povezanosti metaboličkog sindroma i rizika za nastanak šećerne bolesti tip 1 (double diabetes). Zbog toga je potrebna redovita kontrola, rano prepoznavanje i terapijska intervencija kod rizičnih osoba. Osnovni pristup ovom poremećaju je promjena životnih navika, redukcija tjelesne težine, uravnotežena prehrana te povećanje tjelesne aktivnosti. Ako tim mjerama nisu postignute ciljne vrijednosti individualnih komponenata metaboličkog sindroma, započinje se terapija lijekovima. Glavne skupine lijekova koje se koriste za liječenje metaboličkog sindroma su hipolipemici, antihipertenzivi, hipoglikemici i lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. Ti lijekovi, osim što utječu na pojedinačne komponente metaboličkog sindroma svojim osnovnim mehanizmom djelovanja, djeluju povoljno i na organizam u cijelosti smanjujući upalu i time rizik za nastanak komplikacija.

KLJUČNE RIJEČI: metabolički sindrom, liječenje metaboličkog sindroma, abdominalni tip debljine, inzulinska rezistencija, šećerna bolest

2. SUMMARY

TITLE: Treatment of metabolic syndrome in diabetes

AUTHOR: Lorena Franjković

Metabolic syndrome is a common metabolic disorder associated with an increased incidence of obesity both in the world and in Croatia. The syndrome involves abdominal type of obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, proinflammatory state, and prothrombotic state. The pathophysiology of the syndrome is based on insulin resistance and increased intake of fatty acids in the diet, resulting in the development of abdominal obesity. The syndrome is characterized by an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. More recent findings also indicate the link between metabolic syndrome and the risk of developing type 1 diabetes mellitus (double diabetes). That is why regular follow ups, early recognition, and therapeutic interventions are needed at risk persons. The basic approach to this disorder is a change in life habits, weight loss, a balanced nutrition, and increased physical activity. If these measures do not achieve the target values of the individual components of the metabolic syndrome, drug therapy is started. The major groups of drugs used to treat metabolic syndrome are hypolipemics, antihypertensive agents, hypoglycemics, and medicines for the treatment of coagulation disorders. These medications, apart from affecting individual components of the metabolic syndrome with their basic mechanism of action, are beneficial to the body, reducing the inflammation and therefore the risk of complications.

KEYWORDS: metabolic syndrome, treatment of metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, diabetes

3. UVOD

Pod pojmom metabolički sindrom podrazumijeva se skup čimbenika rizika koji povećava rizik za nastanak kasnih komplikacija šećerne bolest, kardiovaskularnih bolesti (KVB). Osobe s metaboličkim sindromom imaju veću sklonost nastanku šećerne bolesti. U čimbenike rizika koji čine metabolički sindrom svrstava se hiperinzulinemija, abdominalni tip pretilosti, dislipidemija , hipertenzija, proinflamatrono i prokoagulantno stanje. (1)

Još je 1988. godine G. Reaven ukazao na navedene simptome i tako definirao takozvani X-sindrom kojeg po njemu sačinjavaju inzulinska rezistencija s intolerancijom glukoze, hipertenzija i dislipidemija. No, zbog nezadovoljstva tom definicijom, a i radi razlikovanja od već postojećega kardiološkog sindroma X, javljaju se alternativni nazivi, među kojima je i metabolički sindrom. (2,3)

Inzulinska rezistencija i abdominalna tip debljine smatraju se najodgovornijima za nepovoljne ishode metaboličkog sindroma čija je prevalencija svakim danom sve veća. (4)

Dodatni čimbenici koji sudjeluju u nastanku i razvitku metaboličkog sindroma, protrombotičko i proinflamatorna stanja, dodatno povećavaju rizik za nastanak KVB. (1)

Procijenjeno je da oko 20-25 % ukupne svjetske populacije zahvaćeno metaboličkim sindromom, dok u SADu pogađa gotovo polovicu ljudi u dobi od >50 godina. Rizik obolijevanja od KVB takve populacije je tri puta veći, a rizik od smrtog ishoda od istih je dva puta veći u odnosu na ostalu populaciju. Također rizik od nastanka tipa 2 šećerne bolesti je pet puta veći. (5)

Točna etiologija nastanka metaboličkog sindroma još uvijek nije u potpunosti poznata. Sindrom je višekomponentna bolest nastala kompleksnom interakciju genetičkih, metaboličkih te čimbenika iz okoliša. Od čimbenika okoliša, glavnu ulogu u nastanku ovoga stanja ima neadekvatna prehrana i manjak fizičke aktivnosti. (1)

Starenje, proinflamatorno stanje organizma i hormonske promijenje također mogu pridonositi nastanku sindroma iako njihov utjecaj varira u odnosu na pripadnost određenoj etničkoj skupini i spolu. (6)

Prva formalna definicija metaboličkog sindroma proizašla je iz Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) 1998. godine. Dijagnoza se može postaviti ako su uz inzulinsku rezistenciju prisutna još dva dodatna čimbenika rizika od navedenih: pretilost, hipertenzija, povišena koncentracija triglicerida (TG), snižena koncentracija lipoproteina velike gustoće (HDL-a) i mikroalbuminurija. Nakon toga je uslijedila definicija od European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (tablica 1.), a 2001. godine, National Cholesterol

Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) donio je svoje kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma. Oni nisu zahtijevali prisutnost inzulinske rezistencije, nego prisutnost triju od pet čimbenika rizika koji su uključivali abdominalnu pretilost, povišenu koncentraciju triglicerida, sniženu koncentraciju HDL-a, povišen krvni tlak i povišenu koncentraciju glukoze natašte. Međutim, postojeće smjernice je bilo teško primjenjivati u kliničkoj praksi i davale su oprečne rezultate koji nisu bili usporedivi. Značajno je i to da razne definicije daju različiti značaj metaboličkom sindromu kada se na temelju njih radi predikcija kasnih komplikacija i kardiovaskularnih događanja. Zbog toga je Međunarodna federacija za dijabetes (IDF) 2005. godine dala vlastitu definiciju metaboličkog sindroma čije su smjernice bile primjenjive u kliničkoj praksi. IDF i 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, ali je inzistirao na abdominalnoj pretilosti kao jednom od pet čimbenika rizika za dijagnozu. 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 rabi za mjerenje opsega struka (OS < 94 cm za muškarce; OS < 80 cm za žene) odgovaraju vrijednostima indeksa tjelesne mase od 25 kg/m², dok vrijednosti koje rabi AHA/NHLBI (OS < 102 cm za muškarce; OS < 88 cm za žene) odgovaraju vrijednostima ITM-a oko 30 kg/m². (1,7,8)

Tablica 1. Definicija metaboličkog sindroma prema WHO, EGIR, ATP-III, IDF. Prema: Alberti et al. 2009., Alberti et al. 2005., Balkau and Charles, 1999

	WHO **Poremećena tolerancija glukoze ili dijabetes i/ili inzulinska rezistencija i dva od ovih čimbenika**	**EGIR** **Hiperinzulinemija natašte i dva od ovih čimbenika**	**ATP-III** **Tri ili više ovih čimbenika (trigliceridi i HDL računaju se zasebno)**	**IDF** **Visceralne pretilosti i dva od ovih čimbenika**
Visceralna pretilost	Omjer struk : bokovi ≥ 0,9 (muškarci), 0,85 (žene) i/ili ITM > 30 kg/m2	OS ≥ 94 cm (muškarci), 80 cm (žene)	OS ≥ 102 cm (muškarci), > 88 cm (žene)	Definirano ovisno o etničkoj pripadnosti; Europljani: OS ≥ 94 cm (muškarci), 80 cm (žene)
Krvni tlak (mmHg)	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ili korištenje terapije za hipertenziju	> 130/85 mmHg ili korištenje terapije za hipertenziju	≥ 130/85 mmHg ili korištenje terapije 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 korištenje terapije 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 korištenje terapija za dislipidemiju
Disglikemija (mmol/L)	Glukoza natašte ≥ 6,1 mmol/L i/ili ≥ 7,8 mmol/L nakon OTTG-a	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-a	Hiperinzulinemija natašte		
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

Prema posljednjem dogovoru IDF-a i AHA/NHLBI-a potrebna je prisutnost bilo kojih triju od pet rizičnih čimbenika da bi se dijagnosticirao metabolički sindrom ,a abdominalna pretilost nije obvezan rizični čimbenik. Jedinstvene vrijednosti za mjerenje opsega struka nisu postignute. U tablici 2. prikazani su najnoviji kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma. (7)

Tablica 2. Najnoviji kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma. Prema: Alberti et al. 2009.

Čimbenik	Vrijednost
↑ **opseg struka**	specifično za pojedine etničke skupine
↑ **koncentracija triglicerida ili liječenje hipertrigliceridemije lijekovima**	≥ 1,7 mmol/L
↓ **koncentracija HDL-a**	< 1,0 mmol/L (muškarci) < 1,3 mmol/L (žene)
↑ **krvni tlak ili liječenje lijekovima**	≥ 130 mmHg i/ili ≥ 85 mmHg
↑**koncentracija glukoze natašte ili liječenje hiperglikemije lijekovima**	≥ 5,6 mmol/L

Zbog sve veće učestalosti pretilosti u mladih, izdana je 2007. godine definicija metaboličkog sindroma u djece i adolescenata. (tablica 3.). (9)

Tablica 3. Definicija metaboličkog sindroma u djece i adolescenata prema IDF-u. Zimmet et al. 2007.

Dob (godine)	Pretilost (OS)	Trigliceridi	HDL-c	Krvni tlak	Glukoza (mmol/L) ili T2DM
6 -10	≥ 90%	Metabolički sindrom ne može biti dijagnosticiran u ovoj dobnoj skupini, no preporuča se provođenje daljnjih pretraga ako postoji pozitivna obiteljska anamneza (metabolički sindrom, šećerna bolest tip 2, dislipidemija, srčanožilne bolesti, hipertenzija, pretilost).			
10-16 metabolički sindrom	≥ 90% ili smjernice za odrasle ako je vrijednost niža	≥ 1,7 mmol/L	< 1,03 mmol/L	≥ 130 mmHg i ≥ 85 mmHg	≥ 5,6 mmol/L
Više od 16	Rabiti postojeće IDF-ove kriterije za odrasle (tablica 1)				

4. TJELESNA AKTIVNOST

Velika prevalencija sedentarnog načina života u modernog čovjeka jedan je od glavnih čimbenika rizika za pojavu metaboličkog sindroma. Smanjena potrošnja energije jedan je od uzroka nakupljanja masnog tkiva abdominalnog područja, porasta TG u krvi te pojave inzulinske rezistencije.

S druge strane pojačana tjelesna aktivnost poboljšava inzulinsku osjetljivost što utječe na snižavanje TG-a u krvi i porasta vrijednosti HDL-a. Mišićna lipoproteinlipaza, koja je inducirana tjelesnom aktivnošću, utječe na sniženje TG-a. Posljedično je smanjena količina vezanog HDL-a za TG pa slobodni HDL raste. Porastu slobodnog HDL-a pridonosi i povećana količina HDL-kolesterol estera i smanjenje aktivnosti jetrene lipaze. Pojačava se iskorištavanje glukoze i smanjuje se inzulinska sekrecija, a povećava inzulinska osjetljivost.

Tjelesna aktivnost zajedno s pravilnom prehranom ima velik utjecaj na regulaciju krvnog tlaka i smanjenje kardiovaskularnog rizika. Također se tako može spriječiti ili odgoditi pojava tipa 2 šećerne bolesti u kasnijoj životnoj dobi čak za 30-40%. Nije zanemariva činjenica da redovito vježbanje utječe i na zadovoljstvo bolesnika te povećava mišićnu snagu i pokretljivost.

Kao dio liječenja šećerne bolesti uključena je svakodnevna tjelesna aktivnost koju treba biti u skladu s bolesnikovim mogućnostima i afinitetima uz prethodni pregled liječnika. Prije uključivanja u redovito vježbanje u svih je bolesnika potrebno evaluirati zdravstveni status i posebnu pažnju posvetiti onima s kardiovaskularnim komorbiditetima. Elektrokardiogram i ergometriju preporučeno je učiniti kod bolesnika starijih od 35 godina prije početka tjelovježbe. (10)

5. PREHRANA

Bolesnicima s metaboličkim sindromom preporuča se prvenstveno uravnotežena prehrana sa smanjenim kalorijskim unosom. Dnevna redukcija unosa od 500 do 1000 kalorija već može dovesti do značajnog smanjenja kardiovaskularnog rizika. Gubitak tjelesne mase od 20 posto smanjuje učestalost KVB za 40%. No, čak i manje smanjenje tjelesne težine povoljno utječe na razinu glukoze i masnoća u krvi. (11)

Postoje dijete prilagođene osobama s metaboličkim sindromom. Jedna od tih dijeta je DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension). Predviđena je za osobe koje boluju od hipertenzije. Dijeta obiluje voćem, povrćem i orašastim voćem, dok su zasićene masnoće, kolesterol, šećer, sol i rafinirani ugljikohidrati reducirani.

South Beach dijeta započinje prvom fazom u kojoj se izbjegava unos ugljikohidrata. Dolazi do naglog gubitka nekoliko kilograma čime je bolesnik motiviran za daljnje pridržavanje novog režima prehrane. Druga fazu čini mediteranska prehrana čije namirnice imaju mali glikemijski indeks. Konzumira se riba, piletina, nezasićene masne kiseline, povrće, voće i vlakna. South Beach dijeta dovodi do redukcije omjera struk-bokovi (WHR), TG-a i LDL-kolesterola (LDL-C).

Mediteranska dijeta bazirana je na povrću, grahoricama, voću, orašastom voću, maslinovom ulju, cerealijama, ribi, mlijeku, siru, jogurtu i piletini te umjerenim količinama crnog vina, a vrlo malo crvenog mesa i zasićenih masnih kiselina. Za vrijeme provođenja dijete treba pojačati tjelesnu aktivnost. (12,13)

6. ABDOMINALNI TIP DEBLJINE

U današnje vrijeme vlada epidemija debljine kao posljedica drastičnih promijena životnih navika poput smanjenja tjelesne aktivnosti, konzumacije jeftine i kalorijama bogate hrane. Posljedica je povećanje količine masnog tkiva koje se sastoji se od adipocita, stromalnih preadipocita, stanica imunološkog sustava i endotela. Ono odgovara vrlo brzo i dinamično na povećan energetski unos hipertrofijom i hiperplazijom adipocita. (14)

Kod debljine dolazi do progresivnog povećanje količine adipocita pa tako opskrba krvlju može postati nedostatna i posljedično može doći do hipoksije masnog tkiva. Ako hipoksija potraje dulje vrijeme, u masnom tkivu se razvija nekroza i dolazi do infiltracije makrofagima i hiperprodukcije biološki aktivnih metabolita poznatih kao adipocitokini. U adipocitokine spada glicerol, slobodne masne kiseline (SMK), faktor tumorske nekroze alfa (TNFα), interleukin-6 (IL-6), inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) i C-reaktivni protein (CRP). Sve to pogoduje razvoju lokalizirane upale u masnom tkivu koja uvelike pridonosi sistemnom proinflamatornom stanju koje je obilježje metaboličkog sindroma. Adipocitokini djeluju endokrino, autokrino i parakrino i posreduju brojne procese poput inzulinske osjetljivosti, oksidacijskog stresa, energetskog metabolizma, koagulacije i upalnih odgovora koji pogoduju razvitku ateroskleroze, rupturi plaka i aterotrombozi. (15,16)

6.1. Slobodne masne kiseline

Većinu SMK u cirkulaciji proizvodi subkutano masno tkivo. Intraabdominalno masno tkivo je u pozitivnoj korelacijii s koncentracijom SMK u splanhičnom krvotoku. SMK u splanhičnom krvotoku utječu na nakupljanje masnoće u jetri i nastanku masne jetre što je čest nalaz u abdominalnoj debljini. Akutno izlaganje skeletnih mišića povišenim razinama SMK inducira inzulinsku rezistenciju tako što inhibira inzulinom posredovan unos glukoze. Kronično izlaganje pankreasa povišemin razinama SMK narušava funkciju beta stanica. Također, SMK potenciraju produkciju fibrinogena i PAI-1. (17)

6.2. Inhibitor aktivacije plazminogena-1

PAI-1 spada u porodicu serinskih proteaznih inhibitora i izlučuju ga intraabdominalni adipociti, trombociti, i vaskularni endotel. PAI-1 inhibira tkivni aktivator plazminogena i zbog toga može poslužiti kao marker smanjene fibrinolize i aterotromboze.

Plazmatske razine PAI-1 su povećane u pacijenata s abdominalnom pretilosti i u proinflamatornom stanju organizma te tako povećavaju rizik od intravaskularne tromboze i fatalnih kardiovaskularnih događaja. Promijene u razini PAI-1 povezane su s nekoliko patoloških stanja poput infarkta miokarda, duboke venske tromboze, kronične bolesti bubrega, a sve zbog inhibicije degradacije fibrina u krvnim žilama. PAI-1 se može koristiti i kao nezavisni faktor rizika za predviđanje ukupnog kardiovaskularnog rizika.
Studije su pokazale da PAI-1 pokazuje snažnu pozitivnu povezanost s komponentama metaboličkog sidroma poput ITM-a, TG i inzulinske rezistencije. Neke grupe istraživača su čak pronašle da razina PAI-1 nije toliko u korelaciji s dislipidemijom koliko sa specifičnom distribucijom masnog tkiva u metaboličkom sindromu, odnosno s visceralnom raspodjelom masnog tkiva i ektopičnim masnim tkivom u jetri. S obzirom na to, neki predlažu da PAI-1 može služiti kao biomarker za ektopično skladištenje masti. PAI-1 razine se smanjuju proporcionalno sa smanjenjem kalorijskog unosa, gubitkom tjelesne težine te s poboljšanjem inzulinske osjetljivosti. (18)

6.3. Faktor tumorske nekroze alfa

TNFα je proinflamatorni citokin i parakrini medijator u adipocitima. On djeluje lokalno i reducira inzulinsku osjetljivost adipocita. TNFα inducira apoptozu adipocita i potiče inzulinsku rezistenciju tako što aktivira mTOR i protein kinaza C (PKC) signalni put. Parakrino djelovanje potiče i oslobađanje SMK te tako inducira aterogenu dislipidemiju. Koncentracija TNFα u plazmi je pozitivno povezana s tjelesnom težinom, opsegom struka i koncentracijom TG-a, a negativno je povezana s koncentracijom kolesterola visoke gustoće (HDL-C). (19,20)

6.4. C reaktivni protein

Povišene razine CRP-a također su povezane s povećanim opsegom struka, inzulinskom rezisencijom, ITM-om i hiperglikemijom. CRP nezavisno predviđa razvoj buduće KVB i smrtnosti od KVB. (21)

6.5. Interleukin 6

Masno tkivo i skeletni mišići otpuštaju IL-6, adipokin koji ima dvostruko, upalno i protuupalno djelovanje. IL-6 je sistemski adipokin koji smanjuje inzulinsku osjetljivost i potiče jetrenu proizvodnju CRP-a. Također može suprimirati aktivnost lipoprotein lipaze. Pozitivno je povezan s ITM i razvojem tip 2 šećerne bolesti, a negativno s razinom HDL-C. (22)

Receptori za IL-6 su eksprimirani i u pojedinim regijama mozga poput hipotalamusa gdje su uključeni u regulaciju apetita i energetskog unosa. (23)

6.6. Adiponektin

Adiponektin je plazmatski protein kojeg proizvodi isključivo masno tkivo. Adiponektin regulira metabolizam glukoze i lipida, povećava inzulinsku osjetljivost, regulira unos hrane i tjelesnu težinu te štiti od kronične upale. Također inhibira jetrene glukoneogenetske enzime i količinu endogeno proizvedene glukoze u jetri. Potiče transport glukoze u mišiće i oksidaciju masnih kiselina. Adiponektin djeluje antiaterogeno na više razina pa tako inhibira aktivaciju endotelnih stanica, smanjuje pretvorbu makrofaga u pjenušave stanice i smanjuje proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Postoji negativna povezanost između adiponektina i krvnog tlaka, LDL-C, TG, tjelesne težine, inzulinske rezistencije, a pozitivna povezanost je povezanost s HDL-C. (24)
Također je dokazano da je hipoadiponektinemija povezana s razvojem tip 2 šećerne bolesti. Jedno od objašnjenja je i djelovanje na razinu C-peptida. (25)
TNFα smanjuje ekspresiju i sekreciju adiponektina moguće putem IL-6 koji također inhibira sekreciju adiponektina. Adiponektin je protektivna molekula ne samo zbog negativne povezanosti s komponentama metaboličkog sindroma, nego i zbog antagonističkog djelovanja na TNFα. (26)

6.7. Leptin

Leptin je adipokin uključen u regulaciju apetita i energetskog unosa. Tijekom povišenja tjelesne težine i razvoja pretilosti razina leptina raste, dok kod gubitka tjelesne težine ona pada. Receptori za leptin su široko rasprostranjeni pa se tako mogu naći u centralnom živčanom sustavu, srcu, jetri, bubrezima, gušterači, glatkim mišićima i endotelu srca, žilama mozga, miometriju. Receptori su najviše rasprostranjeni u hipotalamusu pa se putem njih regulira sitost, potrošnja energije i neuroendokrina funkcija.Većina pretilih pojedinaca ima povišene razine leptina koje ne uspijevaju suprimirati apetit, odnosno imaju leptinsku rezistenciju. Rezistencija na djelovanje leptina se smatra osnovom patofiziologije pretilosti. (27)
Osim djelovanja na apetit i metabolizam, leptin također preko hipotalamusa i aktivacije simpatičkog živčanog sustava djeluje na povišenje krvnog tlaka. Visoke cirkulirajuće razine leptina objašnjavaju porast simpatičkog tonusa u bubrezima u pretilih pojedinaca. Leptinom induciran porast simpatičke aktivnosti u bubregu i krvnog tlaka je posredovan ventromedijalnim i dorzomedijalnim hipotalamusom. Leptin je vazodilatator koji ovisi o

dušikovom oksidu, ali isto tako povećava periferni vaskularni otpor i aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Koncentracija plazmatskog leptina je povezana s adipozitetom i hiperleptinemija se može smatrati neovisnim prediktorom za razvoj KVB. (28)

6.8. Liječenje – farmakološki pristup

Farmakološko liječenje debljine treba uzet u obzir kod pojedinaca koji imaju ITM veći ili jednak 30 kg/m2 ili kod onih čiji je ITM 27 kg/m2, ali su opterećeni brojnim komorbiditetima čiji je uzrok debljina. Dvije su glavne klase lijekova koje se najčešće upotrebljavaju.To su lijekovi koji suprimiraju apetit i inhibitori apsorpcije nutrijenata. Oni dovode do smanjenja težine od 5 do 10%. (29)

Lijekovi koji suprimiraju apetit su derivati fentermina i sibutramin.Obično se uzimaju kasnije ujutro pa tako reduciraju apetit kasno poslijepodne i navečer. Lijekovi djeluju na smanjenje visceralne masnoće, poboljšavaju lipidni profil, smanjuju razinu glikiranog hemoglobina i koncentraciju urične kiseline. (30)

Orlistat je inhibitor gastrointestinalne lipaze. On sprečava apsorpciju do čak 30% unesene masnoće i uzima se uz obrok. Lijek je često poraćen nuspojavama poput nadutosti i gubitka masti stolicom. Glavni problem s navedenim lijekovima je relativno visoka stopa nuspojava, slaba tolerancija i suradljivost kod dugotrajne uporabe. (31)

Novost u liječenju pretilosti su i analozi glukagonu sličnog peptida -1 (GLP-1) u visokim dozama čiji je predstavnik liraglutid. On utječe na regulaciju apetita centralno, ali i putem utjecaja na pražnjenje želuca. (32)

6.9. Barijatrijska kirurgija

Kirurški zahvat je preporučen pojedincima koji ne reagiraju na dijetu, lijekove, koji imaju ITM veći od 40 kg/m2 ili koji imaju ITM veći od 35 kg/m2 i jedan ili više komorbiditeta.

Nakon operacije dolazi do pada tjelesne težine od 25 do 30 % , normalizacije razine glukoze i krvnog tlaka. Značajno je da 95% bolesnika neće imati prisutne komponenete metaboličkog sindroma jednu godinu nakon operacije. No međutim, dugoročni rezultati zahvata jos uvijek nisu poznati. (29)

7. INZULINSKA REZISTENCIJA I HIPERGLIKEMIJA

Inzulinska rezistencija je patofiziološko stanje u kojem normalna koncentracija inzulina ne dovodi do adekvatnog odgovora perifernog tkiva na inzulin. Zbog takvih patoloških uvijeta, beta stanice gušterače proizvode više inzulina kako bi prevladale stanje hiperglikemije i vratile organizam u homeostazu. Tako nastala hiperinzulinemija može održavati stanje normoglikemije, ali može dovesti i do pretjerane aktivnosti inzulina u normalno osjetljivom tkivu. Tijekom vremena dolazi do iscrpljivanja beta stanica gušterače. One više ne mogu proizvoditi dostatne količine inzulina. Zbog manjka inzulina, smanjena je pohrana glukoze na periferiji i nastaje hiperglikemija. Smanjena funkcija beta stanica s jedne strane i povećena inzulinska rezistencija s druge, mogu dovesti u početku do oštećene tolerancije glukoze na tašte i intolerancije glukoze, stanja koja nazivamo predijabetesom, a daljom progresijom propadanja beta stanica može doći do razvoja šećerne bolesti. (33)

Zlatni standard za procjenu inzulinske rezistencije je hiperinzulinemijska euglikemijska spona (eng. clamp). Inzulin se daje u infuziji konstantnom brzinom, a glukoza se održava infuzijom na bazalnoj razini. Brzina infuzije glukoze mjera je za preuzimanje glukoze u tkivima. (34)

Alternativne načini kojima možemo procijeniti inzulinsku rezistenciju su koncentracija inzulina u plazmi na tašte i procjena modela homeostaze (HOMA) izvedena iz koncentracije inzulina i glukoze na tašte. (35)

U fiziološkim uvjetima inzulin, ligand, veže se za inzulinski receptor i aktivira tirozin kinazu koja je smještena unutar citoplazmatske domene receptora. Vezanjem liganda dolazi do autofosforilacije receptora na tirozinskom ostatku i time do kaskadne aktivacije dva paralelana puta: put fosfoinozitid 3-kinaze (PI3K) i put MAP kinaze. (36)

U inzulinskoj rezistenciji oštećen je put PI3K, a put MAP kinaze je nezahvaćen. To dovodi do disbalansa između ta dva paralelna puta. Inhibicija PI3K puta rezultira smanjenom produkcijom dušikovog oksida u endotelu krvih žila i time dolazi do disfunkcije endotela. Također je reducirana translokacija transportera za glukozu 4 (GLUT 4) pa skeletni mišići i masno tkivo smanjeno unose glukozu. Kako je put MAP kinaze nezahvaćen, stvaranje endotelina-1 je neoštećeno i postoji stalni poticaj za mitogenu aktivnost mišićnih stanica krvnih žila. Na taj način inzulinska rezistencija pogoduje nastanku vaskularnih abnormalnosti i ateroskleroze. Pojedinci s inzulinskom rezistencijom iako ne moraju biti uvijek pretili, u većini slučajeva imaju abnormalnu raspodjelu masnog tkiva, odnosno pokazuju visceralni tip pretilosti. U prilog povezanosti između inzulinske rezistencije i pretilosti govore i promijenjene

razine TNFα, IL-6, PAI-1, adiponektina, leptina i brojnih drugih medijatora koje većinom izlučuje masno tkivo i koji su obilježja i jednog i drugog stanja. (37)

Inzulinska rezistencija u pretilih osoba s metaboličkim sindromom očituje se inzulinskom rezistencijom na razini mišića, gdje je poremećen ulazak i iskorištavanje glukoze, na razini jetre gdje je povećana endogena produkcija glukoze te na razini β-stanica gušterače smanjenjem njihove funkcije.

Postoji nekoliko patogenetskih mehanizama koji dovode do inzulinske rezistencije. Povećanom lipolizom masnog tkiva raste količina neesterificiranih masnih kiselina koje doprinose oksidaciji masti, a to smanjuje oksidaciju glukoze u mišićima i jetri, sintezu glikogena u mišićima i dovodi do glukoneogeneze u jetri. Odlaganje TG u mišićnim stanicama izravno sprječava djelovanje inzulina na nivou stanice jer ometa normalno signaliziranje inzulinskog receptora i vjerojatno aktivnost GLUT 4 transportera. TG se također nakupljaju u jetri i narušavaju jetrenu funkciju i dovode do smanjene osjetljivosti na inzulin.

Adipociti stvaraju brojne citokine (gore navedeni) koji sudjeluju u nastanku ili sprečavanju inzulinske rezistencije. Tako adiponektin i leptin djeluju protektivno.

Simpatički živčani sustav pokazuje pojačanu aktivnost i može izravno utjecati na učinak inzulina u mišićima i masnome tkivu djelujući na signalne puteve. Simpatikus isto tako potiče lipolizu, reducira protok krvi kroz mišiće i koncentraciju leptina, povećava TNF-α. (38)

7.1. Liječenje

U metaboličkom sindromu pacijenti koji smanje tjelesnu težinu i povećaju fizičku aktivnost mogu prevenirati ili odgoditi nastanak šećerne bolesti tip 2. (39)

Pacijenati s oštećenom tolerancijom glukoze natašte (IFG) ili s intolerancijom glukoze (IGT) mogu imati koristi od primijene nekih oralnih hipoglikemika, primjer je metformin, lijekovi skupine inkretina, u smislu da se smanji rizik nastanka šećerne bolesti. (40)

7.1.1. Metformin

Metformin je oralni hipoglikemik koji smanjuje produkciju glukoze u jetri. Smanjuje progresiju predijabetesa u šećernu bolest za 31 %. Metformin također smanjuje incidenciju metaboličkog sindroma za 17 % djelujući na smanjenje opsega struka i razine glukoze natašte. (41)

Što se tiče smanjenja ostalih faktora rizika za razvoj KVB u sklopu metaboličkog sindroma, promjene životnih navika su dale bolje rezultate nego sam metformin. (42)

7.1.2. Akarboza

Akarboza sprječava apsorpciju ugljikohidrata u crijevima. Uz primjenu akarboze zamijećeno je smanjenje progresije predijabetesa u šećernu bolest, a također zbog smanjenja postpradijalne glikemije smanjuje se i kardiovaskularni rizik. Zamijećen je i utjecaj na smanjenje krvnog tlaka. (43)
Glavno ograničenje korištenja ovog lijeka su nuspojave od strane gastrointestinalnog sustava. (40)

7.1.3. Pioglitazon

Pioglitazon djeluje na mnoge komponente metaboličkog sindroma. Snižava krvni tlak, glukozu u krvi, TG i omjer albumin/kreatinin u mokraći. Za pioglitazon je značajno da ima najizraženiji utjecaj na poboljašanje inzulinske osjetljivosti u usporedbi s ostalim oralnim hipoglikemicima. (44)
Pioglitazon se smatra korisnim u prevenciji fatalnih kardiovaskularnih događaja u visokorizičnih pacijenata sa šećernom bolesti tip 2, ali je potreban oprez zbog moguće retencije tekućine i posljedičnog srčanog zatajenja. (45)

8. HIPERTENZIJA

Hipertenzija je značajna komponenta metaboličkog sindroma, prisutna kod čak 85% pacijenata. Nažalost, hipertenzija vrlo često dugo ostaje neprepoznata i time dovodi do brojnih životno ugrožavajućih stanja kao što su oštećenje bubrega i zatajenje srca. (46)

8.1. Patofiziologija hipertenzije

Iako se točan mehanizam nastanka hipertenzije u metaboličkom sindromu jos uvijek u potpunosti ne zna, centralni tip debljine i inzulinska rezistencija smatraju se glavim uzročnim čimbenicima. Inzulinska rezistencija i posljedično hiperinzulinemija povećavaju krvni tlak aktivirajući simpatički živčani sustav i renin-angiotenzin sustav (RAS). Aktivnost RAS-a je pojačana u osoba sa šećernom bolesti u usporedbi s ostalom populacijom. Aktivacijom RAS-a dolazi do retencije natrija i tekućine u organizmu, endotelijalne disfunkcije i promjene u bubrežnoj funkciji. Aktivacijom RAS-a u krvnim žilama i srcu, dolazi do stvaranja angiotenzina II koji ima proaterogeno djelovanje. Istovremeno, hiperinzulinemija stimulira MAP kinaza put koji potiče ozljedu stijenke krvnih žila i srca. (47,48)

RAS u visceralnom masnom tkivu ima snažnije sistemske učinke nego subakutano masnom tkivo. Angiotenzin II djeluje putem angiotenzina 1 receptora te proizvodi slobodni kisik što blokira djelovanje inzulina na PI3K i protein kinazu beta. Time se inhibira vazodilatirajuće djelovanje inzulina na krvne žile i unos glukoze u skeletne mišiće. To dovodi do smanjene produkcije dušikovog oksida u endotelnim stanicama i vazokonstrikcije u glatkim mišićnim stanicama, ali isto tako i do inhibicije GLUT4 u skeletnim mišićima što je značajno u osoba sa šećernom bolesti. Drugi mehanizam kojim inzulinska rezistencija doprinosi hipertenziji je pretjerana aktivnost angiotenzin 1 receptora, posljedica koje je pojačana vazokonstrikcija. (49)

Visceralna debljina je dobar prediktor arterijske hipertenzije. Jedan od predloženih mehanizama kojim visceralna pretilost je povezana s razvojem hipertenzije je pretjerana aktivacija simpatičkog živčanog sustava. Kronična simpatička stimulacija održava energetsku ravnotežu i stabilizaciju tjelesne težine u kroničnom prejedanju, ali uz prisutnost štetnih posljedica kao što je povišen krvni tlak. Povećana koncentracija masnih kiselina u portalnom venskom sustavu koja prati visceralnu pretilnost također može biti odgovorna za razvoj hipertenzije putem povećanja simpatičkog tonusa. Visceralno masno tkivo predstavlja metabolički aktivan organ. Masno tkivo izlučuje brojne adipocitokine poput leptina, PAI-1, TNF- α, IL-6, koji su povezani s procesima inflamacije, endotelijalne disfunkcije, aterogeneze

i hipertenzije. Cirkulirajuće razine tih citokina su povećane u pretilih pacijenata i pacijenata s dijabetesom. S druge strane oni imaju smanjene razine adiponektina koji djeluje protuupalno i antiaterogeno. (50)

8.2. Liječenje hipertenzije

Prvi pristup pacijentima s hipertenzijom u metaboličkom sindromu je ne-farmakološki. Pacijentima se predlaže promijena životnih navika poput smanjenog unosa soli, alkohola, kalorija i povećane fizičke aktivnosti. Međutim, vrlo često to ne dovodi do zadovoljavajućih rezultata zbog značaja metaboličke memorije. (51)

Prema algoritmu liječenja hipertenzije u osoba sa šećernom bolesti na prvom mjestu su lijekovi koji dovode do smanjene aktivnosti RAS-a: inhibitori konvertaze angiotenzina (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Lijekovi koji djeluju na RAAS bi trebali biti lijekovi izbora zbog njihovog dodatnog simpatikolitičkog djelovanja i djelovanja na povećanje inzulinske osjetljivosti. U osoba s tipom 1 šećerne bolesti prema smjernica američkog društva dijabetologa (ADA) na prvom mjestu su ACEi. U osoba s tipom 2 šećerne bolesti i urednom i blago povišenom albuminurijom treba primijeniti ACEi, a u osoba s tipom 2 šećerne bolesti i značajnom albuminurijom ARB. U slučaju nospojava na ACEi kao što je kašalj zbog djelovanja na bradikinin primjenit će se ARB. (52)

ACEi reduciraju morbiditet od KV bolesti kod pacijenata sa i bez kongestivnog zatajenja srca. (53)

Značajno svojstvo ACEi i ARB, koje u osoba sa šećernom bolesti ima osobitu važnost, je da smanjuju albuminuriju i progresiju nefropatije u pacijenata s dijabetesom. Smanjenje albumnurije događa se dobrim dijelom neovisno od smanjenja krvnog tlaka. (54) Također oni smanjuju pojavu novonastalog dijabetesa. Tiazidni diuretici i beta blokatori snižavaju rizik nastanka KVB u pacijenata sa šećernom bolesti. Mogu povećavati rizik za nastanak šećerne bolesti, ali njihov značaj u slučajevima bitno smanjene diureze ili kod aritmija nadilazi značaj mogućeg utjecaja na pojavnost šećerne bolesti. (55)

Zbog pojačanog tonusa simpatikusa lijekovi koji djeluju kao centralni simpatikolitici su od osobitog značaja u osoba s prekomjernom težinom i metaboličkim sindromom, Razreda su imidazolina I1. Oni na razini središnjeg živčanog sustava blokiraju izlučivanje katekolamina te tako onemogućuju djelovanje simpatikusa na periferiji. (56)

8.2.1. Kombinirana terapija

Kod pacijenata kod kojih se ne postiže adekvatna regulacija krvnog tlaka monoterapijom, poželjno je uvesti kombiniranu terapiju. Kombinacijom međusobno komplementarnih

antihipertenziva postižemo potenciranje njihovih učinaka te djelotvornost terapije raste i do pet puta pa tako postižemo bolji učinak nego povećavanjem doze samo jednog lijeka. U osoba sa šećernom bolesti rijetko će se postići odgovarajuća regulacija tlaka samo primjenom jednog lijeka. (57)

Primjena kombinacije ACEi i ARB pokazala se značajnom za redukciju albuminurije (ONTARGET), ali je u nekim studijama zamijećem značajni pad krvnog tlaka, sinkopa i pogoršanje kardiovaskularnih ishoda.

Studija ADVANCE pokazala je da rutinska primjena fiksne kombinacije ACEi perindoprila i indapamida značajno smanjuje mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije, smrtnost od KVB, kao i smrtnost općenito. (58)

Još jedna studija, ACCOMPLISH, pokazala je smanjenje mortaliteta i morbiditeta u pacijenata koji su primali benazepril i amlodipin versus benazepril i hidroklorotiazid. (59)

Kako bi se postigle ciljne vrijednosti tlaka, ponekad je potrebno dodati amlodipin, indapamid, hidroklorotiazid ili klortalidon. Primjena blokatora kalcijskih kanala (CCBs), poput amlodipina, značajna je u osoba s povišenim dijastoličkim tlakom. Kombinacija CCBs i RAS inhibitora pokazala se značajnom za smanjenje albuminurije, a kao primjer toga je studija BENEDICT. U studiji se uspoređivao učinak verapamila i trandolaprila primjenjenih pojedinačno i u kombinaciji. (60)

Ako je procijenjena glomerularna filtracija 30 mL/min/1.73 m2, treba se pridodati diuretik henleove petlje. Titraciju ili adiciju dodatnih lijekova za liječenje hipertenzije treba učiniti pravovremeno kako bi se prevladala klinička inercija i postigla ciljna vrijednost tlaka. (61)

8.2.2. Ciljevi terapije hipertenzije

Epidemiološke analize su pokazale da krvni tlak veći od 115/75 mmHg je povezan s povećanom učestalosti fatalnih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta u pojedinaca s dijabetesom. Randomizirana klinička istraživanja govore u prilog snižavanju sistoličkog tlaka na manje od 130 mmHg, a dijastoličkog na manje od 90 mmHg u pacijenata s dijabetesom. Na taj način dolazi do redukcije kardiovaskularnih događaja, moždanog udara i dijabetičke bolesti bubrega. Niže vrijednosti tlaka od 130/80 mmHg treba uzeti kao cilj terapije u osoba s šećernom bolesti i proteinurijom respektirajući dob bolestika i stanje autonomnog živčanog sustava. (62)

U nekim metaanalizama randomiziranih istraživanja koja su provedena među odraslim osobama sa šećernom bolesti tip 2 nije utvrđeno značajno smanjenje mortaliteta niti nefatalnog infarkta miokarda u pacijenata s tlakom reguliranim na vrijednost 130/80 mmHg, za razliku od onih čije su vrijednosti bile 140-160/85-100mmHg, ali pri tome nije izdvojena

populacija u dobi >65 godina starosti. Postojalo je statistički značajno smanjenje relativnog rizika moždanog udara za 35% kod nižih vrijednosti tlaka (130/80mmHg), ali smanjenje apsolutnog rizika je bilo samo 1 %. Uz niži tlak su povezivali i nuspojave poput hipotenzije i sinkope. Pojanost moždanog udara može se smatrati limitrajućim čimbenikom u postavljanu niskih ciljnih vrijednosti krvnog tlaka. Dijastolički tlak se treba održavati na manje od 90 mmHg , a vrijednosti ispod 80 mmHg kao cilj se mogu postaviti kod pacijenata s kroničnom bolesti bubrega, dugo očekivanim životnim vijekom, povećanom ekskrecijom albumina urinom, KVB, dislipidemijom, pušenjem te debljinom. (63)

9. PROINFLAMATORNO STANJE

Upalno stanje koje nalazimo u metaboličkom sindromu naziva se kroničnom upalom niske razine, meta-inflamacija (eng.metabolically-triggered inflammation) ili para-inflamacija kako bi se naglasilo da je to stanje između klasične akutne i kronične upale. Upalno stanje pridonosi razvitku samog metaboličkog sindroma kao i njegovih patofizioloških posljedica. (64)

9.1. Pretilost i sistemna upala

Brojni dokazi govore u prilog tome da povećana masa masnog tkiva direktno pridonosi nastanku sistemne upale. Taj fenomen je prvi put zamjećen 1985. godine kada je utvrđena povezanost između tjelesne težine i broja perifernih leukocita. (65) Od tada su brojne studije potvrdile da povećani ITM pokazuje pozitivnu povezanost s cirkulirajućim razinama upalnih proteina poput CRP-a, IL-6, PAI-1, vaskularne stanične adhezijske molekule 1 (VCAM-1), fibrinogena, angiotenzinogena, serum amiloid A3 (SAA3) i 1-kiselinskog glikoproteina. Budući da su adipociti izvor spomentih upalnih čimbenika, može se zaključiti da pretilost jako doprinosi razvoju sistemne upale. Pri tome treba naglasiti da visceralno masno tkivo, a ne apsolutna količina masti, povećava rizik upale i KVB . (66)

Stanje sistemne upale koje je prisutno u pretilosti proizlazi ne samo iz djelovanja masnog tkiva, nego i jetre i drugih važnih upalnih tkiva. Relativni doprinos svakog pojedinog tkiva varira. SAA3 je povišen u masnom tkivu, ali ne i u jetri. S druge strane u jetri je primarno povišen 1-kiselinski glikoprotein. Ipak, smatra se da je masno tkivo glavni uzrok proinflamatornih promjena. To se može potvrditi na primjeru kliničkog markera sistemne upale - CRP-a. Smatra se da je regulacija ovog proteina u jetri potaknuta IL-6 koji se izlučuje iz visceralnog masnog tkiva direktno u portalni sustav jetre i tako uzrokuje njegov porast proizvodnje. (67) Nadalje, noviji podatci govore da masno tkivo samo može pridonijeti povišenim razinama CRP-a u pretilosti. (68)

9.2. Sistemna upala i povećani kardiovaskularni rizik

Pretilost dovodi do razvoja ateroskleroze, hiperkolesterolemije, hiperkoagulobilosti, disfunkcije trombocita i inzulinske rezistencije. Sve te komponente svojim međudjelovanjima, pomoću medijatora upale,utječu na nastanak KVB, kojih je glavni izvor masno tkivo. (69)

9.3. C-reaktivni protein

CRP omogućuje dobar uvid u etiološku povezanost proinflamatornog stanja i KVB te se zbog toga može koristiti kao klinički marker. Povišene razine CRP-a su povezane s pretilošću i povišenim rizikom nastanka KVB. Također je utvrđena povezanost između CRP-a i razvoja šećerne bolesti, inzulinske rezistencije, hipertenzije i dislipidemije, faktora rizika za razvoj KVB. (70,71)

CRP djeluje proaterogeno na nivou vaskularnog endotela i glatkih mišićnih stanica. Povišene razine CRP-a uzrokuju endotelnu disfunkciju u vidu neprimjerene konstrikcije i relaksacije žila. CRP inducira endotelne adhezijske proteine VCAM-1, intercelularnu adhezijsku molekulu 1 (ICAM-1), E-selektin, P-selektin i angiotenzin tip 1 receptor. CRP također ima ulogu u aktivaciji endotelnog nuklearnog faktora kB (NF-kB), interleukina 1β (IL-1β), PAI-1, IL-6, TNFα, monocitnog kemoatraktivnog proteina 1 (MCP-1), endotelina-1 i inhibiciji endotelne sintetaze dušikovog oksida (eNOS) i signalizacije putem dušikovog oksida. Pojačana ekspresija adhezijskih proteina i citokina rezultira pojačanom adherencijom leukocita, kemotaksijom i ekstravazacijom u intimalni subendotelni prostor i nakupljanjem pjenušavih masnih stanica. Citokini također mijenjaju stvaranje dušikovog oksida i odgovarajuću vaskularnu relaksaciju. U kombinaciji s pojačanim djelovanjem endotelina-1 i angiozenzina II, kao rezultat nastaje neadekvatna vaskularna kontrakcija i kasnije hipertenzija. Od ostalih poremećaja na krvnim žilama, CRP uzrokuje i migraciju glatkih mišićnih stanica te njihovu proliferaciju koje su značajne za nastanak ateroskleroze. (72,73)

9.4. Efekti kardioprotektivne terapije na sistemnu upalu

Kliničke studije na pacijentima koji uzimaju kardioprotektivnu terapiju otkrile su da većina lijekova ostvaruje barem dio svojih učinaka sprečavajući upalu. To se posebno odnosi na PPARγ agoniste (tiazolidindione). Oni su skupina lijekova koja primarno djeluje na adipocite i poboljšava inzulinsku osjetljivost jetre i perifernog tkiva te značajno smanjuje medijatore sistemne upale. U pretilih dijabetičara, glitazoni su smanjili razinu CRP-a, IL-6, matriks metaloproteinaze 9 (MMP-9), broj leukocita i aktivaciju trombocita, a povećali inzulinsku osjetljivost. (74)

U pacijenata s koronarnom bolesti arterija, glitazoni su smanjili cirkulirajuće razine E-selektina, von Willenbrandova faktora (vWF), CRP-a, fibrinogena, TNFα i PAI-1 i inhibirali zadebljavanje intime. U pacijenata s hipertenzijom i metaboličkim sindromom bez šećerne bolesti, glitazoni su smanjili CRP, TNFα i fibrinogen. (75)

PPAR α agonisti, poput fibrata, su isto pokazali protupalni učinak. Oni snižavaju cirkulirajuće razine endotelina-1, IL-6, CRP, TNFα i interferona γ (IFNγ). Njihovi učinci posredovani su djelovanjem proteina ciklooksigenaze 2 (COX-2), NF-kB i aktivatora proteina-1. (76)

ACEi i ARB isto imaju značajno protupalno djelovanje u pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom. Oni reduciraju koncentraciju CRP-a, IL-6, MMP-9 i agregaciju trombocita, a povisuju razinu adiponektina. Njihovo protupalno djelovanje nastaje zbog blokiranja učinka angiotenzina na vaskularnu permeabilnost, reguliranja adhezijskih molekula i kemokina i djelovanja na direktnu aktivaciju upalnih stanica. (77)

U dijabetičkih pacijenata s hipertenzijom, blokada angiotenzinskih receptora poboljšala je čak kontrolu glikemije i smanjila relativni rizik razvoja dijabetesa u ne-dijabetičkih pacijenata. Jedan od mehanizama je djelovanje na transporter za glukozu 1 (GLUT-1). (78)

Statini su također skupina lijekova koja je uz svoje osnovno djelovanje na regulaciju lipida pokazala i protupalni učinak. Statini smanjuju razine CRP-a u pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom i ubrzavaju smanjenje razine CRP-a i SAA3 poslije infarkta miokarda. Dovode do sniženja razine fibrinogena i homocisteina. (79) Na taj način statini djeluju antiaterogeno ne samo djelujući na razinu lipida nego i djelovanjem na medijatore upale. Ridker i suradnici su pokazali da je protuupalno djelovanje bilo i značajnije od djelovanja na same lipide u prevenciji kardiovaskularnih događanja. (80)

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) isto snižava razinu CRP-a i kardiovaskularni rizik. (81)

10. PROKOAGULATNO STANJE

10.1. Promjene u hemostazi

Kod centralne pretilosti prisutan je poremećaj u hemostatičkoj ravnoteži koji zahvaća i ekstrinzični i intrinzični put koagulacije. Povišene su razine faktora VIII, vWF, tkivnog faktora (TF), faktora VII i fibrinogena. (82)

10.1.1. Von Willebrandov faktor i faktor VIII

vWF je multimerični glikoprotein koji se sintetizira i izlučuje iz vaskularnog endotela i megakariocita. Potiče adheziju trombocita na subendotelni dio krvne žile i uključen je i u agregaciju trombocita. vWF je neophodan za stabilnost faktora VIII pa ta dva proteina zajedno cirkuliraju kao kompleks i sudjeluju u adheziji trombocita i formaciji ugruška te su oboje proteini akutne faze. (83)

Povišene cirkulirajuće razine vWFsu marker oštećenja endotelnih stanica i zajedno s drugim faktorima kardiovaskularnog rizika, poput tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i PAI-1, predviđaju rizik razvitka KVB u budućnosti. (84)

vWF i faktor VIII su povezani s komponentama metaboličkog sindroma (ITM, plazmatska razina inzulina, koncentracija TG-a). Studije su pokazale da mehanizmi koji povezuju povišene razine kompleksa vWF/faktor VIII s inzulinskom rezistencijom i centralnom pretilošću također su povezani s prisutnošću endotelne disfunkcije i proinflamatornim stanjem. (85)

10.1.2. Tkivni faktor

TF je primarni in vivo inicijator vanjskog puta zgrušavanja. On je transmembranski receptor za faktor VII/VIIa i kao signalna molekula može potaknuti transkripciju gena uključenih u upalu, apoptozu i migraciju stanica. Kompleks TF-faktor VIIa katalizira konverziju faktora IX i faktora X u njihove aktivne oblike i na taj način djeluje kao glavni kofaktor formacije fibrina. U fiziološkom stanju, dolazi do izražaja TF samo u stanicama adventicije krvnih žila. Međutim, u patološkim stanjima do izražaja TF dolazi i u endotelnim stanicama, monocitima, pjenušavim stanicama i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. (86)

TF je pronađen u mikročesticama koje su prisutne u povećanom broju kod pacijenata s metaboličkim sindromom. Mikročestice su male, nepravilno oblikovane, fosfolipidne molekule

koje sadrže prokoagulantne i proinflamatorne medijatore. Njihovo otpuštanje u cirkulaciju je posljedica aktivacije ili apoptoze endotelnih stanica, leukocita i trombocita. (87)
Adipociti sintetiziraju TF u malim količinama pod utjecajem tkivnog faktora rasta β (TGF-β). Pacijenti s visokim stupnjem pretilosti imaju značajno povišene razine cirkulirajućeg TF-a i zbog toga i velik rizik od razvoja tromboze. Kod njih i visoke razine leptina potiču ekspresiju TF na mononuklearnim stanicama periferne krvi. (88)

10.1.3. Faktor VII

Faktor VII je serinska proteaza koja se sintetizira u jetri u ovisnosti o vitaminu K. Faktor VII ima važnu ulogu u aktivaciji vanjskog puta zgrušavanja zajedno s TF. (89)
Cirkulirajući faktor VII se veže za lipoproteine bogate TG te su njegove razine u plazmi povezane s razinama hilomikrona i lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL). Manjkava postprandijalna razgradnja tih lipoproteina može produžiti poluživot faktora VII i tako dovesti do porasta u njegovoj plazmatskoj koncentraciji. (90)

10.1.4. Fibrinogen

Fibrinogen je heterodimer sastavljen od tri para neidentičnih polipeptidnih lanca koji se sintetizira u jetri. Njegovo stvaranje potpomaže IL-6. Fibrinogen utječe na trombogenezu, reološka svojstva krvi i agregaciju trombocita. Također djeluje kao reaktant akutne faze.
Prospektivne epidemiološke studije pronašle su značajnu povezanost između visokih razina fibrinogena u plazmi i razvoja fatalnih kardiovaskularnih događaja. Fibrinogen se zbog toga može smatrati nezavisnim faktorom rizika za razvoj aterotromboze jer djeluje na viskoznost krvi, koagulaciju, funkciju trombocita i upalu. (91)
Iako je povezanost između fibrinogena i metaboličkog sindroma slabija nego kod drugih hemostatičkih faktora (PAI-1, faktor VII), studije su pokazale značajnu korelaciju između razina fibrinogena i inzulina pa tako fibrinogen može poslužiti kao predskazatelj ravoja KVB u metaboličkom sindromu. Povišene razine fibrinogena u metaboličkom sindromu nastaju zbog stimulacije njegove sinteze IL-6 i drugim proinflamatornim citokinima čija je koncentracija povišena u pretilosti i inzulinskoj rezistenciji. (92)

10.2. Hipofibrinoliza

10.2.1. Plazminogen aktivator inhibitor

Pacijetni s metaboličkim sindromom imaju produljeno vrijeme lize ugruška što je djelomice posljedica povišenih razina PAI-1. Povišena razina PAI-1 dovodi do smanjene sposobnosti uklanjanja tromba iz krvnih žila i također utječe na razvoj aterosklerotskih lezija. (18)

10.2.2. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)

U pretilih pacijenata povišena je razina TAFI, ali točan mehanizam povezanosti nije poznat. Smatra se da nastaje kao posljedica hormonskih promjena i djelovanja upalnih citokina. (93)

10.3. Pojačana aktivnost trombocita

U metaboličkom sindromu trombociti pokazuju pojačanu aktivnost jer je njihovo normalno funkcioniranje narušeno na nekoliko razina. Neke od promjena su povećana masa i volumen trombocita, adhezivnost, agregacija, ekspresija površinskih receptora, koncentracija kalcija u citosolu. (94)

10.4. Liječenje

10.4.1. Cilostazol

Cilostazol je selektivni inhibitor fosfodiesteraze-III koji reverzibilno inhibira agregaciju trombocita, ima antiproliferativna svojstva, sposobnost direktne vazodilatacije arterija i povoljne učinke na razinu HDL-C i TG. Lijek se koristi u terapiji periferne arterijske bolesti, cerebrovaskularne bolesti i bolesti koronarnih arterija. Najčešća indikacija za primjenu cilostazola su simptomatske intermitentne klaudikacije u pojedinaca s perifernom arterijskom bolesti. Standardna doza lijeka za tu primjenu je 100 mg dva puta na dan. Čak i kad se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na zgrušavanje, ne povisuje stopu krvarenja. Njegova primjena je kod nekih pacijenata ograničena zbog smanjene tolerancije na nuspojave koje uključuju glavobolju, vrtoglavicu, proljev, palpitacije. (95)

10.4.2. Aspirin

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) spada u skupinu inhibitora agregacije trombocita. On inhibira stvaranje tromboksana A2 iz arahidonske kiseline tako što ireverzibilno acetilira enzim

ciklooksigenazu. Tromboksan A2 mijenja oblik trombocita, prazni trombocitne granule i uzrokuje agregaciju. (96) Terapija aspirinom (75-162mg/dan) koristi se kao sekundarna prevencija u pacijenata sa šećernom bolesti i utvrđenom aterosklerotskom KVB. U pacijenata koji su alergični na aspirin može se primjeniti klopidogrel (75mg/dan). Terapija aspirinom (75-162 mg/dan) se koristi u primarnoj prevenciji u pacijenata s tipom 1 ili tip 2 šećerne bolesit koji su pod povećanim kardiovaskularnim rizikom. U tu skupinu spadaju većina muškaraca i žena sa šećernom bolesti iznad 50 godina koji imaju barem još jedan dodatni veliki faktor rizika (pozitivna obiteljska anamneza rane KVB, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, albuminuria) i nisu u opasnosti od krvarenja. (97)

10.4.3. Tienopiridini

Ovi lijekovi blokiraju vezanje adenozin difosfata (ADP-a) na specifični purinergični receptor P2Y12 na trombocitima i tako inhibiraju aktivaciju trombocita. Tienopiridini također blokiraju aktivaciju fibrinskog receptora glikoprotein IIb/IIIa, smanjuju depoziciju trombocita na ateromatozni plak, razinu fibrinogena u plazmi, viskoznost krvi pa tako imaju i potencijalna reološka svojstva. Također mogu oponirati djelovanje nekih vazokonstriktora poput endotelina i tromboksana A2. (98)

10.4.4. Dipiridamol

Dipiridamol je lijek koji inhibira agregaciju trombocita tako što blokira unos adenozina u trombocite. On inhibira i fosfodiesterazu koja razgrađuje ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) te ima i vazodilatirajuće djelovanje. Ako se koristi u terapiji sam, ima slab ili nikakav učinak. Zato se koristi u kombinaciji s aspirinom za prevenciju moždanog udara. Može se kombinirati i s varfarinom u primarnoj profilaksi tromboembolije kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima. (96)

10.4.5. Pentoksifilin

Pentoksifilin je modifikator reoloških svojstava krvi. Povećava deformabilnost eritrocita i viskoznost krvi, smanjuje koncentraciju fibrinogena i smanjuje adhezivnost trombocita. (99)

10.4.6. Naftidrofuril

Naftidrofuril je antagonist 5-hidroksitriptamin-2-receptora. Točni mehanizmi djelovanja ovog lijeka su nepoznati, ali se smatra da potiče unos glukoze i porast razina adenozin trifosfata. (99)

11. DISLIPIDEMIJA

U osoba sa šećernom bolesti i metaboličkim sindromom može se pronaći visoko aterogeni lipidni profil koji pogoduje razvitku KVB. U krvi bolesnika povišena je koncentracija TG-a, SMK-a, malih gustih LDL čestica, apolipoproteina B (apo B) i smanjena je koncentracija HDL-C. Upravo je skup tih promijena u lipidnom profilu karakterističan za metabolički sindrom. (100)

Dislipidemija predstavlja neovisan čimbenik rizika za razvoj KVB. Nizak HDL i povišeni TG-i značajno pridonose razvoju infarkta miokarda i moždanog udara u pacijenata s metaboličkim sindromom. Također, kombinacija niskog HDL-a i povišene razine glukoze je visoko rizična za nastanak koronarne bolesti srca. (101)

Dislipidemija u metaboličkom sindromu nastaje kombinacijom hiperprodukcije VLDL-a i apo B-100, smanjenog katabolizma čestica koje sadrže apo B te povećanog katabolizma HDL-apo A-I čestica. Spomenute promijene u metabolizmu lipida posljedica su inzulinske rezistencije. (102)

11.1. Patofiziologija

11.1.1. Povišena razina slobodnih masnih kiselina

Zbog neadekvatne esterifikacije SMK u masnom tkivu one se ne mogu inkorporirati u TG. Posljedično tome masne kiseline se ne zadržavaju u masnom tkivu. Inzulinska rezistencija također uzrokuje smanjeno zadržavanje SMK u adipocitima. Obje abnormalnosti rezultiraju povećanim ulaskom SMK ponovno u jetru. (102)

Masno tkivo je dugo vremena smatrano inaktivnim skladištem energije. Danas se zna da je ono vrlo aktivni endokrini organ koji proizvodi različite proteine (adipocitokine). U adipocitokine spada leptin, angiotenzinogen, TNFα, IL-6, PAI-1, TGF β, adipsin, adiponektin, rezistin. Svi ti proteini su povišeni u pretilosti, osim adiponektina koji je smanjen, i mogu dovesti do inzulinske rezistencije. (103)

Masno tkivo je i istaknuti izvor kolesterol ester transfer proteina (CETP). CETP je značajan za izgradnji lipoproteina jer posreduje transfer kolesteril estera između lipoproteina bogatih kolesteril esterom i lipoproteina bogatih TG-ima u zamjenu za TG. U pretilih ljudi razina CETP-a je povišena. (104)

11.1.2. Povišena razina triglicerida

Povećan dotok SMK s periferije u jetru u stanju inzulinske rezistencije stimulira sintezu TG-a u jetri. To pak dovodi do stvaranja i izlučivanja čestica VLDL-a koje su bogate TG-ima te do produkcije apo B u jetri. (105)

Kod normolipemičnih uvjeta, VLDL sekrecija ovisi o dostupnosti TG-a i kolesterola. Nedavne studije govore o povezanosti između sinteze kolesterola i produkcije manjih VLDL čestica- $VLDL_2$. Inzulin nema utjecaja na stvaranje $VLDL_2$ čestica, no s druge strane suprimira stvaranje velikih VLDL čestica- $VLDL_1$. (106)

U stanju inzulinske rezistencija, jetra je otporna na inhibicijske učinke inzulina na VLDL lučenje. (107)

Visceralna debljina prethodi razvoju inzulinske rezistencije. U prisutnosti inzulinske rezistencije visceralni adipociti su osjetljiviji na djelovanje lipolitičkih hormona- glukokortikoida i katekolamina. Pod djelovanjem tih hormona dolazi do povećanog otpuštanja SMK u portalni sustav gdje dolazi do sinteze TG-a i VLDL-a te posljedično do povećanog stvaranja apo B koji je glavni proteina LDL-a. (108)

Kada razina plazmatskih TG raste, značajno se smanuje brzina uklanjanja VLDL1 i VLDL2 te dolazi do nakupljanja velikih VLDL čestica. To smanjenje stope uklanjanja VLDL1 i VLDL2 vjerojatno odražava aktivnost lipolize i moglo bi se pripisati promjeni aktivnosti lipoproteinske lipaze (smanjena u stanju inzulinske rezistencije) i ostalih čimbenika kao što su apoC-II ili omjer apoCII / CIII (modulatori lipoprotein lipazne aktivnosti) u VLDL-u.

Uzrok povišenim vrijednostima TG-a u metaboličkom sindromu je multifaktorijalan te nije samo posljedica povećanog dotoka SMK u jetru. (109)

11.1.3. Male guste čestice LDL-a

U stanju inzulinske rezistencije razina LDL-a ne mora biti značajnije povišena. Problem predstavljaju LDL čestice koje su promijenjene kvalitativno te se nazivaju malim gustim česticama LDL-a. Nepravilnost koja dovodi do toga je hipertrigliceridemija. Male guste LDL-čestice se ne pojavljuje dok razine TG-a ne dosegnu 1.5 mmol/L. U tim uvijetima nakupljaju se velike molekule $VLDL_1$. Kada se $VLDL_1$ razgradi djelovanjem lipoproteinlipaze, dolazi do stvaranja LDL čestica s promijenjenim apo B. Takve čestice se slabije vežu za LDL receptore pa se tako dulje zadržavaju u cirkulaciji. CETP posreduje zamjenu kolesteril estera i TG u LDL i HDL česticama. Trigliceridima bogat LDL je pogodan supstrat za jetrenu lipazu koja stvara mali gusti LDL. Mali gusti LDL je povezan s povećanim rizikom od KVB. (110)

Heterogenost LDL-a je bazirana na promijenjivom sadržaju molekula kolesteril estera u jezgri LDL-a, dok ukupna količina apo B na površini može biti nepromijenjena. Male guste čestice sadrže povečanu količinu apo B u usporedbi s normalnim LDL-om. Ako je prisutna hipertrigliceridemija, veća je vjerojatnost da će se formirati mala gusta LDL s povećanom količinom apo B. (111) U studiji Johns Hopkins coronary artery disease study rezultati su pokazali da je količina apo B u boljoj korelaciji s koronarnom bolesti srca nego LDL. Povišena razina apo B je bila najučestaliji lipoproteinski fenotip u studiji. Bila je zastupljena u 33 % pacijenata s preranom koronarnom bolesti srca. (112)

.

11.1.4. Nizak HDL kolesterol

Nizak HDL u pacijenata s metaboličkim sindromom se često smatra sekundarnim u odnosu na povišenu razinu TG-a. U prisutnosti povišenih razina TG-a, CETP posreduje izmjenu TG-a i kolesteril estera između LDL-a i VLDL-a kao što je ranije spomenuto. Slična izmjena lipida se događa između VLDL-a i HDL-a te tako nastaje TG-ima bogat HDL. Takav HDL koji je bogat TG-ima, ali osiromašen kolesterolom, ima veću vjerojatnost da bude kataboliziran. Trigliceridna komponenta HDL-a podliježe hidrolizi, a proteinska komponenta (apo A) je disocirana. Postoje dodatni mehanizmi koji pridonose snižavanju razine HDL-a. Jedna mogućnost je da promijenjeni dotok lipida u jetru, uzrokovan inzulinskom rezistencijom, reducira jetrenu proizvodnju apo A. (113)

Neke studije su pokazale da inzulinska rezistencija utječe na smanjenje promjera HDL čestice, ali nema utjecaja na koncentraciju apo A-I i apo A-II. Inzulinska rezistencija možda dovodi do destabilizacije ATP-binding cassette transportera A1 (ABCA1). ABCA1 je ključna molekula koja posreduje transfer staničnih fosfolipida i kolesterola do apo A kako bi se stvorila zrela i funkcionalna čestica HDL-a. (114)

U nedostataku kolesterola, apo A se brzo uklanja iz cirkulacije bubrezima. Kao posljedica toga nastaje niska razina HDL kolesterola u plazmi. (102)

Sniženje razina HDL kolesterola u metaboličkom sindromu može nastati i zbog abnormalnog postprandijalnog odgovora bolesnika na lipide iz hrane. Dolazi do prolaznog porasta TG-a i CETP-a te posljedično do stvaranja HDL-a bogatog TG-ima. (115)

11.1.5. Postprandijalna lipemija

Zbog inzulinske rezistencije, umanjen je antilipolitički utjcaj inzulina na masno tkivo. Dolazi do povišenja razine SMK postprandijalno u plazmi i one ostaju povišene i do osam sati nakon jela. (116)

Inzulinska rezistencija ima dva potencijalna učinka na metabolizam hilomikronskih ostataka koji su glavni postprandijalni lipoproteini: dolazi do smanjenja ekspresije LDL receptora i do povišenja sinteze kolesterola u jetri i VLDL sekrecije. To rezultira povećanom kompeticijom između hilomikrona i VLDL-a za jetrene receptore čime se smanjuje metaboliziranje hilomikronskih ostataka tim putem. (117)

Drugo moguće objašnjenje je da poremećaji u TG-ima postprandijalo mogu biti povezani s homeostazom kolesterola. Sinteza kolesterola u jetri i apsorpcija kolesterola u crijevima su odgovorne za sadržaj kolesterola u jetri. Povećana intestinalna apsorpcija kolestrola snižava jetrenu sintezu kolesterola i kao posljedica toga sekrecija VLDL-a se smanjuje, a povećava se broj LDL receptora. Povećanje broja receptora za LDL može poboljšati uklanjanje hilomikrona i VLDL ostataka. (118)

Studije su pokazale da je postprandijalna hiperlipemija u korelaciji s koronarnom bolesti srca i drugim stanjima koja povećavaju rizik za KVB. (119)

11.2. Farmakoterapija aterogene dislipidemije

Iako LDL-C nije uključen u kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma, vrlo je značajan kao biljeg KVB i zbog toga prioritet u terapiji dislipidemije. U bolesnika s kombiniranom dislipidemijom neophodno će biti istovremeno primjeniti statine radi redukcije LDL-C te fibrate u cilju normalizacije vrijednosti HDL-C i TG-a. (120)

Ciljne vrijednosti LDL-a nisu jednake za sve bolesnike. One ovise o drugim komorbiditetima, primjer je povećani rizik obolijevanja od KVB. Osobe s metaboličkim sindromom i povišenim LDL-om spadaju u kategoriju vrlo visokog rizika za razvoj KVB. Stoga koncentracija LDL-a treba biti manja od 1.8 mmol/L, a prema nekim studijama i niže. (121)

11.2.1. Statini

Statini, čija je osnovna funkcija sniženje LDL-a, su terapija izbora za bolesnike s primarno povišenim LDL-C. Statini su po mehanizmu djelovanja kompetitivni inhibitori enzima 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze (HMG-CoA reduktaze). Njihovim djelovanjem blokiran je prvi korak u sintezi sterola. Iako je farmakokinetika statina dosta kompleksna, za naglasiti je da oni smanjuju sintezu LDL-a u jetri i drugim stanicama i povećavaju njegov katabolizam. Statini postižu i umjereno sniženje razine TG-a te porast HDL-a, ali u slučajevima značajnijih otklona vrijednosti TG i HDL-C, statini nisu dostatni. Također pokazuju pleiotropne učinke poput utjecaja na koagulacijske parametre, markere upale i stabilnost endotela. (96)

U prilog terapiji statinima govori studija 4S. Studija je obuhvatila bolesnike s koronarnom bolešću i povišenim LDL-om. Rezlutati studije su ukazili na benefit terapije simvastatinom u osoba s metaboličkim sindromom koje imaju visoki rizik za fatalna koronarna događaja. (122) Nizom studija potrevđena je djelotvornost i drugih statina, atorvastatina, rosuvastatina, u prevenciji KVB. (123,124)

11.2.2. Fibrati

Fibrati su hipolipemici koji se koriste za liječenje hipertrigliceridemije i miješane hiperlipidemije. Oni efektivno snižavaju razinu plazmatskih TG-a i povisuju HDL. Fibrati također snižavaju razinu LDL-a, posebice malih gustih čestica LDL-a, koje su povezane s povećanim rizikom od ateroskleroze. Razina TG-a se snižava zbog inhibicije sinteze masnih kiselina u jetri i povećanog katabolizma lipoproteina bogatih TG-ima.Taj porast katabolizma VLDL-a i smanjenje razina apo C-III rezultira pojačanom funkcijom lipoproteinske lipaze. Porast HDL-a nastaje zbog pojačane ekspresije apo A-I i apo A-II. Prema nekim studijama fibrati moguće moduliraju metabolizam HDL-a povečavajući ekspresiju scavenger receptora B tip I u perifernom tkivu. (125)
Nekoliko studija na animalnim modelima i kulturi stanica su ustanovile da normolipemični efekti fibrata nastaju većinom zbog transkripcijske modulacije ciljnih gena uključenih u metabolizam masnih kiselina, TG-a i kolesterola te gena uključenih u remodeliranje i stvaranje lipoproteina. Spomenuti procesi posljedica su vezanja fibrata na specifični nuklearni receptor PPAR α. (126)
U nizu provedenih studija pojavljivali su se kontradiktorni rezultati o djelotvornosti fibrata.
Studija FIELD pokazala je da fenofibrat smanjuje rizik od nefatalnog infarkta miokarda, ali ne smanjuje mortalitet. (127)
Studije Helsinki HeartStudy i VA-HIT ukazuju pak na mogućnost gemfibrozila da smanji mortalitet od KVB. (128,129)
Danas se smatra da fibrati dodatno smanjuju rizik KVB (rezidualni rizik) u bolesnika s kombiniranom dislipidemijom nakon normalizacije LDL-C statinima. Iza normalizacije LDL-C često zaostaju povišeni TG i sniženi HDL-C. Posljedica toga je povećani rezidualni rizik za KVB koji da bi smo smanjili moramo primijeniti fibrate ili gemfibrozil. (130)

11.2.3. Niacin

Niacin snižava razinu kolesterola i TG-a u plazmi smanjujući VLDL i LDL. Također povisuje razinu HDL-a. Niacin smanjuje produkciju SMK-a tako što inhibira lipolizu u masnom tkivu što rezultira smanjenom količinom supstrata za sintezu VLDL-a u jetri. Tako je smanjeno

izlučivanje VLDL-a, a to dovodi do smanjene proizvodnje LDL-a. Smanjena koncentracija SMK-a također dovodi do redukcije TG-a i porasta HDL-a. (96)
Niacin može dovesti do pogoršanja hiperglikemije u osoba s metaboličkim sindromom. Zbog toga nije preporučljivo rutinsko uvođenje niacina u terapiju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ili povećanim rizikom za njen razvoj. (131)

11.2.4. Agonisti PPARγ

PPAR γ receptor je eksprimiran u masnom tkivu i aktiviraju ga eikozanoidi, glitazoni i prehrambene masti. Glitazoni snižavaju razinu TG-a indukcijom lipoprotein lipaze u masnom tkivu preko PPARγ receptora. (132)

11.2.5. Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednost lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i biljnih sterola u crijevima. Ezetimib djeluje na transporter sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji unosi kolesterol i fitosterol iz crijeva i tako smanjuje njihov dotok u jetru. Često se koristi u kombinaciji sa statinima zbog njhovog komplementarnog učinka. Primjena ezetimiba sa statinom smanjuje rizik od KVB kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca. (133)

11.2.6. Inhibitori proproteinske konvertaze subtilizin keksin tipa 9 (PCSK 9)

PCSK 9 inhibitori su monoklonska protutijela koja se s visokom specifičnošću vežu PCSK 9. PCSK 9 se veže za receptore LDL-a na površini jetrenih stanica kako bi potaknuo njihovu razgradnju u jetri. LDL receptor je primarni receptor koji uklanja LDL iz cirkulacije. Zbog toga smanjenje broja LDL receptora uzrokovano djelovanjem PCSK 9 dovodi do viših razina LDL-C u krvi. Inhibicijom vezanja PCSK 9 za LDL receptor, povećava se broj LDL receptora dostupnih za odstranjivanje LDL-a i na taj način snizuje se vrijednost LDL-C. (134)

11.2.7. Kombinirana terapija

Priroda hiperlipidemije u metaboličkom sindromu često zahtijeva primjenu kombinirane terapije u cilju smanjenja rizika kasnih komplikacija šećerne bolesti i kardiovaskularnog rizika. Samo povećanje doze statina često nije dostatno za adekvatno sniženje TG-a te

zaostaje rezidualni rizik za KVB. U takvom slučaju primijenit će se kombinacija statina i fibrata ili statina i gemfibrozila. Na taj način postiže se odgovarajuće djelovanje na razine LDL- kolesterola i TG-a.

U slučajevima značajno povišenog LDL-kolesterola vrlo dobri rezulatati postižu se kombinacijom statina i ezetimiba. Učinak kombinacija statina i ezetimiba može biti značajniji od samog povećanja doze statina. Jedan od razloga je što visoke doze statina mogu dovesti do porasta koncentracije inhibitora LDL-receptora PCSK-9. Smatra se, osim toga, da je u ljudi porast koncentacije LDL-kolestrola većim dijelom posljedica pojačane apsorpcije masnoća što objašnjava dobre učinke ezetimiba.

Trojna terapija, primjena statina, fibrata i ezetimiba, je potrebna u nekim slučajevima i može se provoditi bez značajnijih nuspojava. Za sada su preporuke da se nova terapija PCSK-9 inhibitorima uvodi ako se uz maksimalnu dozu statina i ezetimiba ne postiže zadovoljavajuća razina lipida. (135, 136)

12. DOUBLE DIABETES

Pojam double diabetes se prvi puta spominje 1991. godine kada je primjećeno da pacijenti s tip 1 šećerne bolesti i pozitivnom obiteljskom anamnezom na tip 2 šećerne bolesti imaju veću šansu da budu pretili i rijetko postižu adekvatnu kontrolu glikemije čak i s višim dozama inzulina. (137)

To je ukazalo na postojanje inzulinske rezistencije koja se može izmjeriti u osoba na inzulinskoj terapiji hiperinzulinemičkom euglikemijskom clamp tehnikom. Iskazuje se eGDR-om (estimated glucose disposal rate) gdje je eGDR = 24.31 – 12.22 (WHR) – 3.29 (hypertension status) – 0.57 (HbA1c).

Pomoću vrijednosti eGDR-a, koja je mjera inzulinske osjetljivosti, može se predvidjeti rizik razvoja KVB. Ako je eGDR veći, niži je rizik nastanka KVB i mikrovaskularnih komplikacija. (138)

Studija EURODIAB pokazala je da žene s tip 1 šećerne bolesti čiji roditelji imaju tip 2 šećerne bolesti imaju veći rizik za razvoj albuminurije, nego žene bez obiteljske anamneze šećerne bolesti. (139)

Studija Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications je utvrdila da tip 2 šećerne bolesti u obitelji povećava rizik za koronarne bolesti. Ako u obitelji više članova ima tip 2 šećerne bolesti, veći je i rizik za pojavu komplikacija kod bolesnika. (140)

Prisutnost metaboličkog sindroma u tip 1 šećerne bolesti ne djeluje kao značajniji prediktor nastanka KVB, nego ako gledamo njegove komponente zasebno. Problem u predikciji KVB na temelju prisutnosti metaboličkog sindroma predstavlja činjenica da potoji više definicija metaboličkog sindroma koje uključuju i različite čimbenike. Prema Pittsburg EDC prevalencija MS bila je 21%- 8% zavisno od definicije: WHO 21%, NCEP 12%, IDF 8%. Prema Finn Diane studiji prevalencija metaboličkog sindroma bila je 44%-36% zavisno od definicije: WHO 44%, NCEP 36%, IDF 36%.(137)

Smatra se da intenzivirana inzulinska terapija smanjuje incidenciju KVB zbog bolje regulacije glikemije i posljedično utjecajem na rizične čimbenike: krvni tlak, lipide, upalne čimbenike. Suprotno tome, jedna od posljedica intenzivirane terapije može biti dobivanje na težini. Zamijećeno je da su pacijenti, kod kojih je zabilježen najveći porast tjelesne težine,izloženi većim vrijednostima krvnog tlaka, LDL-C, većim potrebama za inzulinom i imaju aterogeniji profil lipida (povišen apo B, VLDL, male guste LDL, nizak apo A-I i HDL).

Čimbenik rizika za porast tjelesne težine kod pacijenata liječenih intenziviranom i konvencionalnom inzulinskom terapijom je pozitivna obiteljska anamneza tip 2 šećerne

bolesti. U takvih bolesnika možemo govoriti o nasljeđenoj sklonosti za nastanak viška masnog tkiva kao odgovor na hiperinzulinemiju, nasljeđenoj perifernoj inzulinskoj rezistenciji, kao i o načinu ponašanja u obitelji (načinu prehrane, tjelesna aktivnost). Prevalencija debljine u pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti je u porastu u zadnje vrijeme. To se može dijelom objasniti promjenama u načinu života, ali i primjenom intenzivirane inzulinske terapije. (141,142)

Inzulinska rezistencija u tip 1 šećerne bolesti dijelom je povezana s egzogenom primjenom inzulina čije farmakokinetske i farmakodinamske osobine su drugačije od endogenog inzulina. Inzulin koji se primjenjuje subkutano dovodi do relativne periferne hiperinzulinemije i jetrene hipoinzulinemije. Kronična adaptacija na to nefiziološko stanje može biti uzrokom smanjene periferne osjetljivosti na inzulin i može povećati stvaranje glukoze u jetri.

Smanjena izloženost jetre inzulinu također rezultira smanjenom razinom cirkulirajućeg inzulinu sličnog faktora rasta (IGF-1) što također može pridonositi povećanoj inzulinskoj rezistenciji. (137,143)

Možemo zaključiti da nekoliko faktora može biti temeljem fenotipa double diabetesa:

- Genetski faktor (tip 2 šećerna bolest u obitelji) i način života koji pogoduje (način prehrane, tjelesna aktivnost)
- Dobivanje na tjelesnoj težini zbog neodgovarajuće primjene intenzivirane inzulinske terapije. Porast tjelesne težine može dovesti do smanjenja inzulinske osjetlijivosti što može biti potencirano egzogenom primjenom inzulina. (137)

13. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Spomenki Ljubić na savjetima i pomoći kod izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji koja mi je tokom ovih šest godina studiranja bila najveća podrška. Bez vaše potpore ovo ne bih uspjela ostvariti.

14. LITERATURA

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF EpidemiologyTaskForceConsensus Group. Themetabolic syndrome a new world wide definition. Lancet 2005;366:1059-62.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988
3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia. 1991
4. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation 2002
5. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 2004
6. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL et al.Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. New England Journal of Medicine 1991
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM i sur. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation 2009
8. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Diabet Med. 1999;16:442–3.
9. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F i sur. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007
10. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010;33:2692–2696
11. BRAVATA DM, SANDERS L, HUANG J i sur.: Efficacy and safety of low-carbohydratediets: a systematic review. JAMA 2003; 289: 1837-50.
12. SACKS FM, APPLE LJ, MOORE TJ i sur. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. ClinCardiol 1999; 22 (Suppl 7) 6-10.
13. HU FB, WILLETT W. C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002; 288: 2569-78.

14. N. Halberg, I. Wernstedt-Asterholm, and P. E. Scherer, “The adipocyte as an endocrine cell,” Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, vol. 37, no. 3, pp. 753–768, 2008.
15. D. C. W. Lau, B. Dhillon, H. Yan, P. E. Szmitko, and S. Verma, “Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis,” The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology, vol. 288, no. 5, pp. H2031–H2041, 2005
16. P. Trayhurn and I. S. Wood, “Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue,” British Journal of Nutrition, vol. 92, no. 3, pp. 347–355, 2004
17. S. E. Kahn, R. L. Prigeon, R. S. Schwartz et al., “Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet β-cell function as explanations for metabolic diversity,” Journal of Nutrition, vol. 131, no. 2, pp. 354S–360S, 2001
18. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006;26:2200–7.
19. R. M. Krauss, “Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes,” Diabetes Care, vol. 27, no. 6, pp. 1496–1504, 2004
20. A. M. Xydakis, C. C. Case, P. H. Jones et al., “Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight lose through caloric restriction,” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 89, no. 6, pp. 2697–2703, 2004.
21. P. M. Ridker, J. E. Buring, N. R. Cook, and N. Rifai, “C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women,” Circulation, vol. 107, no. 3, pp. 391–397, 2003
22. G. Zuliani, S. Volpato, A. Blè et al., “High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study,” Atherosclerosis, vol. 192, no. 2, pp. 384–390, 2007.
23. K. Stenlöf, I. Wernstedt, T. Fjällman, V. Wallenius, K. Wallenius, and J.-O. Jansson, “Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects,” Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 88, no. 9, pp. 4379–4383, 2003.
24. Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, and I. Shimomura, “Adiponectin and metabolic syndrome,” Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, vol. 24, no. 1, pp. 29–33, 2004.
25. Ljubic S, Boras J, Jazbec A, Vucic Lovrencic M, Vidjak V, Jurisic Erzen D, Mileta D. Adiponectin Appears to Have Different Mechanisms in Type 1 and Type 2 Diabetes with C-peptide as an Important Link. Clinical and Investigative Medicine. 2009;32(4): E271-E279.

26. N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al., “Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-κB signaling through a cAMP-dependent pathway,” Circulation, vol. 102, no. 11, pp. 1296–1301, 2000.
27. L. Hutley and J. B. Prins, “Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome,” The American Journal of the Medical Sciences, vol. 330, no. 6, pp. 280–289, 2005.
28. M. Carlyle, O. B. Jones, J. J. Kuo, and J. E. Hall, “Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity,” Hypertension, vol. 39, no. 2, pp. 496–501, 2002.
29. P. W. F. Wilson and S. M. Grundy, “The metabolic syndrome practical guide to origins and treatment: part I,” Circulation, vol. 108, no. 12, pp. 1422–1424, 2003
30. G. J. Krejs, “Metabolic benefits associated with sibutramine therapy,” International Journal of Obesity, vol. 26, supplement 4, pp. S34–S37, 2002.
31. J. M. Miles, L. Leiter, P. Hollander et al., “Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin,” Diabetes Care, vol. 25, no. 7, pp. 1123–1128, 2002.
32. Scott LJ, Liraglutide: a review of its use in the management of obesity, Drugs 2015, Volume 75, Issue 8, pp 899–910
33. K. F. Petersen and G. I. Shulman, “Etiology of insulin resistance,” The American Journal of Medicine, vol. 119, no. 5, pp. S10–S16, 2006.
34. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214-32.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412 9.
36. Murray K, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil A. Harperova ilustrirana biokemija. 28 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
37. M. D. Jensen, M. W. Haymond, R. A. Rizza, P. E. Cryer, and J. M. Miles, “Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity,” Journal of Clinical Investigation, vol. 83, no. 4, pp. 1168–1173, 1989.
38. Ž. Metelko, Neva Crkvenčić, Metabolic Insulin Resistance Syndrome and Metabolism of Carbohydrates, MEDICUS 2004. Vol. 13, No. 2, 41 - 49
39. W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler et al., “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin,” The New England Journal of Medicine, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, 2002.

40. Jaspinder Kaur, A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome, Cardiology Research and Practice, Volume 2014 (2014), Article ID 943162
41. T. J. Orchard, M. Temprosa, R. Goldberg et al., “The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial,” Annals of Internal Medicine, vol. 142, no. 8, pp. 611–619, 2005.
42. R. Ratner, R. Goldberg, S. Haffner et al., “Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program,” Diabetes Care, vol. 28, no. 4, pp. 888–894, 2005.
43. J.-L. Chiasson, R. G. Josse, R. Gomis, M. Hanefeld, A. Karasik, and M. Laakso, “Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial,” The Lancet, vol. 359, no. 9323, pp. 2072–2077, 2002.
44. R. Rajagopalan, S. Iyer, and M. Khan, “Effect of pioglitazone on metabolic syndrome risk factors: results of double-blind, multicenter, randomized clinical trials,” Current Medical Research and Opinion, vol. 21, no. 1, pp. 163–172, 2005.
45. J.-L. Chiasson, R. G. Josse, R. Gomis, M. Hanefeld, A. Karasik, and M. Laakso, “Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial,” Journal of the American Medical Association, vol. 290, no. 4, pp. 486–494, 2003.
46. L. Duvnjak, T. Bulum, Ž. Metelko / HYPERTENSION AND THE METABOLIC SYNDROME. Diabetologia Croatica 37-4, 2008
47. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefasky JM, eds. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott,
48. Williams and Wilkins, 2004: pp. 899-915. Sowers JR, Fronlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. Med Clin North Am2004;88:63-82.
49. Low Wang C, Goalstone ML, Draznin B.Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovacsular biology. Diabetes2004;53:2735-2740.
50. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension – new insights into mechanisms. Hypertension 2005;45:9-14.
51. Schachter M. Blood pressure reduction in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2005;5:320-324.
52. S. G. Ball and W. B. White, “Debate: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers—a gap in evidence-based medicine,” The American Journal of Cardiology, vol. 91, no. 10, pp. 15G–21G, 2003.

53. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362: 759–766
54. A. H. Barnett, S. C. Bain, P. Bouter et al., “Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy,” The New England Journal of Medicine, vol. 351, no. 19, pp. 1952–1961, 2004.
55. G. Mancia, G. Grassi, and A. Zanchetti, “New-onset diabetes and antihypertensive drugs,” Journal of Hypertension, vol. 24, no. 1, pp. 3–10, 2006
56. Bousquet P. Il receptors, cardiovascular function,and metabolism. Am J Hypertens 2001;14:317-321.
57. Gradman AH et al. Combination therapy in hypertension.J Am Hypertens 2010; 4(2): 90–98
58. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829–840
59. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417–2428
60. BENEDICT Group, The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT): design and baseline characteristics. Control Clin Trials. 2003 Aug;24(4):442-61
61. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 9.In Standards of Medical Care in Diabetesd2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1): S75–S87
62. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. JAMA 2015;313:603–615
63. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:1296–1303
64. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444:860–867.
65. Nanji AA, Freeman JB. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity.Am J ClinPathol. 1985;84:346 –347.

66. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. Obes Surg. 2004;14:589 – 600.
67. Mortensen R. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity.Immunol Res. 2001;24:163–176
68. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. Circulation. 2003;107:671– 674.
69. Berg A, Scherer P. Adipose tissie, inflammation, and cardiovascular disease.Circulation Research. 2005;96;939-949
70. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention.Circulation. 2003;107:363–369.
71. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. J Am Med Assoc. 2001;286:327–334.
72. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000;102: 2165–2168.
73. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part II: AT(1) receptor regulation. Circulation. 2002;105:530 –536.
74. Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, Caulfield M, Mudaliar SR, Reitz R, Henry RR, Reaven PD. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:542–549.
75. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC.Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus.ArteriosclerThrombVasc Biol. 2004;24:930 –934.
76. Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, Kalina Z, Herman ZS. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemiaIIb.Int J ClinPharmacolTher. 1998;36:345–349.
77. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoeper K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J Am CollCardiol. 2004;44:362–368.

78. Nosadini R, Tonolo G. The role of the renin angiotensin hormonal system in the metabolic syndrome and type 2 diabetes.NutrMetabCardiovasc Dis. 2004;14:88 –93.
79. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation. 2004;109:II2–II10.
80. Ridker PM et al, N Engl J Med. 2002;347:1157-1165.
81. Woodward M, Lowe GD, Francis LM, Rumley A, Cobbe SM. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-reactive protein following myocardial infarction: the CADET trial. J ThrombHaemost. 2004;2:1934 –1940.
82. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. Obesity Reviews. 2002;3(2):85–101.
83. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. Annual Review of Cell Biology. 1990;6:217–246.
84. Mina A, Favaloro EJ, Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2007;33(8):798–809.
85. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. The American Journal of Cardiology. 2003;92(4 A):18j–26j.
86. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor activity and function in blood coagulation. Thrombosis Research. 2008;122(1):S42–S46.
87. Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JWA, Radder JK. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2002;106(19):2442–2447.
88. Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. Obesity Research. 2003;11(8):950–956.
89. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor activity and function in blood coagulation. Thrombosis Research. 2008;122(1):S42–S46.
90. Carvalho De Sousa J, Bruckert E, Giral P, et al. Coagulation factor VII and plasma triglycerides.Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. Haemostasis. 1989;19(3):125–130.
91. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. Thrombosis and Haemostasis. 2003;89(4):601–609.

92. Russo I, The Prothrombotic Tendency in Metabolic Syndrome: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic Balance. Scientifica. 2012;525374.
93. Aubert H, Frère C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(4):791–797.
94. Morange PE, Alessi MC. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology.Thrombosis and Haemostasis 110.4/2013
95. Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW., Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature. Drugs. 2015;75(4):377-95
96. Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna klinička farmakologija. 11 ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
97. American Diabetes Association :Standards of Medical Care in Diabetes-2017
98. Field T,BenaventeO, Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Stroke. Stroke, 2016
99. Mohler E. Medical management of claudication:UpToDate; 2013 [pristupljeno 25.3.2018.] Dostupno na:http://www.uptodate.com
100. Haffner S. Diabetes and the metabolic syndrome–When is it best to intervene to prevent. Atherosclerosis supplements 2006
101. Ninomiya JK et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. Circulation 2004
102. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk2000;
103. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. ProcNutr Soc2001;60:329–39
104. Morton RE. Cholesteryl ester transfer protein and its plasma regulator: lipid transfer inhibitor protein. CurrOpin Lipidol1999;10:321–7
105. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, et al. SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis2004;173:363–9.
106. Malmström R, Packard CJ, Watson TD, et al. Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. ArteriosclerThrombVasc Biol1997

107. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglycerideand VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. Diabetes1993

108. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J ClinEndocrinol Metab2001;86:713–18.

109. Ginsberg HN, Le N-A, Goldberg IJ, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins C-III and AI: evidence that apolipoprotein C-III inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoproteinlipase in vivo. J Clin Invest1986;78:1287–95.

110. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. BiochemSoc Trans2003

111. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol2002

112. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. Am J Cardiol1992

113. Reilly MP, Rader DJ. Themetabolic syndrome:more than the sum of its parts? Circulation 2003

114. Wang Y, Kurdi-Haidar B, Oram JF. LXR-mediated activation of macrophage stearoyl-CoA desaturase generates unsaturated fatty acids that destabilize ABCA1. J Lipid Res2004;45:972–80.

115. Taira K, Hikita M, Kobayashi J, et al. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation. Eur J Clin Invest1999

116. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. Diabetes1998;47:953–60.

117. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM, et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. Diabetes1995

118. Thompson GR, Naoumova RP, Watts GF. Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver. J Lipid Res1996

119. Kolovou G, Anagnostopoulou K, Pilatis N, et al. Heterozygote men with familial hypercholesterolaemia (FH) may have an abnormal triglyceride response postprandially. Evidence for another predictor of vascular risk in FH. Int J Clin Practice2005;59:311–17.
120. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care 1999;22Suppl3:10–3.
121. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97
122. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ i sur. Influence of low high density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapyin 4S. Circulation 2001;104:3046–51.
123. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96.
124. Ridker PM1, JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. Circulation. 2003 Nov 11;108(19):2292-7.
125. Staels B, Auwerx J. Regulationofapo A-I gene expression by fibrates. Atherosclerosis 1998; 137:S19–23
126. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanismofactionoffibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation 1998;98:2088–93.
127. Keech A, Simes RJ, Barter P i sur; FIELD studyinvestigators. Effectsoflong-termfenofibratetherapy on cardiovascularevents in 9795 peoplewithtype 2 diabetesmellitus (the FIELD study): randomisedcontrolledtrial. Lancet 2005;366:1849–61.
128. Frick MH, Elo O, Haapa K i sur. Helsinki Heart Study primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237–45.
129. Rubins HB, Robins SJ, Collins D i sur. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol;

Veterans Affairs High-DensityLipoprotein Cholesterol InterventionTrial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410–8.

130. Lee M et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011 Aug;217(2):492-8.

131. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol – time to face facts. N Engl J Med 2014;371:271–3.

132. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, et al. Regulationof lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. ClinChemLab Med2000;38:3–11.

133. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:415-27.

134. Seidah NG. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia and other pathologies. Curr Pharm Des. 2013;19(17):3161-72.

135. Russell C, Sheth S, Jacoby D. A Clinical Guide to Combination Lipid-Lowering Therapy. Curr Atheroscler Rep. 2018 Mar 7;20(4):19. doi: 10.1007/s11883-018-0721-2.

136. Alexander Tenenbaum and Enrique Z Fisman, Which is the best lipid-modifying strategy in metabolic syndrome and diabetes: fibrates, statins or both? Cardiovasc Diabetol. 2004; 3: 10. Published online 2004 Dec 1. doi: 10.1186/1475-2840-3-10

137. Cleland et al. Insulin resistance in Type 1 diabetes; Diabetologia 2013

138. Williams D, Erbey J, Becker D, Orchard TJ (2000) Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? Diabetes 49:626–632

139. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH (1998) Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med 15:418–426

140. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ (1998) The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. Diabetes Care 21:610–614

141. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977–986

142. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW et al (2003) Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 52:2623–2629

143. Taylor AM, Dunger DB, Grant DB, Preece MA (1988) Somatomedin-C/IGF-1 measured by radioimmunoassay and somatomedin bioactivity in adolescents with insulin dependent diabetes compared with puberty matched controls. Diabetes Res 9:177–181

15. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Lorena Franjković
Datum i mjesto rođenja: 6.7.1993., Sisak, Republika Hrvatska
Obrazovanje:
2012.- danas: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2008. – 2012.: Gimnazija Sisak (opći smjer)
Aktivnosti:
2016. ILS tečaj naprednih mjera održavanja života

Strani jezici: engleski (C1), njemački (B2)