

Hipertenzija u metaboličkom sindromu: uzroci i liječenje

Bjeliš, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:375296>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Bjeliš

**Hipertenzija u metaboličkom sindromu: uzroci i
liječenje**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ACE – inhibitori – engl. *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors* (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima)

BMI – engl. *Body mass indeks* (indeks tjelesne težine)

CRP – C-reaktivni protein

DASH – engl. *Diet Approaches to Stop Hypertension* (dijetalni pristup za zaustavljanje hipertenzije)

EGIR - engl. *European Group for the Study of Insulin Resistance* (Europska grupa za proučavanje inzulinske rezistencije)

eNOS – engl. *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (endotelna sintaza dušičnog oksida)

ESC – engl. *European Society of Cardiology* (Europsko kardiološko društvo)

GUK – glukoza u krvi

ESH – engl. *European Society of Hypertension* (Europsko društvo za hipertenziju)

GTP – engl. *Guanosine triphosphate* (gvanozin trifosfat)

HDL – prema engl. *High-density lipoprotein* (lipoprotein visoke gustoće)

IDF – engl. *International Diabetes Federation* (Međunarodno dijabetološko udruženje)

IL-6 – interleukin 6

KVB – kardiovaskularna bolest

LDL – engl. *Low-density lipoprotein* (lipoprotein niske gustoće)

LOX-1 – engl. *Lipoprotein receptor-1* (lipoproteinski receptor)

MAPK - engl. *Mitogen-activated protein kinase* (protein kinaza aktivirana mitogenom)

MCP1 – engl. *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (protein kemoatraktant monocita)

MC4R – engl. *Melanocortin 4 Receptor* (melanokortinski 4 receptor)

NCEP ATP III – engl. *National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol ATP III* (Nacionalni program proučavanja kolesterola, visoki kolesterol u krvi ATP III)

NEFA – engl. *Non-esterified fatty acids* (neesterificirane masne kiseline)

NO – dušikov oksid

NOS – engl. *Reactive nitrogen species* (reaktivne vrste dušika)

NOSs – engl. *Nitric oxide synthase* (sintaza dušikovog oksida)

OSA – engl. Obstructive sleeping apnea (opstruktivna apnea u spavanju)
PI3K – engl. *Phosphoinositide 3-kinase* (fosfoinozitol 3 kinaza)
POMC - engl. *proopiomelanocortin* (proopiomelanokortin)
RAAS – renin – angiotenzin – aldosteron sustav
ROS – engl. *Reactive oxygen species* (reaktivni spojevi kisika)
ŠB2 - šećerna bolest tipa 2
SIRT-1 – engl. *Silent information regulator – 1* (tihi informacijski regulator)
SŽS – središnji živčani sustav
TNF- α – engl. *Tumor necrosis factor alpha* (tumorski nekrotizirajući faktor alfa)
VO_{max.} – mjera potrošnje kisika tijekom maksimalnog rada
WHO – engl. *World Health Organization* (Svjetska zdravstvena organizacija)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA	2
5. PREVENCIJA I LIJEČENJE METABOLIČKOG SINDROMA	6
6. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA.....	8
7. UZROCI NASTANKA HIPERTENZIJE U METABOLIČKOM SINDROMU	9
7.1. VISCERALNA PRETILOST	10
7.2. INZULINSKA REZISTENCIJA	11
7.3. SIMPATIČKI ŽIVČANI SUSTAV	13
7.4. OKSIDATIVNI STRES I ENDOTELNA DISFUKCIJA.....	14
7.5. AKTIVACIJA RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKOG SUSTAVA	15
7.6. POVIŠENI PROUPALNI ČIMBENICI.....	17
7.7. OPSTRUKTIVNA APNEA U SPAVANJU.....	18
8. LIJEČENJE HIPERTENZIJE U METABOLIČKOM SINDROMU	19
8.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	19
8.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	21
9. ZAKLJUČAK	23
10. ZAHVALE	24
11. LITERATURA.....	25
12. ŽIVOTOPIS	30

1. SAŽETAK

Naslov: Hipertenzija u metaboličkom sindromu: uzroci i liječenje

Autor: Mislav Bjeliš

Metabolički sindrom je skupina metaboličkih i kardiovaskularnih simptoma koji su snažno povezani s razvojem šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2). Brojne ekspertne grupe su dale svoju definiciju metaboličkog sindroma među kojima su najčešće korištene definicija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Nacionalnog programa proučavanja kolesterola, visoki kolesterol u krvi ATP III (NCEP ATP III) i Međunarodnog dijabetološkog udruženja (IDF). Svim definicijama su zajednički inzulinska rezistencija, povišena glukoza u krvi, dislipidemija (povišeni trigliceridi, niski lipoproteini visoke gustoće - HDL), povišeni krvni tlak i centralna pretilost. Patofiziologija metaboličkog sindroma je složena i nije potpuno jasna. Centralnu ulogu u razvoju metaboličkog sindroma imaju inzulinska rezistencija, kronična upala i neurohormonalna aktivacija. Liječenje metaboličkog sindroma uključuje mjere prevencije kao što su fizička aktivnost, gubitak tjelesne težine, promjena prehrambenih navika i farmakološko liječenje koje ima za cilj spriječiti daljnju progresiju sindroma i razvoj kardiovaskularnih bolesti. Hipertenzija ima važnu ulogu u metaboličkom sindromu u kojem su vaskularni poremećaji centralni dio. Temeljni mehanizmi za razvoj hipertenzije u metaboličkom sindromu su vrlo kompleksni i nisu još u potpunosti jasni. Kao mogući uzroci nastanka hipertenzije u metaboličkom sindromu su predloženi visceralna pretilost, inzulinska rezistencija, prekomjerna aktivnost simpatikusa, oksidativni stres i endotelna disfunkcija, aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), povećana razina upalnih medijatora i opstruktivna apnea u spavanju. Nefarmakološko liječenje hipertenzije u metaboličkom sindromu uključuje: promjenu životnih navika, gubitak težine, smanjenje unosa soli, fizičku aktivnost i smanjenje unosa alkohola. Prema trenutnim smjernicama Europskog društva za hipertenziju/Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2018. potrebno je sniziti arterijski tlak na 130/80 mmHg unutar 3 mjeseca koristeći kombinaciju lijekova prvog izbora RAAS inhibitora i blokatora kalcijevih kanala ili diuretik. Ukoliko se

optimalni tlak ne postigne s dva lijeka uvodi se i treći lijek u terapiju. Po smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2018. u trojnoj terapiji se daje kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitor), kalcijskog blokatora i diuretika.

Ključne riječi: metabolički sindrom, hipertenzija, visceralna pretilost, inzulinska rezistencija, RAAS, oksidativni stres, apnea u spavanju, simpatikus, endotelna disfunkcija, liječenje

2. SUMMARY

Title: Hypertension in metabolic syndrome: causes and treatment

Author: Mislav Bjeliš

Metabolic syndrome is cluster of metabolic and cardiovascular symptoms which are strongly associated with type 2 diabetes. Many expert groups gave their own definition of metabolic syndrome among which most used ones are World Health Organization (WHO), *National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol ATP III* (NCEP ATP III) and International Diabetes Federation (IDF) definition. All definitions have in common insulin resistance, blood glucose, dyslipidaemia (high triglycerides, low High density lipoprotein - HDL), blood pressure and central obesity. Pathophysiology of metabolic syndrome is complex and is not entirely clear. Insulin resistance, chronic inflammation and neurohormonal activation have shown central role in progression of metabolic syndrome. Management of metabolic syndrome includes prevention measures such as physical activity, weight loss, change in diet and pharmacological treatment which aims to prevent further progression of metabolic syndrome and development of cardiovascular diseases. Hypertension has important role in metabolic syndrome in which vascular disorders are central part. Core mechanisms for developing hypertension in metabolic syndrome are very complicated and they are not completely clear. Visceral obesity, insulin resistance, sympatic over activity, oxidative stress and endothelial dysfunction, activation of renin-angiotensin-aldosteron system (RAAS), increased levels of inflammatory mediators and obstructive sleeping apnea have been suggested as possible causes of hypertension in metabolic syndrome. Non – pharmacological treatment of hypertension in metabolic syndrome includes change in lifestyle, weight loss, reduced salt intake, physical activity and reduced alcohol intake. According to current guidelines of European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) from 2018 it is required to reduce blood pressure to 130/80 mmHg within three months using first choice medications RAAS inhibitors with calcium channel blocker or diuretic. If optimal blood pressure is not achieved with two medications, a third medication must be introduced. According to European Society of Cardiology (ESC) guidelines in triple

therapy combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), calcium channel blocker and diuretic is given.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, visceral obesity, insulin resistance, RAAS, oxidative stress, OSA, sympatheticus, endothelial dysfunction, treatment

3. UVOD

Uspješnim svladavanjem brojnih zaraznih bolesti u svijetu nezarazne bolesti su postale veliki uzrok morbiditeta i mortaliteta ne samo u razvijenom svijetu nego i u nerazvijenim zemljama (1). 1998. Reaven je postavio hipotezu da je inzulinska rezistencija rizični čimbenik za razvoj niza poremećaja kao što su visoki krvni tlak, hiperinzulinemija, visoki lipoproteini niske gustoće (LDL), visoki trigliceridi te niski lipoproteini visoke gustoće (HDL). Tu grupu poremećaja Reaven je nazvao sindrom X. Godinu dana kasnije Kaplan je patologijama koje je opisao Reaven dodao centralnu pretilost (2). Naknadno je dodan naziv „metabolički“ kako bi ga se razlikovalo od sindroma X u kardiologiji (3). Procjenjuje se da je da je do sada globalna prevalencija metaboličkog sindroma zahvatila 1/4 svjetske populacije i da poremećaji povezani s metaboličkim sindromom čine 2/3 smrtnih slučajeva od nezaraznih bolesti (4). Takva visoka prevalencija metaboličkog sindroma predstavlja značajnu zabrinutost jer je nekoliko studija ukazalo da su ljudi s metaboličkim sindromom pod povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2) i kardiovaskularnih događaja. U provedenim studijama je procijenjeno da metabolički sindrom za 5 puta povećava rizik razvoja ŠB2 (5). Visoki krvni tlak je prisutan u do 85% bolesnika s metaboličkim sindromom. Općenita važnost arterijske hipertenzije proizlazi iz činjenica da je ona vrlo često stanje u kliničkoj praksi, jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u modernom svijetu. Često ostaje nedijagnosticirana do vrlo kasno u njenom tijeku što dovodi do različitih po život ugrožavajućih stanja kao što je bubrežno oštećenje i srčano zatajenje. Uvođenje hipertenzije kao jedne od komponenti metaboličkog sindroma je omogućilo njegovo ranije otkrivanje i liječenje (6).

4. DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA

Definicija. Metabolički sindrom je skupina metaboličkih i kardiovaskularnih simptoma koji su snažno povezani sa ŠB2 (2). Prvu internacionalno priznatu definiciju metaboličkog sindroma je donijela savjetodavna grupa za dijabetes Svjetske zdravstvene organizacije. Oni su metabolički sindrom definirali kao prisutnost inzulinske rezistencije (poremećena glukoza natašte, poremećena tolerancija glukoze ili ŠB2) uz barem još 2 rizična faktora: pretilost (omjer struk/bokovi ili indeks tjelesne mase - BMI), hiperlipidemija (hipertrigliceridemija, niski HDL), hipertenzija ili mikroalbuminurija. Od kad je donesen prvi opis metaboličkog sindroma predloženo je nekoliko verzija ove definicije (Tablica 1.) (7). Tri najčešće korištene definicije su one Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Nacionalnog programa proučavanja kolesterola, visoki kolesterol u krvi ATP III (NCEP ATP III) i Međunarodnog dijabetološkog udruženja (IDF) (1).

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO)

Prisutnost inzulinske rezistencije ili glukoza > 6.1 mmol/L (110 mg/dL), 2h glukoza > 7.8 mmol (140 mg/dL)(obavezno) s bilo koja 2 ili više faktora:

1. HDL kolesterol < 0.9 mmol/L (35 mg/dL) u muškaraca, < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) u žena
2. trigliceridi u krvi > 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
3. omjer struk/bokovi > 0.9 (muškarci) ili > 0.85 (žene) ili BMI > 30 kg/m²
4. krvni tlak > 140/90 mmHg (1)

NCEP ATP III

Prisutnost bilo koja 3 ili više faktora od sljedećih:

GUK > 5.6 mmol/L (100 mg/dL) ili lijekovi za povišenu glukozu

1. HDL kolesterol < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) u muškaraca, < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) u žena ili liječenje niskog HDL kolesterola
2. trigliceridi u krvi > 1.7 mmol/L (150 mg/dL) ili liječenje hipertrigliceridemije
3. opseg struka > 102 cm (muškarci) ili > 88 cm (žene)
4. krvni tlak > 130/85 mmHg ili liječenje hipertenzije (1)

IDF

struk > 94 cm (muškarci) ili > 80 cm (žene) uz prisutnost 2 ili više od sljedećeg:

1. GUK > 5.6 mmol/L (100 mg/dL) ili dijagnosticirana šećerna bolest
2. HDL kolesterol < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) u muškaraca, < 1.3 mmol/L (50 mg/dL) u žena ili farmakološko liječenje niskog HDL kolesterola
3. trigliceridi u krvi > 1.7 mmol/L (150 mg/dL) ili farmakološko liječenje hipertrigliceridemije
4. krvni tlak > 130/85 mmHg ili farmakološko liječenje hipertenzije (1)

Tablica 1. Definicije metaboličkog sindroma *Prema Rochlani i sur.(2017.), str. 2 (7)*

Klinički kriteriji	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLB (2005)
Kriterij	IR + Bilo koja 2	IR + Bilo koja 2	Bilo koja 3 od 5	Povećani opseg struka + bilo koja 2	Bilo koja 3 od 5
Inzulinska rezistencija	IGT/IFG IR	Inzulín u plazmi > 75 percentile	-	-	-
Glukoza u krvi	IFG/IGT/T2DM	IFG/IGT (isključuje dijabetes)	≥ 110 mg/dL (uključuje dijabetes)	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL (uključuje dijabetes)
Dislipidemija	TG ≥ 1.69 mmol/L HDL-C Muškarci < 0.9 mmol/L Žene < 1.01 mmol/L	TG ≥ 1.69 mmol/L HDL-C < 1.01 mmol/L u muškaraca i žena	TG ≥ 1.69 mmol/L HDL-C < 1.03 mmol/L Muškarci < 1.03 mmol/L Žene < 1.29 mmol/L	TG ≥ 1.69 mmol/L ili liječenje za TG HDL-C Muškarci < 1.03 mmol/L Žene < 1.29 mmol/L ili liječenje za HDL	TG ≥ 1.69 mmol/L ili liječenje za TG HDL-C Muškarci < 1.03 mmol/L Žene < 1.29 mmol/L ili liječenje za HDL
Krvni tlak	≥ 140/90 mm Hg	≥ 140/90 mm Hg ili antihipertenzivi	≥ 130/85 mm Hg ili antihipertenzivi	≥ 130/85 mm Hg ili antihipertenzivi	≥ 130/85 mm Hg ili antihipertenzivi
Pretilost	Omjer struk /bokovi Muškarci > 0.9; Žene > 0.85 i/ili BMI > 30kg/m ²	Opseg struka Muškarci ≥ 94 cm Žene ≥ 80 cm	Opseg struka Muškarci ≥ 102 cm Žene ≥ 88 cm	Opseg struka ≥ 94 cm	Opseg struka Muškarci ≥ 102 cm Žene ≥ 88 cm
Ostalo	Mikroalbuminurija				

IGT – engl. Impaired glucose tolerance (poremećena tolerancija glukoze), IFG – engl. Impaired fasting glucose (poremećena glukoza natašte), TG – trigliceridi, IR – inzulinska rezistencija, BMI – engl. body mass indeks (indeks tjelesne mase)

Patofiziologija. Patofiziologija metaboličkog sindroma obuhvaća nekoliko složenih mehanizama koji nisu do kraja razjašnjeni. Uz genetske i epigenetske čimbenike kao važni čimbenici razvoja metaboličkog sindroma su se pokazali prekomjerni unos hrane i visceralna pretilost. Ključnu ulogu u progresiji metaboličkog sindroma i njegov prijelaz u ŠB2 i kardiovaskularne bolesti (KVB) su pokazali inzulinska rezistencija, kronična upala i neurohormonalna aktivacija (3).

Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija se klinički definira kao nemogućnost endogenog ili egzogenog inzulina da poveća unos i iskorištavanje glukoze u perifernom tkivu (masno, mišićno tkivo, jetra) (2). Kad se inzulinska rezistencija razvije u masnom tkivu, narušena je inhibicija lipolize posredovane inzulinom što dovodi do povećanog otpuštanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Njihova povećana količina dovodi do promjene u kaskadi inzulinske signalizacije u različitim organima i pogoršanja inzulinske rezistencije. Istovremeno u jetri slobodne masne kiseline potiču lipogenezu i glukoneogenezu. Stvara se začarani krug čiji je konačni rezultat hiperinzulinemija koja nastaje kako bi se održala normalna razina glukoze. Ta hiperinzulinemija rezultira pojačanim lučenjem inzulina iz beta stanice gušterače što s vremenom iscrpi beta stanicu gušterače i rezultira razvojem ŠB2 (3,7).

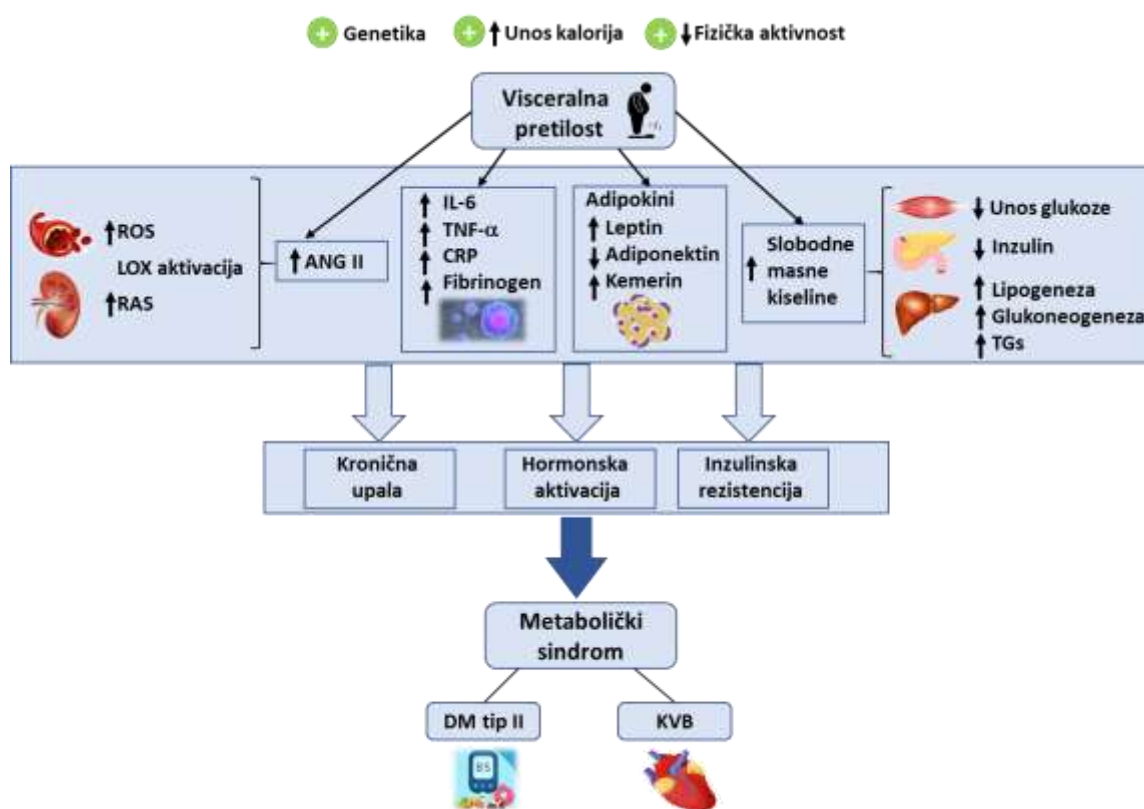
Kronična upala

Patogenetski putevi koji doprinose razvoju metaboličkog sindroma rezultiraju proupalnim stanjem koje dovodi do povišene razine različitih proupalnih markera kao što su tumorski nekrotizirajući faktor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) i C-reaktivni protein (CRP). Povišene serumske vrijednosti TNF- α i IL-6 su povezane s inzulinskom rezistencijom. TNF- α uzrokuje fosforilaciju i inaktivaciju inzulinskih receptora masnog tkiva i stanica glatkog mišića, potiče lipolizu i smanjuje otpuštanje adiponektina. IL-6 djeluje na jetru i potiče sintezu proteina akutne faze uključujući i CRP (3,7).

Neurohormonalna aktivacija

Važan neurohormonalni put u razvoju metaboličkog sindroma je aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sustava. Angiotenzin II, koji nastaje aktivacijom angiotenzin konvertirajućeg enzima, stvara se i u masnom tkivu. Povećane

plazmatske koncentracije angiotenzina II su pronađene kod pretilih osoba i kod osoba s inzulinskom rezistencijom. RAAS sustav zajedno s reaktivnim kisikovim spojevima (ROS) i lipoproteinskim receptorom (LOX-1) stvara međusobno isprepletenu pozitivnu povratnu spregu koja pokreće začarani krug upale i endotelnih oštećenja koji doprinosi razvoju hipertenzije, dislipidemije i dijabetesa (3,7).



Slika 1. Patofiziologija metaboličkog sindroma *Prema: Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021.* (Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M i sur.,2022.) , str.3 (3)

5. PREVENCIJA I LIJEČENJE METABOLIČKOG SINDROMA

Skup rizičnih čimbenika koji definiraju metabolički sindrom se u određenoj mjeri veže uz sjedilački način života (8). Energetski ograničeni obrasci prehrane i povećanje tjelesne aktivnosti su ključni za poboljšanje metaboličkih poremećaja uočenih u bolesnika s metaboličkim sindromom (9). Brojne studije su posljednjih desetljeća pokazale da povećanje fizičke aktivnosti i povećanje tjelesne kondicije ima pozitivni učinak na sve komponente metaboličkog sindroma (8). Ekelund i sur. su proveli istraživanje o tjelesnoj aktivnosti i metaboličkom riziku među osobama s pozitivnom obiteljskom anamnezom za ŠB2. Mjerili su ukupno kretanje tijela i pet drugih podkomponenti tjelesne aktivnosti akcelerometrijom u 258 osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Ukupno kretanje tijela (broj/dan) bilo je značajno i neovisno povezano s tri od šest čimbenika rizika (trigliceridi, inzulin, i HDL kolesterol natašte) i s ukupnim metaboličkim rizikom nakon prilagodbe za dob, spol i pretilost. Zaključili su da povećanje ukupne aktivnosti u osoba sa sjedilačkim načinom života i pretilošću je imalo pozitivni učinak na smanjenje rizika razvoja metaboličkog sindroma (10). Kelley i sur. su proveli longitudinalnu studiju načina života čiji je fokus bio povezanost između metaboličkog sindroma i tjelesne kondicije definirane kao maksimalni primitak kisika VO_{2max} . Članovi kohorte su prošli procjenu tjelesne utreniranosti i procjenu metaboličkih čimbenika rizika. Glavni nalaz ove studije bila je značajna negativna povezanost između VO_{2max} i metaboličkog sindroma, pri čemu je fizički najspremniji pojedinac imao više od 20 puta manju vjerojatnost da će imati metabolički sindrom u usporedbi s najmanje fizički spremnim pojedincem (11). Postoji konsenzus da gubitak težine dovodi do značajnog poboljšanja kliničkih poremećaja u metaboličkom sindromu, uključujući glukoze u krvi, lipidnog profila i krvnog tlaka. Čak i umjereni gubitak tjelesne težine od 7% u 4 tjedna može dovesti do poboljšanja metaboličkog profila unatoč daljnjem postojanju visokog BMI-a (12).

Nedavni dokazi pokazali su povezanost između prevalencije metaboličkog sindroma i prehrambenih navika. (9) Pokazalo se da uz kalorijski deficit, makronutrijetski sastav prehrane može biti važan u liječenju metaboličkog sindroma (12). Mediteranska prehrana je pokazala potencijalne zdravstvene koristi u primarnoj i sekundarnoj prevenciji mnogih zdravstvenih stanja kao što su KVB, ŠB2 i metabolički sindrom.

Tradicionalna mediteranska prehrana je prehrana s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata. 35-45% ukupnog dnevnog unosa energije osigurava se iz masti, oko 15% iz proteina i 40-45% energije iz ugljikohidrata. Ekstra djevičansko maslinovo ulje kao jedna od glavnih komponenti mediteranske prehrane je glavni izvor mononezasićenih masnih kiselina čije su uzimanje brojne studije povezale s poboljšanjem inzulinske osjetljivosti. Ulje je bogato i polifenolima koji imaju protuupalni i antioksidativni učinak, poboljšavaju lipidni profil i funkciju endotela (9).

Kao moguća terapija metaboličkog sindroma ispitivao se i prirodni polifenol resveratrol. Prisutan je u različitim biljkama kao što su grožđe, sjemenke kasije, marakuje, bijeli čaj, šljive i kikiriki. Djeluje tako da aktivira sirtuinski protein SIRT-1 koji ima protuupalne, kardioprotektivne i antioksidativne učinke (13).

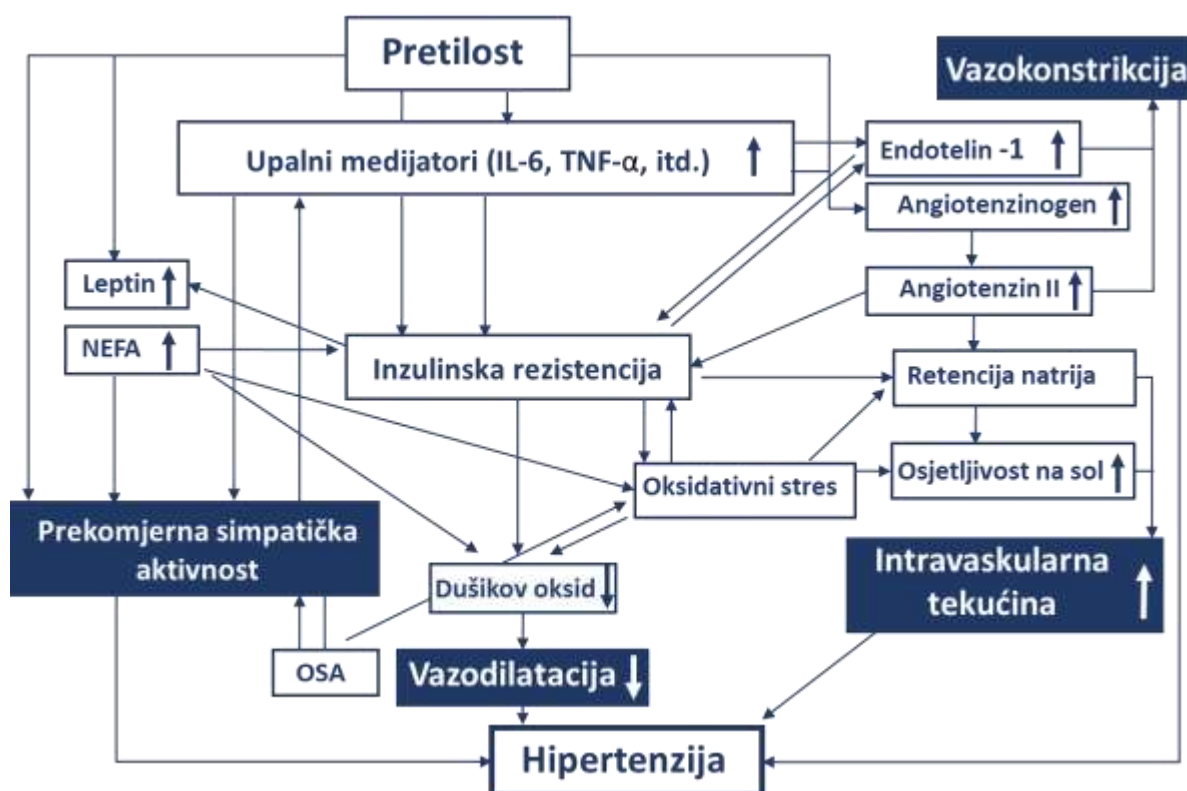
Osim djelovanja na rizične čimbenike druga opcija je farmakoterapija s ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti. Farmakološke intervencije koje se provode su: liječenje dislipidemije statinima, smanjenje protrombotskog rizika s antitromboticima i korištenje inzulinskih senzibilizatora da bi se smanjio rizik od razvoja šećerne bolesti. Ne postoji monoterapija za liječenje metaboličkog sindroma i trenutno dostupna farmakoterapija zahtijeva dugotrajno uzimanje što predstavlja veliki izazov za pacijente. Zbog toga postoji sve veći interes za korištenjem prirodnih tvari za smanjenje rizika i progresiju metaboličkog sindroma (7).

6. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija je najčešći preventabilni čimbenik rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti i kardiovaskularnih bolesti. Najviše doprinosi morbiditetu i mortalitetu od svih uzroka u svijetu (14). Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) arterijska hipertenzija se definira kao ambulantne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka ≥ 90 mmHg. Ista klasifikacija se koristi za mlađe osobe, osobe srednje životne dobi i starije dok se kod djece i tinejdžera koriste centilne krivulje krvnog tlaka (15). Kod većine osoba uzrok nastanka arterijske hipertenzije je nepoznat (primarna hipertenzija). 5-10% osoba ima oblik hipertenzije s potencijalno reverzibilnim uzrocima (sekundarna hipertenzija). Prevalencija i potencijalni uzorci sekundarne hipertenzije variraju ovisno o dobi. Najčešći uzroci nastanka sekundarne hipertenzije kod djece su oštećenje bubrežnog parenhima i koarktacija aorte. U osoba starijih od 65 godina uobičajeni uzroci nastanka sekundarne hipertenzije su aterosklerotska stenoza renalne arterije, zatajenje bubrega i hipotiroidizam. Na sekundarnu hipertenziju treba posumnjati u slučaju pojave hipertenzije prije 30. godine, u slučaju maligne ili naglo nastale hipertenzije i kod akutnog porasta tlaka nakon prethodno normalnih izmjerenih vrijednosti (16). ESC preporuča i klasifikaciju ambulantnog krvnog tlaka s obzirom na vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka kao optimalni, normalni, visoki normalni, 1. stupanj arterijske hipertenzije, 2. stupanj arterijske hipertenzije, 3. stupanj arterijske hipertenzije i izolirana sistolička hipertenzija (15).

7. UZROCI NASTANKA HIPERTENZIJE U METABOLIČKOM SINDROMU

Hipertenzija ima važnu ulogu u metaboličkom sindromu u kojem vaskularni poremećaji čine centralni dio (2). Temeljni mehanizmi za razvoj hipertenzije u metaboličkom sindromu su vrlo kompleksni i nisu još u potpunosti jasni. Kao mogući čimbenici za razvoj hipertenzije u metaboličkom sindromu predloženi su visceralna pretilost, inzulinska rezistencija, prekomjerna aktivnost simpatikusa, oksidativni stres, endotelna disfunkcija, aktivacija RAAS sustava, povećana razina upalnih medijatora i opstruktivna apneja u spavanju (17).



Slika 2. Predloženi mehanizam razvoja hipertenzije u metaboličkom sindromu

Prema: *The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome* (Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N., 2008.), str. 2 (17)

7.1. VISCERALNA PRETILOST

Funkcija masnog tkiva kao endokrinog organa je važna za razumijevanje veze između povećane mase masnog tkiva i hipertenzije (2). Visceralno masno tkivo proizvodi i izlučuje brojne adipocitokine, kao što su leptin, TNF- α , IL-6, angiotenzinogen i neesterificirane masne kiseline, koji potiču razvoj hipertenzije (17).

Leptin. Leptin je adipokin koji ima različite fiziološke funkcije uključujući regulaciju unosa hrane i energetske homeostaze (18). Dugi oblik Ob-Rb leptinskog receptora izražen u cijelom tijelu otkriven je i u endotelnim stanicama (19). Leptin je vazodilatator ovisan o dušikovom oksidu (NO), ali isto tako povećava otpornost perifernih krvnih žila i aktivnost simpatičkih živaca. Postoje dvije teorije koje povezuju kardiovaskularne učinke leptina s pretilošću. Prema prvoj teoriji leptin je uključen u kontrolu vaskularnog tonusa istovremeno uzrokujući neurogeni konstriktorni učinak i suprotni relaksirajući učinak posredovan NO-om. Prema drugoj teoriji leptin paradoksalno uzrokuje vazodilataciju ovisnu o NO-u i istovremeno njegova prisutnost narušava relaksaciju ovisnu o endotelu, odnosno uzrokuje endotelnu disfunkciju. Problem druge teorije je što se opuštanje izazvanom leptinom događa u koncentracijama znatno iznad onih koje nalazimo kod jako pretilih osoba. Najrelevantniji dio ove teorije je da koncentracije leptina koje postoje u pretilih osoba izazivaju endotelnu disfunkciju (2). U istraživanjima na štakorima se pokazalo da leptin potiče oslobađanje NO-a iz vaskularnog endotela čime se potencijalno smanjuje krvni tlak. Međutim, smanjeni krvni tlak kao odgovor na liječenje leptinom uočen je samo kod simpatektomiziranih štakora. To sugerira da vazodilatacijski učinci leptina ovisni o NO-u nisu dovoljni za suzbijanje vazokonstrukcije posredovane simpatičkom stimulacijom (19). U normalnom stanju leptin potiskuje apetit i povećava potrošnju energije. Opaženo je da pretile osobe koje ne gube na težini imaju visoke razine leptina što ukazuje da u pretilosti postoji stanje otpornosti na leptin. Čini se da je ta otpornost „selektivna“ i utječe samo na suzbijanje apetita i metaboličkih učinaka leptina, bez ublažavanja njegovih stimulacijskih učinaka na simpatički živčani sustav. To je doprinijelo ideji da bi hiperleptinemija aktivacijom simpatičkog živčanog sustava mogla pridonijeti nastanku hipertenzije povezane s pretilošću. Iako su animalni modeli pokazali da infuzija leptina stimulira simpatički živčani sustav i dovodi do porasta krvnog tlaka, administracija rekombiniranog leptina

tijekom 12 tjedana kod pretilih ljudi nije pokazala utjecaj na krvni tlak. To ukazuje na kompleksnost i potrebu za boljim razumijevanjem učinaka leptina na krvni tlak (18).

Adiponektin. Adiponektin je sekretorni protein koji se u najvećoj mjeri proizvodi u adipocitima. Za razliku od leptina razina adiponektina u plazmi je u negativnoj korelaciji s indeksom tjelesne mase (2). Mehanizam nastanka smanjenih razina adiponektina kod pretilih osoba nije potpuno jasan. Vjerojatno objašnjenje je da upalni citokini kao što je TNF- α uzrokuju transkripcijsku supresiju i sekretornu inhibiciju adiponektina. Postoji poveznica između nižih razina adiponektina u plazmi i esencijalne hipertenzije. Pacijenti s hipertenzijom imaju znatno nižu razinu adiponektina u plazmi od normotenzivnih pacijenata. Mehanizam na kojem se temelji ovo opažanje mogao bi uključivati učinke angiotenzina II međutim molekularni mehanizam kojim signalizacija angiotenzina II dovodi do sniženog stvaranja adiponektina je i dalje nepoznat (19).

NEFA. Pretili pacijenti s hipertenzijom imaju visoku razinu neesterificiranih masnih kiselina u plazmi natašte, otprilike dvostruko više u odnosu na normotenzivne osobe. Povećanje neesterificiranih masnih kiselina akutno povećava vaskularnu reaktivnost na adrenergičke agoniste i potiče vazokonstriktorni odgovor u perifernoj cirkulaciji (20).

7.2. INZULINSKA REZISTENCIJA

Postoji nekoliko mehanizama koji povezuju inzulinsku rezistenciju s hipertenzijom u metaboličkom sindromu (17). Inzulinska rezistencija i rezultirajuća hiperinzulinemija izazivaju povišenje krvnog tlaka putem aktivacije simpatičkog živčanog sustava i RAAS-a, promjenom bubrežne funkcije, endotelnom disfunkcijom i prekomjernom aktivacijom angiotenzin-1 receptora (6).

Aktivacija RAAS-a. U in vivo i in vitro studijama se pokazalo da inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija potiču aktivaciju RAAS sustava. Neprimjerena aktivacija RAAS sustava kod inzulinske rezistencije i ŠB2 vjerojatno narušava inzulinsku signalizaciju što doprinosi nastanku arterijske hipertenzije. Angiotenzin II i aldosteron povećavaju fosforilaciju serinskog proteinskog supstrata inzulinskog receptora što smanjuje aktivnost inzulinskog silaznog puta u PI3K i protein kinazi B. To dovodi do smanjene

aktivnosti endotelne sintaze dušičnog oksida (eNOS) i smanjene vazodilatacije posredovane NO-om (21).

Antinatriuretski učinci inzulina. Porast plazmatskih koncentracija inzulina kao kompenzatorni odgovor na pogoršavajuću inzulinsku rezistenciju predložen je kao pokretač mehanizama koji direktno ili indirektno dovodi do pojačane reapsorpcije natrija. Podrška hipotezi da akutna hiperinzulinemija može direktno stimulirati bubrežnu tubularnu apsorpciju natrija je došla iz studija u kojima je inzulin pokazao akutne antinatriuretske učinke. Iako akutna hiperinzulinemija potiče retenciju natrija, u studijama koje su provedene nije se pokazalo da dovodi do porasta arterijskog tlaka. Međutim, moguće je da bi kronična hiperinzulinemija mogla pridonijeti hipertenziji ukoliko bi ti učinci na bubrežnu funkciju bili održani (22). U prilog tome ide i istraživanje koje su proveli Strazullo P i sur. Oni su istraživali vezu između metaboličkog sindroma i regulacije natrija u bubrežnim tubulima. U njihovoj studiji se pokazalo da je proksimalna tubularna reapsorpcija natrija značajno veća u pojedinaca s metaboličkim sindromom nego kod onih bez metaboličkog sindroma. Pokazalo se i da je proksimalna tubularna reapsorpcija natrija kod neliječenih pretilih osoba prilagođena s obzirom na dob, veća kod osoba koje imaju inzulinsku rezistenciju u odnosu na one koji je nemaju (17).

Inzulinska hipoteza. Inzulinska hipoteza nastanka hipertenzije predlaže da kompenzatorna hiperinzulinemija, koja se javlja s inzulinskom rezistencijom, povećava reapsorpciju natrija i simpatičku aktivnost i da one zajedno dovode do povišenog arterijskog tlaka. Prvi dokaz ove teorije je činjenica da čak i mršave osoba s esencijalnom hipertenzijom pokazuju inzulinsku rezistenciju i hiperglikemiju što naglašava vezu inzulinske rezistencije i hipertenzije. Drugi dokaz je činjenica da inzulin ima brojne učinke na simpatički živčani sustav, bubrege i krvne žile koji mogu dovesti do nastanka hipertenzije. Kao treći dokaz navodi se opažanje da lijekovi koji poboljšavaju inzulinsku rezistenciju i smanjuju hiperglikemiju imaju i antihipertenzivni učinak. Četvrti dokaz je činjenica da neki antihipertenzivi kao što su ACE-inhibitori povećavaju inzulinsku osjetljivost. Međutim, postoje i važni dokazi koji opovrgavaju ovu teoriju (2). Jedan od njih je istraživanje koje su proveli Hall i sur. Oni u svom istraživanju nisu pronašli dokaze da kronična, selektivna hiperinzulinemija u središnjem živčanom sustavu (SŽS) kod pasa uzrokuje hipertenziju (2, 20).

7.3 SIMPATIČKI ŽIVČANI SUSTAV

Prekomjerna aktivacija simpatičkog živčanog sustava je predložena kao jedan od mehanizama koji povezuju centralnu pretilost i hipertenziju. Kronična simpatička stimulacija olakšava energetske ravnotežu i stabilizaciju težine kod kroničnog prejedanja. Međutim, to dolazi po cijenu štetnih posljedica kao što je povišeni krvni tlak (6). Postoji nekoliko opažanja koja ukazuju da povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava doprinosi hipertenziji vezanoj uz pretilosti: aktivnost simpatičkog živčanog sustava je povećana kod pretilih osoba, osobito aktivnost bubrežnog simpatikusa; farmakološka blokada adrenergičke aktivnosti je u većoj mjeri smanjila krvni tlak kod pretilih osoba nego kod mršavih; denervacija bubrega značajno smanjuje zadržavanje natrija i hipertenziju kod pretilih eksperimentalnih životinja (23).

Značajni dokazi ukazuju da su kronični učinci aktivacije simpatičkog živčanog sustava na krvni tlak u pretilosti primarno posredovani putem bubrežnih živaca. Bilateralna bubrežna denervacija je značajno smanjila retenciju natrija i razvoj hipertenzije u pretilih pasa hranjenih prehranom s visokim udjelom masti (24). Međutim, ekscizija aferentnih bubrežnih vlakana nije ublažila razvoj hipertenzije vezane uz pretilost kod pasa hranjenih prehranom s visokim udjelom masti što ukazuje da je većina denervacijskih učinaka na krvni tlak posredovana eferentnim vlaknima (20,24).

Kao neki od važnijih čimbenika koji mogu pridonijeti aktivaciji simpatičkog živčanog sustava u pretilosti navode se: slabljenje refleksa baroreceptora, aktivacija kemoreceptora i hiperleptinemija putem aktivacije proopiomelanokortinskog melanokortin-4 receptor (POMC-MC4R) puta u središnjem živčanom sustavu (22). Uz prije navedeno kao potencijalne medijatore simpatičke aktivnosti u pretilosti Hall i sur. još naveli: hiperinzulinemiju, masne kiseline i angiotenzin II (20).

Aktivacija POMC-MC4R puta. Melanokortinski put u mozgu se i u studijama na životinjama i na ljudima pokazao kao ključan u regulaciji simpatičke aktivnosti i krvnog tlaka u pretilosti. Uz inhibiciju apetita i povećanje metabolizma, stimulacija hipotalamičkog MC4R receptora povećava simpatičku aktivnost i krvni tlak. Kod rijetkih pacijenata koji imaju pretilost uzrokovanu mutacijom MC4R receptora utvrđeno je da imaju manju simpatičku aktivnost i krvni tlak u odnosu na pacijente s istom tjelesnom

težinom koji imaju normalni oblik pretilosti. Ovaj nalaz i činjenica da davanje MC4R agonista zdravim pojedincima dovodi do povećanja krvnog tlaka podržava teoriju o važnosti melanokortinskog puta (25).

Odgovor simpatičkog živčanog sustava u pretilosti bi mogao ovisiti o rasi i drugim čimbenicima kao što je distribucija masti. Međutim, mehanizmi koji povezuju visceralnu pretilost i aktivnost simpatičkog živčanog sustava nisu široko proučeni. U većini slučajeva je mjerena mišićna aktivnost simpatičkog živčanog sustava, a ne aktivnost renalnog simpatičkog živčanog sustava koji je primarni put kojim simpatički živčani sustav dovodi do kronične hipertenzije (23).

7.4. OKSIDATIVNI STRES I ENDOTELNA DISFUKCIJA

Sugestija da bi oksidativni stres i endotelna disfunkcija mogli biti snažno povezani s razvojem hipertenzije u metaboličkom sindromu došla je iz istraživanja na štakorima. Hipertenzija kod štakora s metaboličkim sindromom, koji je izazvan kroničnom konzumacijom visokih masti i visoko rafiniranih šećera, je povezana s oksidativnim stresom, inaktivacijom dušikovog oksida i smanjenim odgovorom izoformi NO sintaze (NOSs) i endotelnog aktivatora NOSs-a (17).

Dokazi o važnosti uloge ROS u patofiziologiji hipertenzije su sve veći (26). Povećana proizvodnja ROS-a u metaboličkom sindromu bi mogla biti povezana s akumulacijom slobodnih masnih kiselina u plazmi. Ona dovodi do povećanog stvaranja i oslobađanja ROS-a i reaktivnih spojeva dušika (NOS) u endotelnim stanicama i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila (27). Veliki izvor ROS-a u metaboličkom sindromu i kardiovaskularnoj patofiziologiji je i obitelj enzima NADPH oksidaza (NOX). NOX je višekomponentski enzimski kompleks koji sadrži mali gvanozin trifosfat (GTP) vezujući protein Rac1. Rac1 ima brojne, važne biološke uloge, ali jedinstvena je vezanje i aktivacija NOX kompleksa (26). Neumjereno stvaranje ROS-a dovodi do poremećaja balansa između endotelnom posredovanih relaksirajućih faktora i endotelom posredovanih konstriktornih faktora, smanjuje stvaranje i povećava razaranje NO-a što smanjuje njegovu biorasplošivost i pridonosi krutosti arterija i hipertenziji (21).

Uloga Rac1/NADPH oksidaze. Grupa istraživača je utvrdila da je u razvoj hipertenzije izazvane solju i razvoj kardiovaskularnih oštećenja u metaboličkom sindromu uključena abnormalna indukcija puta aldosteronskog mineralokortikoidnog receptora. Identificirali su aktivni Rac1 kao novi modulator puta mineralokortikoidnog receptora, osjetljivosti na sol i solju inducirane hipertenzije i bubrežne ozljede. Izvijestili su da sol i pretilost aktiviraju Rac1 i uzrokuju aktivaciju puta mineralokortikoidnog receptora što ima ključnu ulogu u razvoju o soli ovisne hipertenzije i bubrežne ozljede u metaboličkom sindromu (26).

Inzulinska rezistencija i oksidativni stres. Presječno istraživanje provedeno na 2002 ispitanika koji nisu imali dijabetes iz populacijske Framighamske studije je pokazalo da je sistemski oksidativni stres povezan s inzulinskom rezistencijom (17). Inzulinsku signalizaciju u endotelnim stanicama karakteriziraju dva različita puta koji potiču ili dilataciju ili suženje krvnih žila. Stimulacija inzulinskog receptora može dovesti do vazodilatacije posredovane NO-om ili vazokonstrikcije posredovane protein kinazom aktiviranom mitogenom (MAPK). Dokazi na životinjama i ljudima ukazuju da je put ovisan o fosfoinozitol-3 kinazi (PI3K) selektivno oslabljen u inzulinskoj rezistenciji bez ikakvog utjecaja na Raf/MAPK inzulinsku signalizaciju (28). Hiperinzulinemija vezana uz inzulinsku rezistenciju preko aktivacije signalnog puta MAPK potiče produkciju vazokonstriktora endotelina-1 (ET-1). To doprinosi vaskularnoj rezistenciji na inzulin, prekomjernoj krutosti arterija i na kraju hipertenziji (21).

7.5. AKTIVACIJA RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKOG SUSTAVA

Jedan od centralnih načina regulacije krvnog tlaka je putem RAAS-a (29). U pretilosti je opisana uzlazna regulacija RAAS-a koja je karakterizirana visokim razinama aktivnosti renina i aldosterona u plazmi. Ta abnormalna regulacija RAAS-a u pretilosti bi mogla biti rezultat povećanja stvaranja komponenti RAAS-a ili promjene u sustavu atrijskog natriuretskog peptida (30). Zreli adipociti eksprimiraju sve komponente RAAS-a: angiotenzinogen, angiotenzin konvertirajući enzim i angiotenzinski receptor tip 1 i 2 (31). Angiotenzinogen je pokazao veću ekspresiju u visceralnom nego u

supkutanom masnom tkivu. Da postoji direktni učinak angiotenzinogena nastalog u masnom tkivu na krvni tlak, pokazalo je istraživanje u kojem je adipocitno specifična delecija angiotenzinogena kod pretilih miševa spriječila povećanje angiotenzina II u cirkulaciji i blokirala povećanje krvnog tlaka (29).

Postoji nekoliko mehanizama koji su odgovorni za aktivaciju RAAS-a u pretilosti. Utvrđeno je postojanje uzajamne interakcija između RAAS-a i simpatičkog živčanog sustava u kojoj RAAS povećava simpatički tonus i obrnuto simpatički živčani sustav aktivira RAAS što pokreće otpuštanje renina iz jukstaglomerularnih stanica bubrega. Renin je uzlazno reguliran i fizičkom kompresijom bubrega viškom visceralnog i retroperitonealnog masnog tkiva. Kompresija bubrega dovodi do smanjene dopreme natrija i smanjenog renalnog tubularnog protoka, makula densa to registrira i stimulira sekreciju renina putem tubuloglomerularne povratne sprege (18).

Brojne studije su sugerirale da povećana razina aldosterona povezana sa pretilošću i inzulinskom rezistencijom, osim što dovodi do zadržavanja natrija i ekspanzije volumena, dovodi i do upale i oksidativnog stresa što istovremeno potiče razvoj metaboličkog sindroma i rezistentne hipertenzije (30). Mehanizam kojim bi višak masnog tkiva mogao uzrokovati porast aldosterona nije poznat, međutim postoje teorije da bi mogao biti povezan sa stvaranjem mineralokortikoidnog otpušajućeg faktora u adipocitima ili sa sposobnošću oksidiranih derivata linoleinske kiseline da potaknu sintezu aldosterona. Da postoji uloga aldosterona u hipertenziji vezanoj uz pretilost pokazano je blokadom mineralokortikoidnog receptora specifičnim antagonistom eplerenonom. Taj antagonist je spriječio razvoj visokog krvnog tlaka kod pasa hranjenih prehranom s visokim udjelom masti bez da je utjecao na dobitak na težini što ukazuje da bi uloga aldosterona u hipertenziji vezanoj uz pretilost mogla biti značajna (32).

Dodatno, nalaz da farmakološka blokada ACE inhibitorima, blokatorima receptora angiotenzina II i antagonistima receptora mineralokortikoida značajno smanjuje tlak kod pretilih pacijenata također podržava ulogu RAAS-a u patogenezi hipertenzije vezane uz pretilost u ljudi (18).

7.6. POVIŠENI PROUPALNI ČIMBENICI

Uloga masnog tkiva u upalnom odgovoru je bila neprepoznata sve dok Hotamisligil, Spiegelman i sur. nisu kroz seriju studija demonstrirali da pretilost potiče ekspresiju i sekreciju TNF- α u masnom tkivu kod ljudi i glodavaca (33). Upalno stanje koje prati metabolički sindrom nije praćeno infekcijom, autoimunošću ili većom ozljedom tkiva i veličina te upalne aktivnosti nije velika pa se tu upalu često naziva kroničnom upalom „niskog stupnja“ (34). U pretilosti masno tkivo je infiltrirano makrofagima koji utječu na proizvodnju citokina. Povećano je otpuštanje IL-6, TNF- α , proteina komoatraktanta monocita (MCP1) ili CRP-a dok je smanjeno otpuštanje protuupalnih citokina adiponektina ili interleukina-10. Još uvijek postoji polemika je li upalni odgovor visceralnog masnog tkiva primarno uzrokovan intracelularnim nakupljanjem masti ili infiltracijom makrofaga (35).

Studije TNF- α i CRP. Sciaretta i sur. su proveli istraživanje odnosa između upalnih markera i fibroze s kardiovaskularnim oštećenjima u hipertenziji kod pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma. Oni su u svojem istraživanju našli da su vrijednosti upalnih parametara CRP-a i TNF- α bile povišene kod hipertenzivnih u odnosu na normotenzivne pacijente i da su razine tih markera veće u grupi pacijenata koji su imali metabolički sindrom (36). U studiji „Woman health study“ Sesso HD i sur. su željeli utvrditi postoji li veza između vrijednosti sistemskog upalnog markera CRP-a i incidencije hipertenzije. Proveli su kohortnu, dvostruko slijepu randomiziranu studiju na 20 525 žena zdravstvenih radnika u SAD-u. Zaključili su da postoje dokazi da su vrijednosti CRP-a skromno, ali neovisno povezane s povećanim rizikom razvoja hipertenzije (37).

Uloga IL-6. IL-6 je svojim upalnim učinkom uključen u oštećenje endotelnih stanica krvnih žila što dovodi do poremećaja krvožilne funkcije i ateroskleroze. Postoji poveznica između povećanih razina IL-6 sa svim komponentama metaboličkog sindroma (38). Na važnost uloge IL-6 u razvoju i održavanju hipertenzije, osobito hipertenzije posredovane angiotenzinom II, ukazuje da su plazmatske koncentracije IL-6 u pozitivnoj korelaciji s krvnim tlakom, plazmatskom koncentracijom angiotenzina II i vaskularnom hipertrofijom (39).

7.7. OPSTRUKTIVNA APNEA U SPAVANJU

Opstruktivna apnea u spavanju (OSA) je kliničko stanje karakterizirano rekurentnim epizodama kompletne (apnea) ili parcijalne opstrukcije (hipopnea) gornjeg dišnog sustava. Povišeni krvni tlak kod pacijenata sa OSA-om bi mogao ovisiti o prekomjernoj simpatičkoj aktivnosti, sistemskoj upali, oksidativnom stresu i endotelnoj disfunkciji. Iako dokazi postoje, dostupno je jako malo podataka koji specifično daju pažnju visokom tlaku u pacijenata sa OSA-om prema postojanju ili nepostojanju metaboličkog sindroma, a istraživanja koja su provedena su pokazala kotradiktorne rezultate. Provedene studije prekomjerne adrenergičke aktivnosti u pretilosti i metaboličkom sindromu nisu pokazale daljnji porast krvnog tlaka u pacijenata sa OSA-om (40). Trombetta i sur. su istraživali kako prisutnost OSA-e u pacijenata s metaboličkim sindromom utječe na hemodinamske i autonomne varijable povezane sa slabim kardiovaskularnim ishodom. Utvrdili su da pacijenti sa metaboličkim sindromom i komorbiditetnom OSA-om imaju viši tlak, veću simpatičku aktivnost i smanjenu osjetljivost baroreceptora u usporedbi s pacijentima sa metaboličkim sindromom koji nisu imali OSA-u (41).

8. LIJEČENJE HIPERTENZIJE U METABOLIČKOM SINDROMU

Prema zadnjim smjernicama „The American heart association“ i „European Society of Cardiology“ u liječenje metaboličkog sindroma bi trebalo implementirati promjene životnih i prehrambenih navika s ciljem postizanja smanjenja tjelesne težine i povećanje fizičke aktivnosti. Idealno antihipertenzivno liječenje nije definirano, ali izbor antihipertenziva bi trebao biti napravljen uzimajući u obzir potencijalni učinak na metabolizam glukoze i lipida. U obzir treba uzeti i moguće kontraindikacije ili specifične nuspojave (42).

8.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Promjene životnih navika su indicirane kod svih pacijente s hipertenzijom. Obuhvaćaju prilagodbu prehrane, gubitak težine, vježbanje i smanjenje unosa alkohola. Preporuke za promjenu prehrane uključuju smanjeni unos soli, smanjeni unos zasićenih i trans nezasićenih masnih kiselina i crvenog mesa kao i povećani unos voća, povrća, cjelovitih žitarica, ribe, nezasićenih masnih kiselina i nisko masnih mliječnih proizvoda. Tjelesna masa bi se trebala kretati oko preporučenih vrijednosti BMI-a, odnosno opseg struka manji od 94 cm za muškarce i manji od 80 cm za žene (43).

Restrikcija unosa soli. Restrikcija unosa soli smanjuje rizik razvoja hipertenzije bez obzira na gubitak težine. U fazi 1 studije „Trials of Hypertension Prevention“, sudionici s visoko-normalnim krvnim tlakom su nasumično razmješteni u 4 grupe gdje se tijekom 18 mjeseci pratilo, u odnosu na kontrolu, gubitak težine, restrikcija natrija ili upravljanje stresom. U grupi s gubitkom težine, težina je pala za 3,9 kg i krvni tlak se spustio za 2,9/2,3 mmHg dok je u grupi s restrikcijom unosa soli tlak pao za 1,7/2,9 mmHg. 7 godina kasnije omjer izgleda za hipertenziju među 181 ispitanika je bio manji za 77% u grupi koja je gubila na težini i 35% u grupi koja je imala restrikciju unosa natrija (44).

Alkohol. Učinci alkohola na povišenje krvnog tlaka su uspostavljeni u kliničkim modelima gdje je procijenjen porast sistoličkog tlaka od 1 mmHg na 10g alkohola. Promjena prekomjernog unosa alkohola na dnevnoj bazi na ne više od jednog

standardnog pića kod žena i ne više od dva kod muškaraca se pokazala optimalnom s potencijalnim korisnim učincima i na tjelesnu težinu i krvni tlak (44).

Fizička aktivnost. Aerobna fizička aktivnost može smanjiti tjelesnu težinu i krvni tlak, ali ako je vježbanje jedina intervencija gubitci težine su mali s procijenjenom promjenom od 1,6 kg pri programu umjerenog intenziteta tijekom 6 do 12 mjeseci. Nekoliko studija je ispitivalo učinke treninga otpora na krvni tlak gdje se pokazalo da je pad tlaka (3,2/3,5 mmHg) sličan učincima aerobnog treninga. U meta-analizama koje su uključivale procjenu ambulantnog krvnog tlaka pokazano je da u studijama koje su trajale 4 do 52 tjedna, u kojima je fizička aktivnost bila jedina intervencija, aerobno vježbanje je smanjilo krvni tlak 3/2,4 mmHg (44).

Promjena prehrane. Za liječenje hipertenzije vezane uz pretilost, kliničke studije su podržale dijetu s niskim udjelom soli i bogatu komponentama koje bi mogle spustiti krvni tlak. Te informacije su uklopljene u DASH dijetu za kontrolu krvnog tlaka (44). DASH dijeta preporuča unos povrća, voća, cjelovitih žitarica, niskomasnih mliječnih proizvoda i mliječnih proizvoda bez masti, mahunarki, oraha i ograničavanje unosa crvenog i prerađenog mesa i slatkih pića. Karakterizira ju niski postotak masti, osobito zasićenih masti (6% energije) i kolesterola (150 mg/danu) i smanjeni unos natrija (1500 do 2300 mg/dan). Dijeta je bogata vlaknima (>30 g/dan), kalijem, magnezijem i kalcijem u usporedbi s drugim dijetama (9).

Gubitak tjelesne težine. Abdominalna pretilost je najčešća pojedinačna osobina metaboličkog sindroma i centralna je u patogenezi njegovih kardiovaskularnih događaja i ŠB2. Trajni dovoljni gubitak težine se uobičajeno ne postiže s farmakološkim pristupom i promjenom životnih navika. To je dovelo do povećanog korištenja barijatrijske kirurgije koja je pokazala pozitivne učinke na metabolički sindrom. Koristi se kako bi se postigao održani gubitak težine i regresija ŠB2, a pokazala je i pozitivne učinke na sniženje sistoličkog i dijastoličkog tlaka i poboljšanje lipidnog profila (45).

8.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, β – blokatori, blokatori kalcijских kanala i tijazidski diuretici su svi učinkoviti u spuštanju tlaka kod pretilih pacijenata (44). Prema trenutnim smjericama Europskog društva za hipertenziju/Europskog kardiološkog društva (ESH/ESC) iz 2018. naznačena je potreba za sniženjem arterijskog tlaka na 130/80 mmHg ili manje (ne manje od 120/70 mmHg) unutar 3 mjeseca koristeći kombinaciju lijekova prvog izbora RAAS inhibitor i blokator kalcijских kanala ili diuretik ako je moguće u obliku jedne tablete. Prema studiji OPTIMAX preporuča se da pristup inicijalnom liječenju hipertenzije u metaboličkom sindromu uključuje kombinaciju lijekova perindopril i indapamid (46).

Pacijenti s metaboličkim sindromom bi trebali biti liječeni lijekovima koji imaju dodatne korisne metaboličke učinke osim spuštanja krvnog tlaka i odgađanja razvoja šećerne bolesti. Već dugo vremena je poznato da većina antihipertenziva utječe na metabolizam ugljikohidrata. Tijazidski diuretici, kad se daju u velikim dozama, potiču razvoj metaboličkih poremećaja i povećavaju rizik ŠB2 (46). Brojni stručnjaci preporučaju niske doze tijazida (12,5 do 25 mg hidrokloriazida ili ekvivalentnog lijeka) uz pomno praćenje lipida i glukoze. Ukoliko je potreban veći diuretski učinak za kontrolu krvnog tlaka, treba razmotriti korištenje diuretika petlje i/ili dodatak diuretika koji štede kalij kao što su spironolakton, eplerenon i amilorid (44). Jedinstvene osobine indapamida (tijazidu sličan diuretik) koje su povezane s njegovom kemijskom strukturom su njegova lipofilnost, vazodilatirajući i antioksidativni učinci i neutralni učinak na lipidni profil zbog čega je indapamid široko korišten i u monoterapiji i u kombinaciji sa ACE inhibitorom i kalcijским blokatorom (46).

Za β -blokatore se pokazalo da uzrokuju inzulinsku rezistenciju i blisko ih se povezuje s dobrotkom na težini i povećanom tjelesnom masom. Upotreba β -blokatora bi trebala biti ograničena na pretila pacijente sa specifičnim kardiovaskularnim indikacijama kao što je stanje nakon preboljenja infarkta miokarda i zatajenje srca (44).

Na osnovu istraživanja se čini da se optimalni krvni tlak terapijom s 2 lijeka postiže u 2/3 pacijenata. Kod onih kod kojih se ne postigne ciljna vrijednost se koristi terapija s 3 lijeka koja postiže ciljani tlak u više od 80% pacijenata. ESH/ESC smjernice iz 2018.

kao trojnu terapiju preporučaju kombinaciju RAAS inhibitor, blokator kalcijских kanala i diuretik (46).

9. ZAKLJUČAK

Incidencija metaboličkog sindroma je posljednjih godina u izrazitom porastu što ga čini sve važnim javnozdravstvenim problemom današnjice. Sindrom još uvijek predstavlja svojevrsnu enigmu u znanstvenoj zajednici čemu svjedoči da su razne ekspertne grupe dale različite definicije metaboličkog sindroma tijekom godina. Patofiziologija metaboličkog sindroma kao i patofiziologija hipertenzije u metaboličkom sindromu su izrazito složene i nisu do kraja razjašnjene. Potrebno je provesti daljnja istraživanja da bi se postiglo bolje razumijevanje i potvrdile trenutne teorije nastanka hipertenzije u metaboličkom sindromu. Ono što je potrebno je odmah prilikom dijagnoze metaboličkog sindroma i hipertenzije uvesti nefarmakološko i po potrebi farmakološko liječenje s ciljem prevencije razvoja ŠB2 i njenih kroničnih komplikacija, prvenstveno s ciljem prevencije razvoja KVB. U liječenju hipertenzije u metaboličkom sindromu prilikom odabira terapije važno je voditi računa o učincima antihipertenziva na lipidni profil i metabolizam glukoze.

10. ZAHVALE

Zahvalio bih svom mentoru doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu, dr. med. na pruženoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada. Zahvalio bih i svojoj obitelji, posebno svojim roditeljima majci Tildi i ocu Ivi koji su mi bili bezuvjetna podrška i pomoć tijekom čitavog studija. Na kraju bih se zahvalio prijateljima i kolegama koji su studiranje svih ovih godina učinili ljepšim i lakšim.

11. LITERATURA

1. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
2. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. *Int J Hypertens.* 2013;2013:1-15.
3. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *IJMS.* 2022;23(2):786.
4. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, Tain YL. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11872.
5. Mulè G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World J Cardiol.* 2014;6(9):890-907.
6. Duvnjak L, Bulum T, Metelko Ž. Hypertensio and metabolic syndrome. *Diabetologia Croatica.* 2008;37-4: 83-91.
7. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017:215-225.
8. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(7):1652.
9. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020;12(10):2983.
10. Ulf Ekelund, Simon J. Griffin, Nicholas J. Wareham, on behalf of the ProActive Research Group; Physical Activity and Metabolic Risk in Individuals With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(2):337–342.
11. Kelley E, Imboden MT, Harber MP, Finch H, Kaminsky LA, Whaley MH. Cardiorespiratory Fitness Is Inversely Associated With Clustering of Metabolic

Syndrome Risk Factors: The Ball State Adult Fitness Program Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018;2(2):155–64.

12. Dalle Grave R, Calugi S, Centis E, Marzocchi R, El Ghoch M, Marchesini G. Lifestyle modification in the management of the metabolic syndrome: achievements and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:373-385.

13. Hou CY, Tain YL, Yu HR, Huang LT. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *IJMS*. 2019;20(3):535.

14. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18014.

15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104

16. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the underlying cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-461

17. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008;7(1):10.

18. Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020;9(1):80–93.

19. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and Cardiovascular Disorders: Disturbance of the Regulatory System Consisting of Humoral and Neuronal Signals. *Circ Res*. 2007;101(1):27–39.

20. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(6):605–18.

21. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197–205.

22. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):671–82.
23. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17271-17276.
24. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006.
25. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976–90.
26. Elnakish MT, Hassanain HH, Janssen PM, Angelos MG, Khan M. Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *J Pathol.* 2013;231(3):290-300.
27. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8267234.
28. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *IJMS.* 2019;20(15):3775.
29. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res.* 2021;128(7):951–68.
30. Stiefel P, Vallejo-Vaz AJ, García Morillo S, Villar J. Role of the Renin-Angiotensin System and Aldosterone on Cardiometabolic Syndrome. *Int J Hypertens.* 2011;2011:1–8.
31. Kang YS. Obesity Associated Hypertension: New Insights into Mechanism. *Electrolyte Blood Press.* 2013;11(2):46.
32. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms. *Hypertension.* 2005;45(1):9–14.

33. Ferrante AW Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med.* 2007;262(4):408-14.
34. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:289645.
35. Hanefeld M, Pistrosch F, Bornstein SR, Birkenfeld AL. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):5-17.
36. Sciarretta S, Ferrucci A, Ciavarella G, Depaolis P, Venturelli V, Tocci G, et al. Markers of Inflammation and Fibrosis Are Related to Cardiovascular Damage in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):784–91.
37. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. Creactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-2951.
38. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25-38.
39. Didion SP. Cellular and Oxidative Mechanisms Associated with Interleukin-6 Signaling in the Vasculature. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2563.
40. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(7):569-576.
41. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Fraga RF. Consequences of Comorbid Sleep Apnea in the Metabolic Syndrome— Implications for Cardiovascular Risk. *Sleep.* 2010;33(9):7.
42. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):12–8.

43. Pareek M, Bhatt DL, Schiavon CA, Schauer PR. Metabolic Surgery for Hypertension in Patients With Obesity. *Circ Res*. 2019;124(7):1009–24.
44. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14-33.
45. Hanefeld M, Pistrosch F, Bornstein SR, Birkenfeld AL. The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(1):5-17.
46. Widecka K, Janowski M. How to implement the new 2018 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and diabetes? *Art Hypert*. 2018;22(4):7.

12. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije

Ime i prezime: Mislav Bjeliš

Datum rođenja: 17.10.1996.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Iskustvo

2020. – 2021. – ljetna praksa u Zavodu za hitnu medicinu Splitsko – dalmatinske županije, ispostava Makarska

Hobiji i interesi

skijanje, čitanje, endokrinologija, kardiologija

Obrazovanje

2015. – 2022. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2011. – 2015. V. gimnazija, Zagreb

2006. – 2011. Osnovna škola Bartola Kašića, Zagreb

2003. – 2006. Osnovna škola Vrbani, Zagreb

Natjecanja

2015. – Međunarodno konferencija mladih znanstvenika (ICYS) – 3. mjesto

2013. – Državno natjecanje iz istraživačkih radova iz biologije

2012. – Državno natjecanje iz istraživačkih radova iz biologije – 1. mjesto