

METABOLIČKI SINDROM U BOLESNIKA S HIPERTENZIJOM

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

IZET AGANOVIĆ, TINA DUŠEK*

Deskriptori: Metabolički sindrom – patofiziologija, komplikacije; Hipertenzija – patofiziologija, komplikacije, farmakoterapija

Sažetak. Metabolički sindrom je skup međusobno povezanih poremećaja koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Uz debljinu i dislipidemiju, hipertenzija je jedan od osnovnih elemenata metaboličkog sindroma. Značajke hipertenzije kod pretilih bolesnika razlikuju se od one kod bolesnika s normalnom tjelesnom težinom. Zbog nedovoljnog broja kontroliranih kliničkih studija ne postoje jasne smjernice za liječenje hipertenzije kod pretilih bolesnika i bolesnika s metaboličkim sindromom. Neke skupine antihipertenziva (beta-blokatori i tiazidski diuretici) mogu

* **Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb**
(prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; Tina Dušek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aganović, Klinika za unutrašnje bolesti,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, E-mail: iaga@net.hr
Primitljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

imati neželjene efekte na metaboličke i hemodinamske poremećaje u metaboličkom sindromu. Za liječenje hipertenzije kod osoba s metaboličkim sindromom najveći broj autora preporučuje kao prvu liniju terapije ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora, a zatim inhibitore kalcijских kanala.

Descriptors: Metabolic syndrome X – physiopathology, complications; Hypertension – physiopathology, complications, drug therapy

Summary. Metabolic syndrome is a constellation of interrelated abnormalities that increase the risk for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Together with obesity and dyslipidaemia, hypertension is one of the basic elements of the metabolic syndrome. Current guidelines do not provide specific recommendation for pharmacological management of the hypertensive patients with metabolic syndrome. Recent trials have consistently shown that therapy involving beta-blockers and diuretics may have some negative impact on metabolic and haemodynamic disorders present in metabolic syndrome. Several lines of evidence support the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, or angiotensin receptor blockers as the appropriate first-line therapy and calcium channel blockers, as the second, in the patients with metabolic syndrome.

Liječ Vjesn 2006;128:333–336

Metabolički sindrom

G. M. Reaven je 1988. godine skrenuo pozornost na povezanost inzulinske rezistencije s debljinom, intolerancijom glukoze, hipertenzijom i dislipidemijom, nazvavši ih sindromom X.¹ Danas se ta skupina simptoma naziva metabolički sindrom ili metabolički sindrom X. U razvijenim zemljama kod 20–30% ljudi srednje i starije dobi prisutan je ovaj multipli poremećaj. Pojam metabolički sindrom uveden je s namjerom da se, na temelju dogovorenih kriterija, prepoznaju pojedinci s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Osjetljivost tkiva na inzulin u zdravoj populaciji razlikuje se od pojedinca do pojedinca do 6 puta.² Što je osoba manje osjetljiva na djelovanje inzulina, to je više inzulina potrebno da bi se razina glukoze održavala normalnom. Inzulinska rezistencija nije bolest, već stanje u kojem je, naizgled zdrava osoba, pod povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa 2. Koncept inzulinske rezistencije daje okvir za razumijevanje udružene naizgled nepovezanih pojmova kao što su debljina, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i dislipidemija, u jednu cjelinu. Stoga neki autori pojam »metabolički sindrom« nazivaju i »sindromom inzulinske rezistencije«. Zadnjih godina različite su organizacije pokušale definirati metabolički sindrom na temelju određenih kriterija. Godine 1999. Svjetska zdravstvena organizacija postavila je prvu definiciju metaboličkog sindroma. Prema toj definiciji, za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma nužna je prisutnost intollerancije glukoze ili inzulinske rezistencije, uz najmanje dva poremećaja kao što su hipertenzija, centralni tip debljine

i dislipidemija (povišene vrijednosti triglicerida, smanjen HDL).³ National Cholesterol Education Program (NCEP) dvije je godine kasnije iznio novu definiciju, uključivši iste kriterije, ali bez nužnosti postojanja intollerancije glukoze za postavljanje dijagnoze.⁴ Međunarodna dijabetološka federacija (IDF) donijela je 2005. godine konsenzus prema kojem je, uz druge kriterije, centralni tip debljine (mjeren opsegom struka), nuždan uvjet za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (tablice 1–3).⁵ Neki autori, s druge strane, sumnjaju u terapijsku i kliničku značajnost pojma metabolički sindrom, smatrajući da je važno prepoznati i liječiti

Tablica 2. Definicija metaboličkog sindroma prema Trećem izvješću NCEP (National Cholesterol Education Program) – skupu eksperata za otkrivanje, evaluaciju i liječenje povišenih vrijednosti kolesterola (Adult Treatment Panel III), 2001. godine

Table 2. Definition of the metabolic syndrome according to the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), 2001.

- Bilo koja tri navedena kriterija/Any of the following three criteria:
 - centralni tip debljine – opseg struka >102 cm (muškarci), >88 cm (žene)
 - central obesity – waist circumference >102 cm (men), >88 cm (women)
 - koncentracija triglicerida u plazmi $\geq 1,7$ mmol/l
 - plasma triglyceride level $\geq 1,7$ mmol/l
 - povišeni krvni tlak ($\geq 135/85$ mmHg, ili antihipertenziv u terapiji)
 - elevated blood pressure ($\geq 135/85$ mmHg or antihypertensive medication)
 - koncentracija HDL <0,9 mmol/l (muškarci), <1,0 mmol/l (žene)
 - HDL level <0.9 mmol/l (men), <1.0 mmol/l (women)

Tablica 1. Definicija metaboličkog sindroma Svjetske zdravstvene organizacije, 1999. godine.

Table 1. Definition of metabolic syndrome according to the World Health Organisation, 1999.

- Inzulinska rezistencija (tip 2 dijabetesa, poremećena tolerancija glukoze)
- Insulin resistance (type II diabetes, impaired glucose tolerance)
- uz bilo koja dva dodatna navedena kriterija
- with any of the two additional criteria:
 - povišeni krvni tlak ($\geq 140/90$ mmHg ili antihipertenziv u terapiji)
 - elevated blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg or antihypertensive medication)
 - koncentracija triglicerida u plazmi $\geq 1,70$ mmol/l
 - plasma triglyceride level $\geq 1,70$ mmol/l
 - koncentracija HDL <0,9 mmol/l (muškarci); <1,0 mmol/l (žene)
 - HDL level <0.9 mmol/l (men); <1.0 mmol/l (women)
 - BMI >30 i/ili omjer struk/bokovi >0,9 (muškarci), >0,85 (žene)
 - BMI >30 and/or waist/hips ratio >0.8 (men), >0.85 (women)
 - koncentracija albumina u urinu >20 mg/min;
 - omjer albumin/kreatinin >30 mg/g
 - urine albumin >20 mg/min; albumin/creatinine ratio >30 mg/g

Tablica 3. Definicija metaboličkog sindroma prema International Diabetes Federation (IDF), 2005. godine.

Table 3. Definition of metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation (IDF), 2005.

- centralni tip debljine – opseg struka ≥ 94 cm (europski muškarci), ≥ 80 cm (europske žene)
- central obesity – waist circumference ≥ 94 cm (European men), ≥ 80 cm (European women)
- uz bilo koja dva dodatna navedena kriterija
- with any of the two additional criteria:
 - povišeni krvni tlak ($\geq 135/85$ mmHg, ili antihipertenziv u terapiji)
 - elevated blood pressure ($\geq 135/85$ mmHg or antihypertensive medication)
 - koncentracija triglicerida u plazmi $\geq 1,70$ mmol/l,
 - ili hipolipemik u terapiji
 - plasma triglyceride level $\geq 1,70$ mmol/l, or lipid lowering drug
 - koncentracija HDL <1,03 mmol/l (muškarci); <1,29 mmol/l (žene)
 - koncentracija glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/l, ili tip 2 šećerne bolesti,
 - ili poremećena tolerancija glukoze
 - fasting blood glucose $\geq 5,6$ mmol/l, or type 2 diabetes mellitus
 - or impaired glucose tolerance

svaki od priznatih kardiovaskularnih rizičnih faktora, neovisno o tome da li oni čine neki sindrom ili ne.⁶⁻⁸

Inzulinska rezistencija – uloga u patogenezi hipertenzije

Koncepcija inzulinske rezistencije pomaže pri razumijevanju povezanosti poremećaja kao što su debljina, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i dislipidemija. Prije 40 godina Welborn i suradnici našli su da nedijabetični bolesnici koji boluju od esencijalne hipertenzije imaju značajno višu plazmatsku razinu inzulina nego skupina zdravih ispitanika.⁹ U literaturi postoji velik broj dokaza da je inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija češća kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom.¹⁰ Prema kliničkim studijama oko 50% bolesnika s arterijskom hipertenzijom ima i inzulinsku rezistenciju.¹¹ Također postoje studije u kojima se navodi da bolesnici s inzulinskom rezistencijom češće obolijevaju od esencijalne hipertenzije.¹² Međutim, nemaju svi bolesnici s esencijalnom hipertenzijom i inzulinsku rezistenciju. Upravo zbog toga i dalje postoje kontroverze o direktnoj povezanosti tih dvaju stanja. Mehanizmom nastanka hipertenzije kod pretilih i inzulinsko-rezistentnih pojedinaca u prvom se redu smatra stimulacija simpatikusa inzulinom. Drugi je mehanizam zadržavanje natrija i vode u organizmu pod djelovanjem inzulina. Zbog povećanih metaboličkih potreba pretili bolesnici imaju povećan minutni volumen, što također dovodi do hipertenzije.

Odabir terapije

Metabolički sindrom je skup međusobno povezanih poremećaja koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Uz debljinu i dislipidemiju, hipertenzija je jedan od sastavnih dijelova metaboličkog sindroma. Prema većini autora, debljina te posljedična inzulinska rezistencija, osnova su za razvoj ostalih elemenata metaboličkog sindroma. Velik broj epidemioloških studija pokazao je povezanost debljine i hipertenzije. Postoje različite teorije o mehanizmu kojim debljina dovodi do razvoja hipertenzije.¹³ Liječenje metaboličkog sindroma temelji se ponajprije na uklanjanju temeljnog poremećaja – debljine. Prvi korak u liječenju mora biti redukcija tjelesne težine, promjenom prehranbenih navika i stila života. Poznato je da svaki gubitak tjelesne težine od 1 kg dovodi do prosječnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 1 mmHg.¹⁴ Na žalost, dugoročni rezultati mršavljenja kod pretilih bolesnika vrlo su slabi, tako da je za većinu bolesnika ipak potrebno uvođenje lijekova za liječenje svakog od prisutnih elemenata metaboličkog sindroma. Od lijekova za liječenje debljine najčešće su se rabili orlistat i sibutramin. Djelovanje orlistata temelji se na malapsorpciji tvari iz probavnog sustava, dok sibutramin djeluje suprimirajući centar za glad. Za orlistat postoje dvojbeni dokazi o učinku na sniženje tlaka, dok je za sibutramin vezan čak i blag porast arterijskog tlaka.¹⁵ U novije vrijeme pojavili su se lijekovi koji su usmjereni na liječenje same inzulinske rezistencije. Zajedničkim imenom zovu se tiazolidinedioni. Ti lijekovi koji su agonisti celularnih PPAR gama-receptora imaju sve veću ulogu u liječenju ovog sindroma jer reguliraju aktivnost gena bitnih u većini metaboličkih poremećaja, pa i u upali. Premda i oni dovode do pada arterijskog tlaka od nekoliko mmHg, u ovom radu osvrnut ćemo se na lijekove za liječenje hipertenzije kod pretilih bolesnika, što uključuje i bolesnike s metaboličkim sindromom.

U svijetu nije rađen velik broj kliničkih studija koje bi uspoređivale učinke različitih antihipertenziva na pojavu

smrtnosti kod pretilih, pa ne postoje jasne smjernice za liječenje hipertenzije kod tih bolesnika. Značajke hipertenzije kod pretilih bolesnika razlikuju se od onih kod bolesnika s normalnom tjelesnom težinom (povećani minutni volumen, česta udruženost s inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze i dislipidemijom). Poznato je da neke skupine antihipertenziva mogu imati neželjene efekte na metaboličke i hemodinamske poremećaje koji prate hipertenziju kod pretilih. Metaanaliza sedam studija u koje je ukupno bilo uključeno 58010 bolesnika, pokazala je da »noviji« antihipertenzivi (ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala) značajno rjeđe dovode do pojave dijabetesa nego konvencionalni »stariji« (diuretici i beta-blokatori). Prema toj meta-analizi, ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora smanjili su razvoj šećerne bolesti za 20% ($P < 0,001$), a blokatori kalcijevih kanala za 16% ($P < 0,001$). Nije sasvim jasno u kojoj su mjeri navedeni rezultati posljedica preventivnog učinka »novijih« antihipertenziva na razvoj šećerne bolesti, a u kojoj je mjeri do razvoja šećerne bolesti došlo zbog uporabe konvencionalne terapije.¹⁶ Budući da ne postoje zadovoljavajuće studije učinka različitih antihipertenziva kod pretilih bolesnika, preporuke različitih autora bazirane su na teoretskim analizama karakteristika pojedine skupine antihipertenziva. Zbog svojih metaboličkih karakteristika ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala, monoksidin i alfa-blokatori snižavaju krvni tlak bez utjecaja na metabolizam glukoze i lipida. Stoga mnogi autori preporučuju kao prvu liniju antihipertenzivne terapije kod bolesnika s metaboličkim sindromom uvođenje ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora te potom inhibitora kalcijevih kanala.¹⁷⁻¹⁹ Prema podacima iz literature,²⁰ ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju pojavu šećerne bolesti putem dvaju mehanizama. Jedan je hemodinamski – povećavajući dotok inzulina i glukoze u periferno mišićno tkivo. Drugi je nehemodinamski – direktnim učinkom na transport glukoze i inzulina u stanici. Također postoje pretpostavke da u životinjskom tkivu gušterače postoji renin-angiotenzinski sustav. Moguće je da ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora lokalno smanjuju učinak angiotenzina II na vazokonstrikciju, fibrozu, upalu, apoptozu, i napokon, smrt beta-stanice gušterače te na taj način čuvaju broj zdravih beta-stanica koje su potrebne za proizvodnju inzulina. S druge strane, postoje studije koje su uspoređivale učinak antihipertenziva kod bolesnika s prekomjernom i normalnom tjelesnom težinom i koje preporučuju uvođenje tiazidskih diuretika ili ACE inhibitora kao prve linije terapije.²¹ International Diabetes Federation (IDF) preporučuje liječenje hipertenzije u sklopu metaboličkog sindroma prema istim smjernicama kao i kod osoba s esencijalnom hipertenzijom. Prema IDF konsenzusu, kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2 preporučuje se započeti s antihipertenzivnom terapijom već kod vrijednosti tlaka $\geq 130/\geq 80$ mmHg. Prema istom konsenzusu, ni za jednu skupinu antihipertenziva nije jasno dokazana bolja djelotvornost kod bolesnika s metaboličkim sindromom. Naglašava se da ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, prema nekim studijama, imaju povoljan učinak na smanjenje pojavnosti šećerne bolesti tipa 2, no sumnja se radi li se o njihovu direktnom povoljnom učinku ili samo o posrednom.⁵

LITERATURA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595–607.

2. *Reaven G.* All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:105–12.
3. *World Health Organisation.* Definition, diagnosis and classification of diabetes. Geneva: World Health Organisation; 1999.
4. *National Institute for Health.* Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–97.
5. *International Diabetes Federation.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org.
6. The metabolic syndrome: an artificial and irrelevant notion. *Prescrire Int* 2006;140–3.
7. *Zimmet P, Alberti G.* The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand? *Medscape Diabetes and Endocrinolog* 2005;7(2).
8. *Reaven GM.* The metabolic syndrome: requiescat in peace. *Clin Chem* 2005;51:931–8.
9. *Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR.* Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1136–1137.
10. *Bonner G.* Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24 Suppl 2:S39–49.
11. *Pollare T, Lithell H, Berne C.* Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167–174.
12. *Julius S, Valentini M, Palatini P.* Overweight and hypertension: a 2-way street? *Hypertension* 2000;35(3):807–13.
13. *Reaven GM.* Insulin resistance/compensatory hyperinsulinaemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2003;88:2399–403.
14. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–84.
15. *Redon J.* Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:344–53.
16. *Opie LH, Schall R.* Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453–8.
17. *Narkiewicz K.* Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev* 2006;7:155–62.
18. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
19. *Lindholm LH, Persson M, Alaupović P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563–74.
20. *Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM i sur.* Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463–73.
21. *Dentali F, Sharma AM, Douketis JD.* Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:330–6.