

Prim. mr sc. dr Zoran Janković
dr Mira Janković

Dom zdravlja Lebane

Efekti interventnih mera na karakteristike metaboličkog sindroma u bolesnika Republike Srbije (MSyX studija)

Ključne reči

metabolički sindrom,
interventne mere,
koronarni rizik

Sažetak

Metabolički sindrom je kompleksan poremećaj i predstavlja kombinaciju više faktora rizika koji multiplikativno povećavaju kardiovaskularni rizik. Rezultati metaanaliza na više hiljada ispitanika pokazali su da je MS udružen sa dva puta većim rizikom od nefatalnog šloga i da je u proseku 2-4 puta veći rizik od koronarnih događaja i mortaliteta. Prevalencija metaboličkog sindroma je različita - najčešće između 15 i 25% - ali se u velikom broju zemalja poslednjih godina beleži njen značajan porast.

Cilj interventne, multicentrične, prospektivne studije Metabolički sindrom (MSyX) je evaluacija osnovnih komponenti metaboličkog sindroma, primena nemedikamentnih i medikamentnih mera lečenja, procena nastanka fatalnog kardiovaskularnog incidenta upotrebom SCORE modela, supresija i eliminacija drugih faktora rizika koji utiču na povećanje kardiovaskularnog rizika. U osnovi svih mera lečenja je poboljšanje zdravlja rizične populacije i promocija zdravog načina života. Metod je odobren od strane Sekcije opšte medicine SLD u Beogradu. Studija je trajala 4 meseca, od novembra 2004. do juna 2005. godine. Sprovedena je u domovima zdravlja i medicinskim centrima, uglavnom u službama opšte medicine, uz učešće velikog broja lekara i istraživača.

Radi lakše i efikasnije koordinacije studije, teritorija Republike Srbije je podeljena na četiri regiona: Vojvodina, Beograd, Šumadija i jugoistočna Srbija. Prikupljeni su podaci za 1.299 bolesnika sa metaboličkim sindromom, od čega su dve trećine žene.

Zastupljenost metaboličkog sindroma je posle primene interventnih mera lečenja signifikantno smanjena za 36,5%. Godine života imaju značajan uticaj na zastupljenost MS i povećanje stopa obolevanja od najvažnijih kardiovaskularnih bolesti budući da je više od 80% obolelih starije od 50 godina. Najzastupljeniji elementi MS su povišeni krvni pritisak, hipertrigliceridemija, centralna gojaznost i hiperglikemija. Na kraju studije značajno su modifikovane i suprimirane njihove visoke prosečne vrednosti, dok je HDL holesterol signifikantno viši. Primenom interventnih mera došlo je do signifikantne redukcije i ostalih koronarnih faktora rizika: slabe fizičke aktivnosti, pušenja i holesterolemije.

Polovina bolesnika od metaboličkog sindroma ima visoke stope rizika po SCORE modelu. Na kraju studije one su značajno redukovane i svedene na manje od 5%. Pri tome se kombinovani način lečenja pokazuje kao daleko bolji od nemedikamentnog, s obzirom na dobijene rezultate na smanjivanju zastupljenosti MS i redukciji prosečnih vrednosti koronarnih faktora rizika.

Interpretacija rezultata studije u svetlu najnovijih preporuka IDF konsenzusne grupe, pokazuje nešto lošije efekte primenjenih vidova lečenja u poređenju sa NCEP kriterijumima.

Nameće se neophodnost stalnog i kontinuiranog monitoringa nad rizičnom populacijom, gde osobe sa metaboličkim sindromom zauzimaju značajno mesto. Jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu borbu radi smanjivanja ali i održavanja postignutog niskog rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Uvod

Definicija i značaj metaboličkog sindroma

Kardiovaskularne bolesti su, uprkos značajnom smanjenju u zapadnim zemljama, i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Posebno se poslednjih godina beleži njihova prava epidemija u zemljama bivšeg istočnog bloka. Prema izveštaju SZO o prevalenciji faktora rizika i obolevanja od ateroskleroze, Srbija se danas po mortalitetu nalazi na neslavnom drugom mestu, odmah iza Rusije, posebno kada su u pitanju ishemijska bolest srca i ishemijski moždani udar.^{1,2} Iako se danas ne znaju svi uzroci i patofiziologija ateroskleroze, njen nastanak se najvećim delom može objasniti postojanjem pojedinih faktora rizika. Tako je stvoren koncept glavnih, nezavisnih, tj. velikih faktora rizika. Međutim, pošto značajan broj bolesnika nije imao zastupljene te faktore, ukazala se potreba za uključivanjem i drugih faktora rizika kao što su predisponirajući, uslovni i nekonvencionalni.^{1,3}

Metabolički sindrom (MS) zauzima jedno od ključnih pozicija u savremenim medicinskim istraživanjima. Veliki broj studija je dokazao signifikantni porast stopa morbiditeta i mortaliteta kod osoba sa ovim sindromom. S obzirom na njegov značaj, najnovije preporuke i konsenzusi postavljaju još strožije kriterijume kako u dijagnostici, tako i u terapijskom pristupu obolelima.

Po definiciji, metabolički sindrom je kompleksan poremećaj i predstavlja kombinaciju više faktora rizika koji multiplikativno povećavaju kardiovaskularni rizik. Najveći broj autora prihvata preporuke NCEP ATP-III na osnovu kojih elemente sindroma čine: centralni tip gojaznosti, rezistencija na insulin i/ili intolerancija glukoze, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, proinflamatorno i protrombotsko stanje.^{4,5,6}

Prevalencija u svetu i kod nas

Analiza podataka **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)** na osnovu kriterijuma NCEP ATP III pokazuje učestalost metaboličkog sindroma u Severnoj Americi od 23,9%, pri čemu nema značajnijih razlika između zastupljenosti po polovima. Prevalencija raste s godinama života, pa kod osoba od 60 do 69 godina iznosi 44%.^{7,8} Međutim, koristeći kriterijume SZO u pomenutom istraživanju, prevalencija iznosi 25,1%, što nameće neophodnost jedinstvene i univerzalne definicije metaboličkog sindroma.⁹ **The Cardiovascular Health Study** koja je pratila 2.175 ispitanika, nalazi učestalost od 28,1% pri čemu se metabolički sindrom definiše kao značajan prediktor koronarnih i cerebrovaskularnih događaja, posebno kod starijih osoba gde povećanje ovog rizika iznosi 38%.¹⁰ **Botnia studija** kod ispitanika sa normalnom tolerancijom glukoze beleži zastupljenost MS od 10%, sa intolerancijom glukoze prevalencija raste na 50%, dok je u osoba sa dijabetesom tip 2 ona čak 80%.¹¹ Polovina hipertenzičara takođe boluje od metaboličkog sindroma.¹² U Evropi je u 11 prospektivnih kohortnih studija, koje su obuhvatile 6.156 muškaraca i 5.356 žena od 30 do 89 godina, utvrđena prevalencija od 15,7% kod muških i 14,2% kod ženskih nedijabetičara.^{13,14}

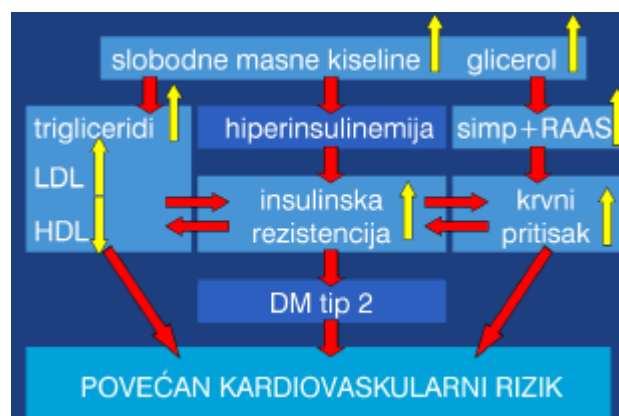
Podaci pokazuju da se zastupljenost ovog sindroma povećava i u dece, tj. adolescenata. **NHANES III** studija nalazi prevalenciju od 6,4% na kraju 2000. u poređenju sa 4,2%

1992. godine ($p < 0,001$). Kod predgojaznih adolescenata elementi sindroma se nalaze u 32,1% slučajeva (u poređenju sa 7,1% kod normalno uhranjenih) ($p < 0,001$).¹⁵ Veći broj drugih studija u populaciji od 8 do 19 godina utvrđuju učestalost metaboličkog sindroma 3,6-6,8%, dok kod predgojaznih ona raste na 28,7-38,7%.^{16,17}

U Srbiji, na području Novog Sada, ispitivani uzorak od 1.600 osoba od 25 do 64 godina pokazuje učestalost metaboličkog sindroma od 13,62%.³ Istraživanje autora ove interventne studije tokom 2001-2002. godine u opštini Lebane obuhvatilo je 725 ispitanika od 25 do 64 godine (metodom slučajnog uzorka) i utvrdilo prevalenciju od 16,5% (20,0% kod muškaraca i 14,8% žena). Istovremeno, kod osoba sa viškom telesne mase, učestalost metaboličkog sindroma je skoro duplo veća - 30,3%, pri čemu muškarci (40,8%) signifikantno više obolevaju u odnosu na žene (26,1%) ($p < 0,05$).¹⁸

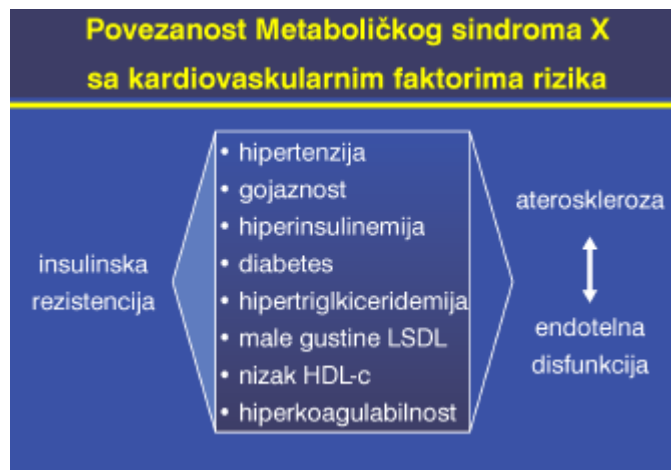
Patofiziološki poremećaji su veoma kompleksni

Smatra se da je inicijalni poremećaj u patofiziološkim zbivanjima insulinska rezistencija, koja predstavlja stanje u kome insulin ne može adekvatno da ispolji svoje dejstvo, pa su potrebne njegove veće količine za normalni biološki odgovor. Insulinska rezistencija posebno nastaje kod centralne distribucije masnog tkiva, uglavnom na postreceptorskom nivou (smanjenjem fosforilacije tirozina u sastavu IRS-1). Adipociti visceralne masti bogati su beta receptorima, na koje deluju tzv. hormoni stresa, pa s toga preovlađuju procesi lipolize, oslobađaju se velike količine slobodnih masnih kiselina i glicerola, koji putem vene porte odlaze direktno u jetru uslovljavajući pojačanu glikoneogenezu i lipogenezu (slika 1). Ovako nastala dislipidemija dovodi do lipotoksičnosti i insulinske rezistencije na nivou masnog tkiva, a zatim u jetri i mišićima.^{19,20} **European Association for Study of Diabetes (EASD)** smatra da je genetska predispozicija, tj. povećana sklonost ka oksidativnim i nitrozativnim stresom (indukovani spoljnim faktorima), neophodna u evoluciji metaboličkog sindroma. Značajnu i veoma ranu ulogu u patogenezi mikrovaskularnih komplikacija ima inflamacija.²¹ Povećani nivo slobodnih masnih kiselina dovodi do sistemskog oksidativnog stresa aktivacijom NADPH oksidaze, što uzrokuje i disregulaciju produkcije adipocitokina.²²



Slika 1. Patofiziološka zbivanja kod centralnog tipa gojaznosti

Adipociti kao endokrino aktivne ćelije, sekretuju više adipocitokina koji učestvuju u procesima inflamacije, tromboze i endotelne disfunkcije (PAI-I, TNF- α , IL-6, rezistin, angiotenzinogen). Povećan C-reaktivni protein je značajan marker inflamacije i vaskularne sposobnosti endotela i u insulinskoj rezistenciji koreliše sa smanjenjem azot-oksida (NO). TNF- α povećava preuzimanje LDL holesterola, dok porast PAI-I interferira sa fibrinolizom i povećanim rizikom od ishemijske bolesti srca.^{19,20}



Slika 2. Povezanost metaboličkog sindroma i KVS rizika

Rezistencija na insulin dovodi do hiperinsulinemije i posledične hiperglikemije (dijabetes melitus tip 2), koja takođe učestvuje u nastanku endotelne disfunkcije. Hiperglikemija inhibiše vazodilataciju, povećava proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova, dovodi do glikozilacije proteina, tromboze i ubrzane ateroskleroze. Dalje posledice ovih patofizioloških poremećaja su aktivacija simpatikusa i sistema renin-angiotenzin-aldosteron, što dovodi do povišenog krvnog pritiska kao još jednog veoma potentnog i nezavisnog kardiovaskularnog faktora rizika.^{23,24}

Kliničke implikacije metaboličkog sindroma

Veliki broj studija je dokazao značajnu povezanost između MS i visokog rizika od kardiovaskularnih uzroka smrti (slika 2). **Botnia studija** nalazi kardiovaskularni mortalitet kod bolesnika sa MS od 12%, što je značajno više u odnosu na 2,2% kod osoba bez ovog sindroma.¹¹ Do sličnog zaključka je došla i **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**, dok **West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)** nalazi da je MS nezavisan faktor za kardiovaskularne incidente i da nosi rizik sličan godinama života, ali veći od pušenja ili nivoa LDL holesterola. Zbirno analizirajući rezultate više studija, pokazalo se da je MS udružen sa dva puta većim rizikom od nefatalnog šloga i da nema velikih razlika između muškaraca i žena. **National Health and Nutrition Examination Survey** kao i druge prospektivne studije, nalaze u proseku 2-4 puta veći rizik od koronarnih događaja i mortaliteta.^{19,25,26}

Dijagnoza MS je relativno laka?

Zbog velikog značaja metaboličkog sindroma, neprekidno se vode rasprave i usaglašavanja oko definicije, patofiziologije, kriterijuma za postavljanje dijagnoze, tretmana obolelih. Mnogobrojne ekspertske grupe dale su svoje predloge za rešavanje ovih problema ali jedinstveni stavovi još nisu postignuti.

Na osnovu **The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)** za postavljanje dijagnoze MS, neophodno je postojanje tri ili više sledećih kriterijuma:

- obim struka kod muškaraca >102 cm, tj. žena >88 cm,
- krvni pritisak $\geq 130/\geq 85$ mmHg ili lečena arterijska hipertenzija,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L,
- HDL holesterol <1 mmol/L kod muškaraca a <1,3 mmol/L kod žena,
- jutarnja glikemija natašte $\geq 6,1$ mmol/L.^{4,5}

Svetska zdravstvena organizacija (**WHO**) preporučuje obavezno postojanje dijabetes melitusa tip 2 i/ili insulinske rezistencije, glukozne intolerancije (IGT), povišene glikemije natašte (IFG) plus bilo koja dva sledeća faktora:

- BMI >30 kg/m² i/ili abdominalna gojaznost, tj. indeks struk/kuk kod muškaraca >0,90, tj. žena >0,85,
- krvni pritisak $\geq 140/\geq 90$ mmHg,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L,
- HDL holesterol <0,9 mmol/L kod muškaraca, <1,0 mmol/L u žena,
- urinarna ekskrecija albumina ≥ 20 μ g/min ili odnos albumin:kreatinin ≥ 30 mg/g (mikroalbuminurija).^{5,19,27}

American Association of Clinical Endocrinology (AA-CE) ne precizira broj potrebnih elemenata, već postavljanje dijagnoze MS uslovljava kliničkom procenom koja se bazira na kardiovaskularnim faktorima rizika. **European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)** predlaže da se kod nedijabetičara postojanje insulinske rezistencije, IFG ili IGT verifikuje kroz euglikemijski klamp i OGT test.

Konačno je **The International Diabetes Federation (IDF)** na globalnoj konsenzusnoj konferenciji 14. aprila 2005. godine pokušala da objedini i usaglasi sve aspekte metaboličkog sindroma na svetskom nivou i predložila novu definiciju, kriterijume za ranu detekciju, tretman i redukciju dugoročnog rizika od kardiovaskularnih bolesti i dijabetes melitusa tip 2. Na osnovu njihovih stavova metabolički sindrom uključuje dijabetes ili predijabetes, abdominalnu gojaznost, nepovoljan lipidni profil i hipertenziju, trostruko uvećava rizik od nastanka infarkta miokarda i moždanog udara a dvostruko od kardiovaskularnog mortaliteta. Za postavljanje dijagnoze MS neophodno je postojanje centralnog tipa gojaznosti (koji se kod stanovnika Evrope definiše kao obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca a ≥ 80 cm u žena) plus bilo koja dva sledeća faktora:

- krvni pritisak $\geq 130/\geq 85$ mmHg ili lečena prethodno dijagnostikovana arterijska hipertenzija,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L ili specifični tretman ove lipidne abnormalnosti
- HDL holesterol <1,03 mmol/L kod muškaraca a <1,29 mmol/L u žena ili specifični tretman ove lipidne abnormalnosti

- jutarnja glikemija našte srca (FPG) $\geq 5,6$ mmol/L ili prethodno dijagnostikovani dijabetes melitus tip 2.^{28,29}

Ove preporuke se uklapaju i u najnovije ekspertske stavove **American Diabetes Association (ADA)**, koji u bolesnika sa metaboličkim sindromom normalnu glikemiju definišu vrednostima manjim od 5,6 mmol/L.³⁰

Tretman bolesnika je neophodan i neodložan

Podrazumeva kako redukovanje doprinosećih faktora rizika (promena životnih navika primenom odgovarajućih dijetalnih principa ishrane, poboljšanjem fizičke aktivnosti, smanjivanjem prekomerne telesne mase, prestankom pušenja), tako i tretman modifikabilnih faktora rizika - hipertenzije, dislipidemije (korišćenje antihipertenzivnih i hipolipemijskih medikamentata). IDF u svojim preporukama navodi da jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu terapiju radi smanjivanja rizika od kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa tip 2.

Predlažu se sledeći modaliteti lečenja obolelih:

Primarna intervencija - podrazumeva promociju zdravog stila života i uključuje:

- kalorijsku restrikciju (5-10% gubitka telesne mase u projoj godini)
- povećanje fizičke aktivnosti
- promene u sastavu i načinu spremanja hrane

Sedentarni način života (preterano gledanje televizije, korišćenje kompjutera) i fizička neaktivnost su dokazani faktori rizika u povećanju prevalencije metaboličkog sindroma kao i njegovih komplikacija.^{31,32}

Rezultati više studija dokazali su značajne efekte poboljšane fizičke aktivnosti i odgovarajuće dijetne ishrane u smanjivanju rizika obolavanja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tip 2. Tako **DPS** i **DPP studije (Diabetes Prevention program)**, sprovedene u Finskoj i SAD, nalaze smanjenje incidencije dijabetesa za više od pola (58%) u osoba sa poremećenom tolerancijom glukoze posle primene intenzivne modifikacije načina života. Intervencija je podrazumevala redukciju dijetu i smanjenje telesne mase za 7%, tj. njeno održavanje tokom 24 nedelja i upražnjavanje fizičke aktivnosti 5 puta nedeljno u trajanju od bar 30 minuta.^{29,33,34} Sniženje viška telesne težine pomaže smanjivanju LDL holesterola i popravljajući ostale elemente MS, posebno rezistenciju na insulin i krvni pritisak. Fizička aktivnost povećava nivo HDL holesterola, smanjuje nivo VLDL, takođe popravljajući insulinsku rezistenciju i smanjuje krvni pritisak.

Sekundarna intervencija - u bolesnika sa metaboličkim sindromom kod kojih promena stila života nije dovela do smanjivanja kardiovaskularnog rizika, neophodna je medikamentna terapija koja uključuje:

- tretman aterogene dislipidemije
- snižavanje povišenog krvnog pritiska
- tretman insulinske rezistencije i hiperglikemije

Preporuke tretmana aterogene dislipidemije podrazumevaju snižavanje triglicerida (odnosno apoB i non-HDL holesterola), povećavanje HDL nivoa i redukciju LDL holesterola, koji i u metaboličkom sindromu nosi veoma visok aterosklerotski rizik.

Studije **VA-HIT**, **Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)**, **BIPS** i druge, dokazale su značajnu korist od primene gemfibrozila, odnosno fibrata u snižavanju triglicerida i povećavanju HDL holesterola, a time i u redukciji učestalosti KBS događaja koja je kod obolelih od MS iznosila 40-80%.^{35,36,37} **Heart Protection Study (HPS)**, **4S**, **CARE** i druge studije pratile su efekte primene statina i dokazale da je smanjenje loših događaja veće ukoliko je postignuto snižavanjem nivoa LDL holesterola.^{38,39,40} Studija **Coronary Drug Project** je našla značajnu redukciju koronarnih događaja i ukupnog mortaliteta nakon 15 godina posle primene niacina. Veći broj studija je ukazao na regresiju aterosklerotskih promena zahvaljujući regulisanju lipidnog profila.^{19,23}

Navedene, kao i **PROSPER**, **ALLHAT**, **ASCOT**, **PROVE IT** i druge studije svojim rezultatima su imale značajne implikacije na korekcije preporuka za postizanje ciljnih vrednosti LDL holesterola. Tako su osobe sa koronarnom bolešću i metaboličkim sindromom i/ili KBS ekvivalentom svrstane u kategoriju izuzetno visokog rizika za koje su granice normalnih vrednosti LDL-a spuštene sa 2,6 na <1,8 mmol/L.⁴¹

U antihipertenzivnoj terapiji eksperti IDF preporučuju ACE inhibitore, tj. blokatore AT-1 receptora, koji su u velikom broju kliničkih istraživanja dokazali svoje povoljne efekte na krvni pritisak, insulinsku rezistenciju i hiperglikemiju. **Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)** i **Losartan Intervention For reduction in hypertension (LIFE)** studije su samo neke od njih koje su tretirale bolesnike sa MS i dijabetesom.^{29,42} Blokatori kalcijumovih kanala i alfa-1 blokatori se mogu takođe koristiti u lečenju.¹⁹ Beta blokatori i diuretici pogoršavaju insulinsku senzitivnost, smanjuju HDL i povećavaju trigliceride, pa ne predstavljaju prvi izbor u lečenju arterijske hipertenzije u metaboličkom sindromu. Međutim, rezultati najnovije studije **Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparasion in Hypertensives (GEMINI)** prezentovani na American College of Cardiology 2005. pokazuju da carvedilol stabilizuje hemoglobin A_{1c}, popravljajući insulinsku rezistenciju i smanjuje mikroalbuminuriju, pa se u kombinaciji sa RAS blokatorima može preporučiti i bolesnicima sa metaboličkim sindromom.⁴³

Usvojene ciljne vrednosti krvnog pritiska u metaboličkom sindromu su i dalje diskutabilne s obzirom na rezultate metaanalize milion ispitanika iz 61 prospektivne studije, gde je nađeno da počev već od 115/75 mmHg svako povećanje krvnog pritiska za 20/10 mmHg udvostručuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.⁴⁴

Tretman insulinske rezistencije i hiperglikemije poslednjih godina izaziva veliko interesovanje. **DPP** studija je pokazala da primena metformina efikasno prevenira nastanak dijabetesa tip 2 u osoba sa poremećenom tolerancijom glukoze (IGF) i insulinskom rezistencijom.^{29,45} **STOP-NIDDM** studija je ispitivala uticaj akarboze i našla smanjenje kardiovaskularnih događaja za 49%.⁴⁶ Veći broj studija ispituje efekte tiazolidinediona, koji pripadaju grupi insulinskih *senzitajzera*, poboljšavaju insulinsku rezistenciju i smanjuju centralnu gojaznost, zatim PPAR agonista, inkretina, glukagon-like peptida i drugih lekova.^{23,29,47}

XENDOS i **X-PERT** studije su dokazale da lečenje gojaznosti primenom orlistata u kombinaciji sa dijetom ishra-

nom, signifikantno smanjuje obim struka, totalni i LDL kolesterol, povećava HDL, redukuje krvni pritisak i poboljšava toleranciju glukoze.^{29,48}

Perspektive u istraživanjima metaboličkog sindroma

IDF konsenzus grupa je svojom novom definicijom postavila centralnu distribuciju masti u središte zbivanja metaboličkog sindroma i utvrdila nove kriterijume diferentovanja tipa gojaznosti. Takođe je uvažila preporuke **ADA** za normalne nivoe glikemije od $<5,6$ mmol/L, dok će se efekti tretmana osoba sa metaboličkim sindromom tek proveriti u praksi. Novi zadaci koji se postavljaju u budućnosti od strane **IDF** eksperimenta su:

- istraživanje etiologije metaboličkog sindroma
- usvajanje preciznije definicije metaboličkog sindroma i njegovih komponenti
- kako krvni pritisak utiče na ostale komponente sindroma
- povezanost elemenata metaboličkog sindroma sa KVS događajima
- uticaj i efikasnost tretmana obolelih na KVS rizik
- bolja identifikacija visokorizičnih osoba sa metaboličkim sindromom u populaciji.²⁹

Cilj MSyX interventne studije

Ciljevi studije

1. primarna i sekundarna prevencija KVS bolesti sa fokusom na metabolički sindrom
2. evaluacija osnovnih komponenti metaboličkog sindroma
3. primena nemedikamentnih i medikamentnih mera lečenja metaboličkog sindroma
4. uticaj metaboličkog sindroma na kardiovaskularni rizik
5. procena nastanka fatalnog kardiovaskularnog incidenta upotrebom SCORE modela kod bolesnika sa metaboličkim sindromom
6. uticaj interventnih mera studije na smanjivanje zastupljenosti metaboličkog sindroma i redukciju kardiovaskularnog rizika
7. supresija i eliminacija drugih faktora rizika koji utiču na povećanje kardiovaskularnog rizika (hiperholesterolemija, gojaznost, pušenje, slaba fizička aktivnost)
8. poboljšanje zdravlja ispitivane populacije i promocija zdravog načina života

Radne hipoteze

1. zastupljenost metaboličkog sindroma je signifikantno veća kod starijih ispitanika
2. sa godinama života značajno se povećava obolevanje od pojedinih kardiovaskularnih bolesti, kao i prosečne vrednosti krvnog pritiska, lipida, glikemije, indeksa mase tela i SCORE rizika
3. primenjene interventne nemedikamentne i medikamentne mere lečenja su na kraju dovele do signifikantnog smanjivanja prosečnih vrednosti pojedinih komponenti, kao i zastupljenosti samog metaboličkog sindroma u odnosu na početak studije
4. primenjene interventne nemedikamentne i medikamentne mere lečenja su na kraju dovele do signifikantnog smanji-

vanja prosečnog SCORE rizika u odnosu na početak studije, čime je značajno smanjen i kardiovaskularni rizik u bolesnika sa metaboličkim sindromom

5. primenjene interventne nemedikamentne i medikamentne mere lečenja su na kraju studije dovele i do signifikantnog smanjivanja holesterolemije, gojaznosti, pušenja i poboljšanja fizičke aktivnosti - faktora koji dokazano utiču na povećanje kardiovaskularnog rizika.

Ispitivana populacija

Kriterijumi uključivanja u studiju:

Studija je obuhvatila osobe oba pola kod kojih postoje makar 3 elementa za dijagnostiku metaboličkog sindroma (NCEP ATP III):

- obim struka kod muškaraca >102 cm, tj. žena >88 cm,
- sistolni krvni pritisak ≥ 130 i/ili dijastolni krvni pritisak ≥ 85 mmHg,
- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L,
- HDL kolesterol <1 mmol/L kod muškaraca, tj. $<1,3$ mmol/L u žena,
- jutarnja glikemija našte srca $\geq 6,1$ mmol/L.

Neophodan je bio pristanak pacijenta za učešće u ovom istraživanju (obavezni JMBG i potpis). Broj ispitanika nije bio ograničen.

Kriterijumi isključivanja iz studije:

Isključeni su bolesnici kod kojih je za vreme trajanja studije došlo do:

- neželjenog kardiovaskularnog incidenta
- pojave drugih teških akutnih bolesti
- svojevrednog napuštanja studije

Trajanje studije:

Ukupno trajanje studije je bilo 4 meseca (16 nedelja):

I kontakt

II kontakt - posle 4 nedelje

III kontakt - posle 6 nedelja

IV kontakt - posle 6 nedelja

Metodologija MSyX studije

Dizajn studije

Studija je prospektivna, interventna i multicentrična

Postupci istraživanja

Obuhvatili su uzimanje osnovnih demografskih podataka o bolesnicima - prezime i ime, JMBG, pol, starost.

Zastupljenost pojedinih oboljenja u porodici se odnosilo na najbliže rođake (prvo koleno) a ispitivano je postojanje arterijske hipertenzije, koronarne bolesti (kod muškaraca mlađih od 55 i žena od 65 godina), moždanog udara, dijabetes melitusa, hiperlipoproteinemija i gojaznosti.

Podaci iz lične anamneze obuhvatili su postojanje arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, dijabetesa, periferne vaskularne bolesti, moždanog udara, pojedinih endokrinih bolesti (hipotireoza, Kušing) i hiperlipoproteinemija.

Evaluacija elemenata metaboličkog sindroma obuhvatila je merenje obima struka, krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola (gde je to bilo moguće) i glikemije u krvi.

Od ostalih nalaza bilo je potrebno uraditi merenje holesterola u krvi, procenu fizičke aktivnosti, pušački status, merenje telesne težine i telesne visine, odnosno izračunavanje indeksa mase tela (BMI - *Body Mass Index*).

Podaci o nemedikamentnoj terapiji kod obolelih podrazumevali su primenu saveta o promeni načina života i preporučenu dijetalnu ishranu.

Podaci o medikamentnoj terapiji obolelih obuhvatili su primenu samo preporučenih lekova za metabolički sindrom: hipolipemici (statini ili fibrati), orlistat, ACE inhibitori, Ca blokatori i metformin.

Procena rizika od fatalnog koronarnog događaja vršena je pomoću SCORE tabele na osnovu preporuka Evropskog kardiološkog društva. Pored desetogodišnjeg, rađena je i projekcija rizika na starost od 60 godina za mlađe bolesnike. Normalne vrednosti SCORE rizika su < 5%.

Statistička obrada

Svi podaci su obrađeni korišćenjem adekvatnih statističkih metoda i analiza: aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije. Statistička značajnost je za parametrijska obeležja dokazivana Studentovim t-testom za velike zavisne uzorke, a za neparametrijske Pearsonovim (χ^2) testom. Za celokupnu obradu podataka korišćen je kompjuterski program MS Excel 2003.

Prilozi

U prilogu studije dati su: preporuke za tretman MS bolesnika, anamnestičko-dijagnostički upitnik, agitka za bolesnike „Promenite način svog života” i SCORE tabela.

Rezultati MSyX studije

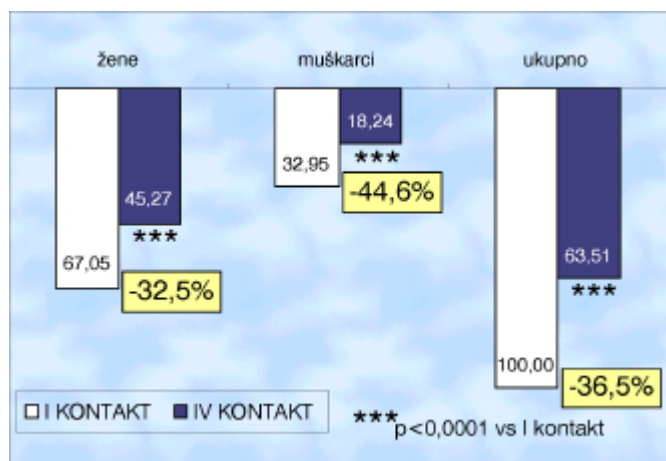
Radi lakše i efikasnije koordinacije studije, teritorija Republike Srbije je podeljena na četiri regiona: Vojvodina, Beograd, Šumadija i jugoistočna Srbija. Prikupljeni su podaci za ukupno 1.331 bolesnika, ali je 25 odbačeno jer nisu imali matični broj građana a 7 ispitanika nisu zadovoljavali kriterijume metaboličkog sindroma. Ukupno je za dalju obradu u bazi ostalo 1.299 bolesnika sa metaboličkim sindromom.

Prikaz rezultata MSyX studije je podeljen u više segmenata:

1. zastupljenost metaboličkog sindroma
2. sociodemografske karakteristike obolelih
3. karakteristike pojedinih elemenata MS
4. karakteristike ostalih koronarnih faktora rizika
5. SCORE rizik pre i posle interventnih mera
6. uticaj vrste tretmana na MS
7. prikaz rezultata na osnovu IDF kriterijuma

Zastupljenost metaboličkog sindroma

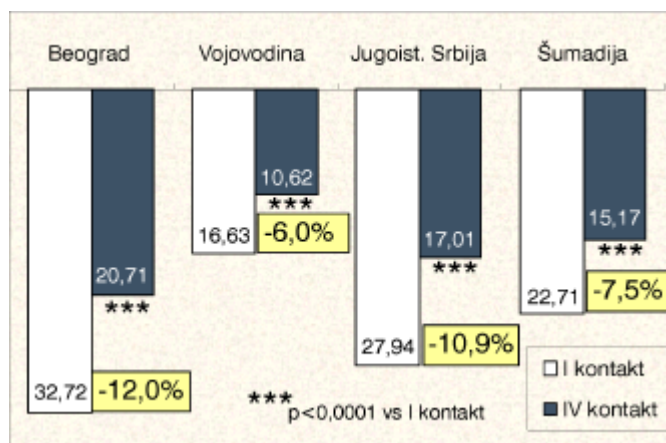
Od ukupno 1.299 bolesnika, 871 (67,05%) su žene. Posle primenjenih interventnih mera, na kraju ove studije ostalo je 825 (63,51%) bolesnika koji više ne zadovoljavaju kriterijume metaboličkog sindroma. To je signifikantno smanjenje zastupljenosti za 36,5% ($p < 0,0001$). Nešto su bolji rezultati postignuti kod muškaraca (44,6 u odnosu na 32,5%) ali bez statistički značajnije razlike (grafikon 1).



Grafikon 1. Zastupljenost metaboličkog sindroma na početku i na kraju studije

Među 474 ispitanika koji na kraju studije ne spadaju više u bolesnike sa metaboličkim sindromom, 86,5% je hipertenzijara, od dislipidemije boluje 85,6% a od koronarne bolesti 27,0%, sa prekomernom telesnom težinom je 80,1%, dok je dijagnostikovanih dijabetičara tip 2 - 29,7%.

Analizirajući raspored obolelih od metaboličkog sindroma po regionima, nalazimo da ih je najviše iz beogradskog (32,72%), zatim regiona jugoistočne Srbije (27,94%), šumadijskog (22,71%) i na kraju vojvodanskog (16,63%) regiona. Iako je posle primenjenih mera studije procentualno niže smanjenje u vojvodanskom i šumadijskom području, nađena je statistički signifikantno manja zastupljenost metaboličkog sindroma na sve četiri teritorije pojedinačno ($p < 0,0001$), (grafikon 2).



Grafikon 2. Zastupljenost metaboličkog sindroma po regionima na početku i na kraju studije

Sociodemografske karakteristike obolelih

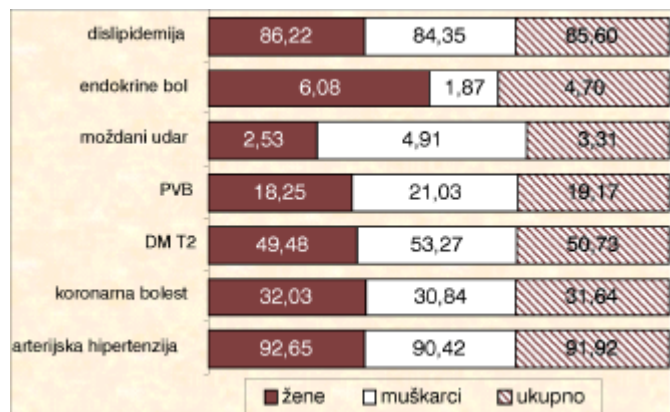
Prosečna starost obolelih od metaboličkog sindroma iznosi $58,3 \pm 10,0$ godina.

Tabela 1. Distribucija obolelih na osnovu godina života na početku i na kraju studije (**p<0,0001 vs I kontakt)

starost	= 40		41 - 50		51 - 60		= 61	
kontakt	I	IV	I	IV	I	IV	I	IV
žene	4,2	1,9	11,4	7,1	38,8	25,4	45,6	33,1
muškarci	7,2	2,1	19,9	10,1	34,8	20,1	38,1	23,1
UKUPNO	5,2	2,0***	14,2	8,1***	37,5	23,6***	43,1	29,8***

Distribucija na osnovu godina života sa tabele 1 pokazuje da je na početku studije 80,6% bolesnika starije od 50 godina a da njihova zastupljenost na kraju iznosi 53,4%. U svim starosnim grupama došlo je do značajnog smanjivanja broja obolelih od metaboličkog sindroma ($p<0,0001$).

S obzirom na starost bolesnika koja iznosi više od 58 godina, nađena je i visoka zastupljenost obolevanja posebno od arterijske hipertenzije (91,92%), dislipidemija (85,6%), polovina već boluje od dijabetes melitusa tip 2 (50,73%) a trećina od koronarne bolesti (31,64%). Najmanje su zastupljeni periferna vaskularna bolest (19,17%), endokrine bolesti (4,7%) i moždani udar (3,31%), (grafikon 3).



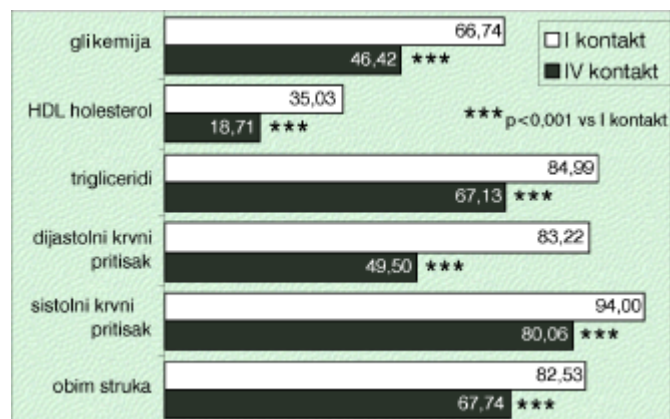
Grafikon 3. Zastupljenost pojedinih oboljenja kod bolesnika sa metaboličkim sindromom

Sličan raspored postoji i u odnosu na zastupljenost pojedinih oboljenja u porodici - najbliži rođaci bolesnika od metaboličkog sindroma već pokazuju značajnu učestalost arterijske hipertenzije (78,5%), gojaznosti (58,0%) i koronarne bolesti (43,0%), a zatim slede dijabetes melitus tip 2 (38,4%), dislipidemije (36,5%) i moždani udar (28,0%).

Karakteristike pojedinih elemenata MS

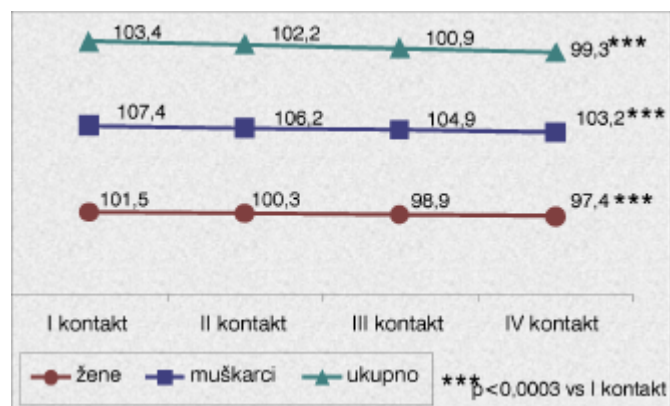
Kod bolesnika sa metaboličkim sindromom najzastupljeniji kao element je povišeni krvni pritisak: sistolni krvni priti-

sak postoji u 94% a dijastolni u 83,22% slučajeva. Zastupljenost trigliceridemije $\geq 1,7$ mmol/L na početku studije beleži se kod 84,99%, centralni tip gojaznosti postoji u 82,53% bolesnika, dve trećine imaju povišene vrednosti glikemije (66,74%) a najmanje se kao element pojavljuje snižen HDL holesterol (35,03%). Dejstvom interventnih nemedikamentnih i medikamentnih mera MSyX studije došlo je do signifikantne redukcije zastupljenosti svih elemenata metaboličkog sindroma u odnosu na I kontakt s bolesnicima (grafikon 4) uz visoku statističku sigurnost ($p<0,001$).



Grafikon 4. Zastupljenost elemenata metaboličkog sindroma na početku i na kraju studije

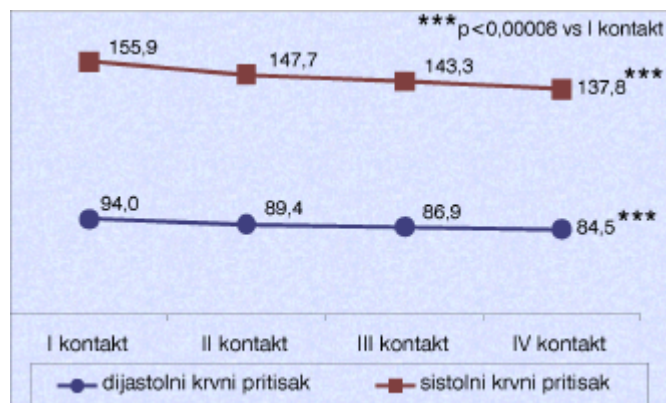
Grafikon 5 pokazuje efekte primenjenih interventnih mera na prosečne vrednosti obima struka na početku i na kraju studije. One su značajno smanjene i ukupno (sa $103,4 \pm 12,8$ na $99,3 \pm 12,2$ cm) i odvojeno kod žena ($101,5 \pm 12,6$ na $97,4 \pm 12,1$), tj. muškaraca (sa $107,4 \pm 12,3$ na $103,2 \pm 11,6$ cm) uz visoku statističku sigurnost ($p<0,0003$).



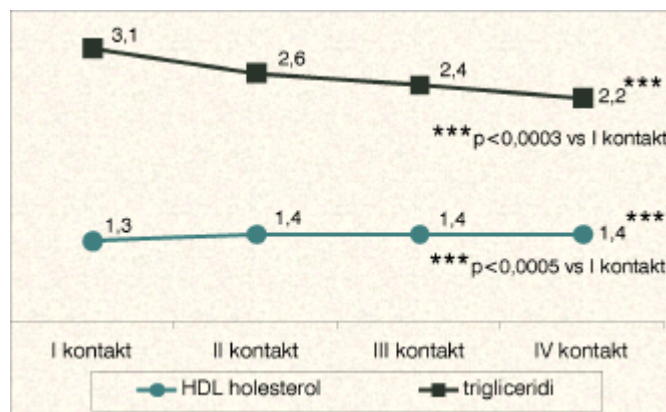
Grafikon 5. Kretanje prosečnih vrednosti obima struka tokom MSyX studije

Povišeni krvni pritisak, koji je najzastupljeniji kao element metaboličkog sindroma kod naših bolesnika, značajno je redukovan na kraju MSyX studije. Prosečne vrednosti sistol-

nog krvnog pritiska iznosile su $155,9 \pm 19,6$ a dijastolnog $94,0 \pm 10,3$ mmHg i one su posle tretmana metaboličkog sindroma snižene na $137,8 \pm 14,7$ tj. $84,5 \pm 8,1$ mmHg uz postignutu visoku statističku sigurnost ($p < 0,00008$), (grafikon 6).



Grafikon 6. Kretanje prosečnih vrednosti krvnog pritiska tokom MSyX studije



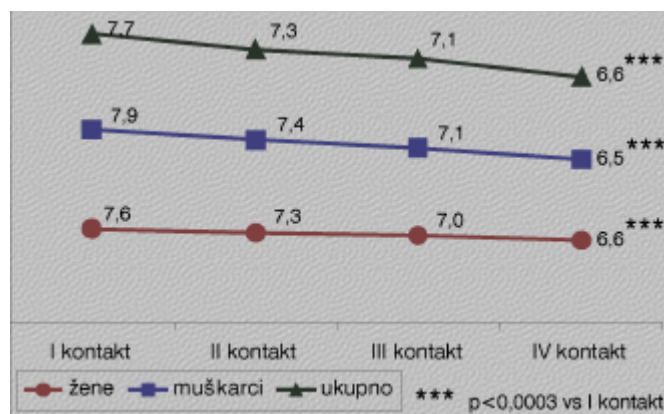
Grafikon 7. Prosečne vrednosti triglicerida i HDL holesterola tokom MSyX studije

Interventne mere su takođe imale za zadatak da značajno snize nivo triglicerida a podignu HDL holesterol u krvi obolelih od metaboličkog sindroma. Prosečna trigliceridemija sa prvog kontakta od $3,1 \pm 2,9$ signifikantno je redukovana na $2,2 \pm 1,6$ mmol/L ($p < 0,0003$), dok je HDL holesterol povišen sa $1,3 \pm 0,5$ na $1,4 \pm 0,4$ mmol/L ($p < 0,0005$), (grafikon 7).

Prosečne vrednosti glikemije kao elementa metaboličkog sindroma na prvom kontaktu iznosile su $7,7 \pm 3,0$ mmol/L i one su postepeno do kraja MSyX studije signifikantno snižene na $6,6 \pm 2,0$ mmol/L ($p < 0,0003$), (grafikon 8).

Analiza zastupljenosti pojedinih elemenata metaboličkog sindroma po polovima pokazuje da je kod žena statistički veća zastupljenost osoba sa centralnim tipom gojaznosti (88,4 prema 70,6% kod muškaraca) i sniženim HDL holesterolom (40,2 vs 24,5%) ($p < 0,001$), dok u odnosu na ostale elemente nema bitnijih razlika. Međutim, kod muškaraca nalazimo više

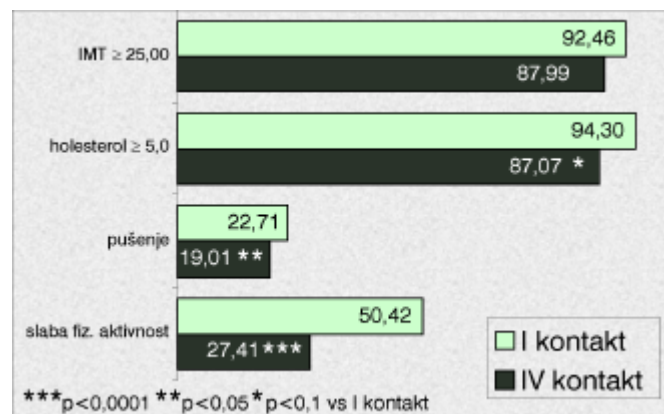
prosečne vrednosti obima struka ($107,4 \pm 12,3$ vs $101,5 \pm 12,6$ cm u žena), triglicerida ($3,6 \pm 4,5$ vs $2,8 \pm 1,6$) i glikemije ($7,9 \pm 2,9$ vs $7,6 \pm 3,1$ mmol/L) ($p < 0,001$).



Grafikon 8. Kretanje prosečnih vrednosti glikemije tokom MSyX studije

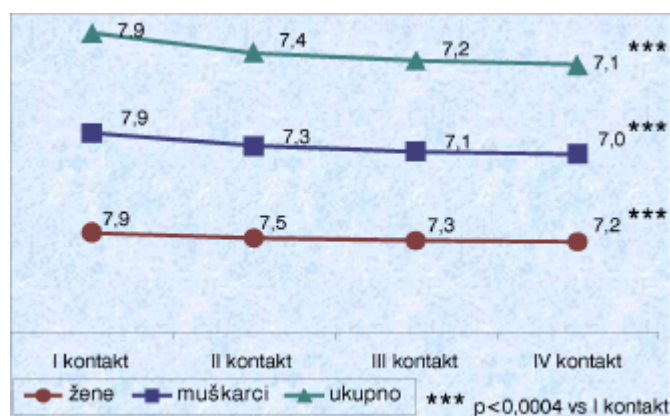
Karakteristike ostalih koronarnih FR

Od ostalih koronarnih faktora rizika istraživana je zastupljenost slabe fizičke aktivnosti i pušenja kao bihevioralnih faktora rizika, hiperholesterolemije i prekomerne telesne mase kod obolelih od metaboličkog sindroma. Grafikon 9 pokazuje visoke stope njihove učestalosti, posebno pre primene interventnih mera ove studije. Na kraju beležimo signifikantnu redukciju slabe fizičke aktivnosti (50,52 vs 27,41% i $p < 0,0001$), manji je broj pušača (22,71 vs 19,01% i $p < 0,05$) i osoba sa holesterolemijom ≥ 5 mmol/L (94,3 vs 87,07% i $p < 0,1$). Zastupljenost predgojaznosti i gojaznosti je smanjena (92,46 vs 87,99%) ali bez statističke značajnosti.



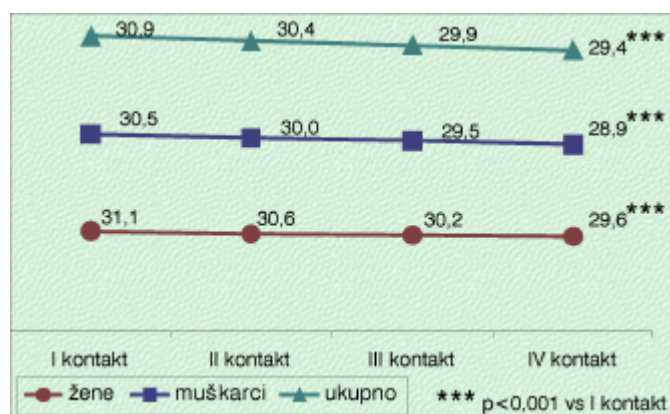
Grafikon 9. Zastupljenost koronarnih FR na početku i kraju studije

Prosečne vrednosti holesterolemije koje su na prvom kontaktu iznosile $7,9 \pm 1,7$, snižene su na $7,1 \pm 1,0$ mmol/L uz visoku statističku signifikantnost ($p < 0,0004$). Između prosečnih vrednosti po polu nisu nađene značajnije razlike (grafikon 10).



Grafikon 10. Kretanje prosečnih vrednosti holesterolemi-je tokom MSyX studije

Iako primenjene mere MSyX studije nisu dovele do redukcije broja predgojaznih i gojaznih bolesnika, indeks mase tela (BMI) kao mera stepena uhranjenosti, koji je na početku bio u proseku $30,9 \pm 4,6$ na kraju iznosi $29,4 \pm 4,3$ kg/m², što predstavlja signifikantno sniženje ($p < 0,001$), (grafikon 11).



Grafikon 11. Kretanje prosečnih vrednosti indeksa mase tela tokom MSyX studije

Analizirajući zastupljenost svih istraživanih koronarnih faktora rizika, nalazimo da na početku studije osobe sa metaboličkim sindromom imaju u proseku $7,1 \pm 1,4$ a na kraju $5,5 \pm 1,7$ faktora rizika, što je statistički signifikantno sniženje ($p < 0,0001$).

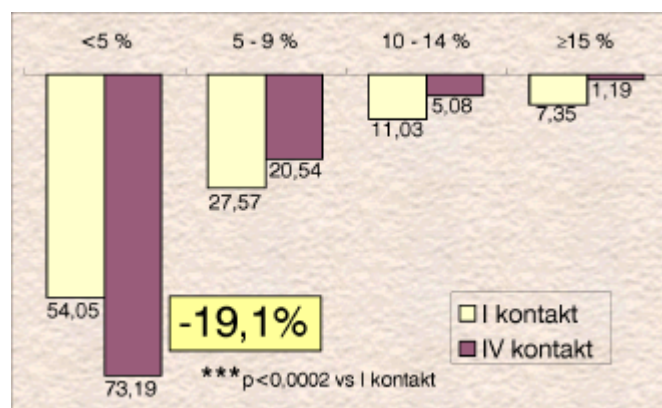
Score rizik pre i posle interventnih mera

Procena rizika od fatalnog koronarnog događaja vršena je pomoću SCORE tabele, a pored desetogodišnjeg, rađena je i projekcija rizika na starost od 60 godina (za mlađe bolesnike).

Primenom ovog modela kod obolelih od metaboličkog sindroma nalazimo na početku studije SCORE rizik $\geq 5\%$ kod 45,95%, što je značajno visoka zastupljenost. Rizik od 5-9% postoji kod 27,57%, od 10-14% kod 11,03 a 7,35% bolesnika je sa rizikom $\geq 15\%$. Posle primene nemedikamentnih i medikamentnih vidova tretmana, na kraju MSyX studije značajno je snižen desetogodišnji rizik za nastanak fatalnog koronarnog incidenta - ukupno je sada 73,19% osoba sa metaboličkim sin-

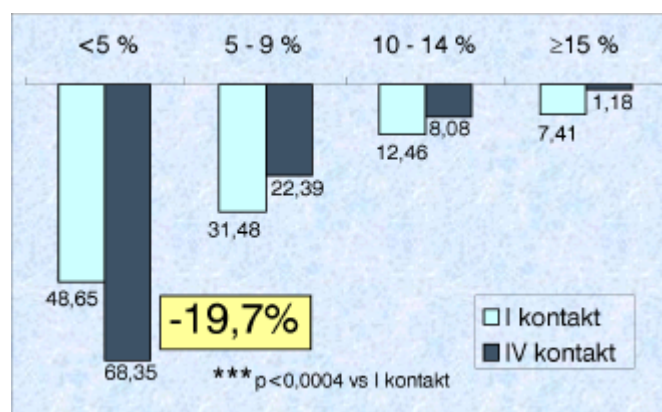
dromom čiji je SCORE rizik manji od 5%, što predstavlja poboljšanje od 19,1% ($p < 0,0002$), (grafikon 12).

Grafikon 13 pokazuje zastupljenost stopa SCORE rizika projektovanog na starost od 60 godina, čije se visoke vrednosti takođe ubrajaju u ekvivalent ishemijske bolesti srca.



Grafikon 12. Zastupljenost pojedinih stopa SCORE rizika na početku i na kraju studije

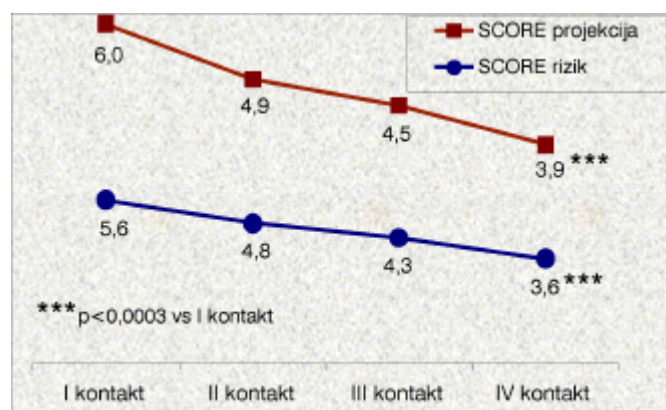
Više od polovine obolelih sa metaboličkim sindromom (51,35%) ima neprihvatljivo visoke stope ovog SCORE rizika od $\geq 5\%$. Na kraju MSyX studije dolazi do signifikantne redukcije zastupljenosti visoke SCORE projekcije, tako da sada 68,35% osoba ima rizik manji od 5% da u 60. godini života doživi fatalni kardiovaskularni događaj, što je značajno statističko poboljšanje od 19,7% ($p < 0,0004$).



Grafikon 13. Zastupljenost pojedinih stopa SCORE projekcije na početku i na kraju studije

Pored uticaja na smanjivanje procentualne zastupljenosti bolesnika sa visokim rizikom nastanka kardiovaskularnih incidenata, jedan od zadataka primenjenih interventnih mera je i redukcija prosečnih stopa SCORE rizika, što bi vremenom trebalo značajno da utiče na povoljniji ishod metaboličkog sindroma kod bolesnika Republike Srbije.

Grafikon 14 pokazuje kretanje prosečnih vrednosti SCORE rizika i SCORE projekcije tokom MSyX studije. Na prvom kontaktu obe stope rizika prelaze „dozvoljenih” 5% ($5,6 \pm 5,0$ za SCORE tj. $6,0 \pm 4,9\%$ projekto-van na 60 godina) da bi pod uticajem primenjenih vidova lečenja metaboličkog sindroma došlo do postepenog smanjivanja ($3,6 \pm 3,3$ odnosno $3,9 \pm 3,3\%$ na IV kontaktu) uz nađenu značajnu statističku sig-nifikantnost ($p < 0,0003$).

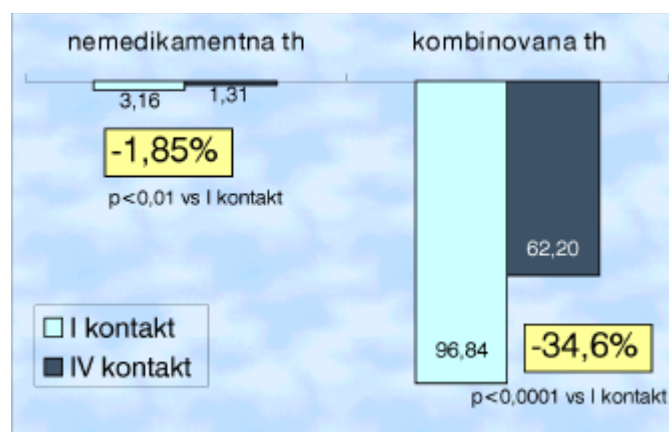


Grafikon 14. Kretanje prosečnih vrednosti SCORE rizika tokom MSyX studije

Uticaj vrste tretmana na MS

MSyX studija je u svojim preporukama tretmana obolelih od metaboličkog sindroma precizirala vrstu i način prime-ne odgovarajućih nemedikamentnih i medikamentnih vidova lečenja. Od ukupnog broja obolelih 3,16% je bilo isključivo na nemedikamentnoj terapiji, dok je kod 96,84% primenjen kombinovani tretman (nemedikamentna+medikamentna terapija).

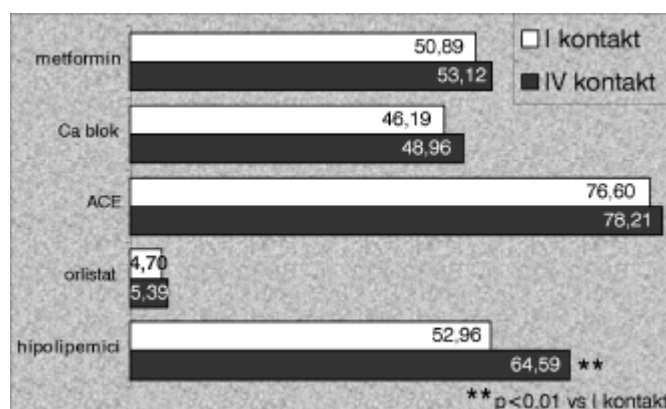
Grafikon 15 pokazuje kako je pojedina vrsta tretmana MS uticala na smanjivanje zastupljenosti obolelih. Može se zapaziti da je u oba slučaja došlo do redukcije: na nemedika-mentnoj terapiji za 1,85% ($p < 0,01$), a na kombinovanoj za 34,6% ($p < 0,0001$), gde je statistička signifikantnost značajno veća u odnosu na prvi oblik lečenja.



Grafikon 15. Zastupljenost obolelih od MS na početku i na kraju studije u odnosu na vrstu tretmana

Savete lekara o promeni načina života odmah, na prvom kontaktu, prihvatilo je tek 61,28% bolesnika, da bi tokom tra-janja studije taj broj sve više rastao i na kraju studije dostigao 87,84%, što predstavlja povećanje od 26,56%. Osnovne dijet-ske principe usvojilo je 83,22 na početku a 93,92% na kraju studije, što je rast od 10,7%.

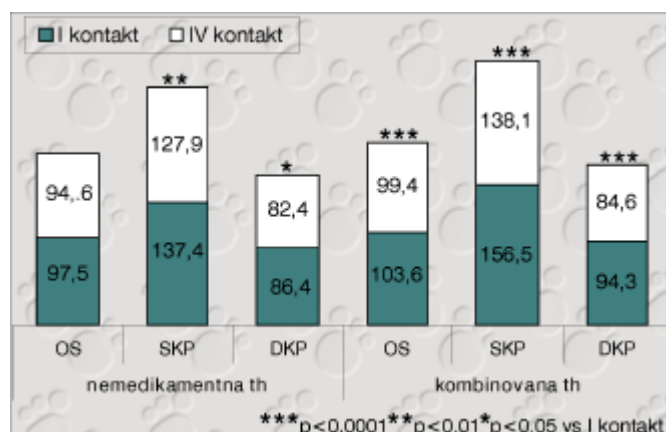
Od primenjenih medikamenata (grafikon 16) najviše su korišćeni ACE inhibitori, zatim hipolipemici, metformin, Ca blokatori a najmanje orlistat. U odnosu na I kontakt, na kraju studije beleži se značajno veća upotreba statina i fibrata ($64,59$ vs $52,96\%$ i $p < 0,01$).



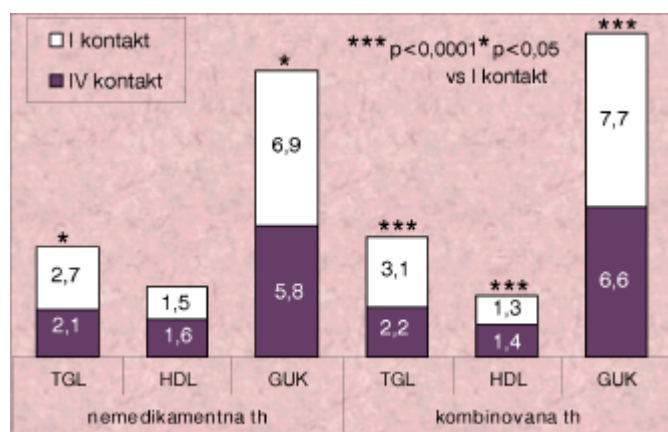
Grafikon 16. Korišćenje pojedinih grupa medikamenata na početku i na kraju studije

Korišćenje fibrata je podjednako na početku (14,16%) i na kraju studije (14,09%), dok je povećanje upotrebe hipolipe-mika bilo isključivo na račun statina, koji su na prvom kontak-tu sa obolelima preporučeni u 38,72% da bi na kraju četvorome-sečnog tretmana ova brojka porasla na 50,12%.

Grafikon 17 i 18 pokazuju prosečne vrednosti obima struka, krvnog pritiska, lipida i glikemije zavisno od vrste tret-mana obolelih od MS. Kombinovani metod lečenja dao je da-leko bolje efekte na posmatrana obeležja ($p < 0,0001$) u odno-su na nemedikamentni tretman.



Grafikon 17. Prosečne vrednosti obima struka i krvnog pritiska u odnosu na vrstu tretmana MS



Grafikon 18. Prosečne vrednosti lipida i glikemije u odnosu na vrstu tretmana MS

Uticaj pojedinih vrsta tretmana na zastupljenost, prosečne vrednosti ostalih koronarnih faktora rizika, SCORE rizik i SCORE projekciju prikazan je u tabeli 2, gde se vidi da statistički signifikantna smanjenja postoje uglavnom kod bolesnika na kombinovanoj terapiji ($p<0,001$). Jedino su slabiji rezultati postignuti na eliminaciji pušenja ($p<0,05$), dok su kod nemedikamentne terapije zadovoljavajući efekti dobijeni samo pri supresiji povećanih nivoa holesterola ($p<0,05$).

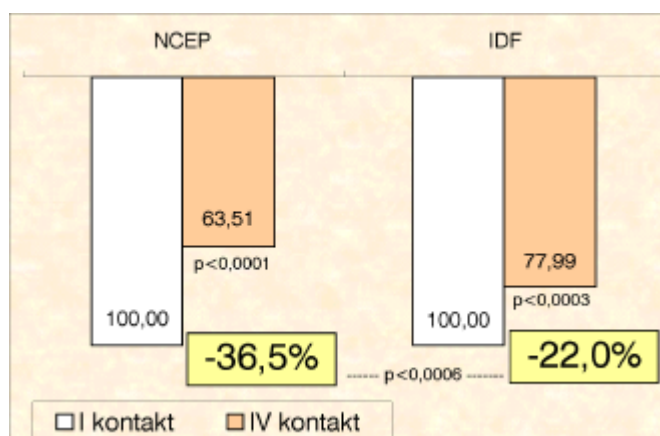
Tabela 2. Ostali koronarni FR, SCORE rizik i SCORE projekcija na početku i na kraju studije u odnosu na vrstu tretmana MS (***) $p<0,001$ * $p<0,05$ vs I kontakt)

	nemedikamentna th		kombinovana th	
	I kontakt	IV kontakt	I kontakt	IV kontakt
holesterol	6,6±1,3	6,1±1,1*	7,2±1,6	6,1±1,2***
indeks mase tela	29,3±4,6	28,3±4,3	30,9±4,6	29,4±4,3***
broj sa slabom FA	15	8	640	348***
broj pušača	13	11	282	236*
SCORE rizik	1,8±2,3	1,4±1,5	6,2±6,1	4,0±4,2***
SCORE projekcija	4,2±2,3	3,4±2,0	7,9±6,0	5,2±3,8***

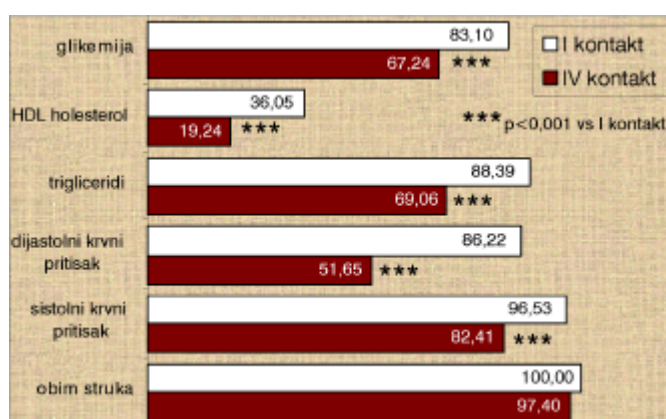
Prikaz rezultata na osnovu IDF kriterijuma

Uvažavajući najnovije, pooštrene preporuke IDF za dijagnostiku metaboličkog sindroma na osnovu kojih je centralna gojaznost obavezni element, od 1.299 bolesnika po NCEP kriterijumima ukupno 1.154 zadovoljava uslove za metabolički sindrom. Od toga, 791 (68,54%) su žene.

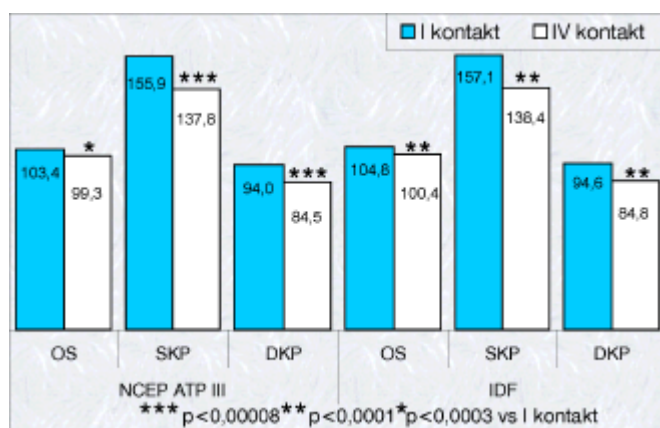
Na kraju MSyX studije, posle primenjenih interventnih mera lečenja po IDF kriterijumima ostalo je 900 (77,99%) bolesnika, što predstavlja statistički signifikantno smanjenje od 22,0% ($p<0,0003$). Kada se uporede ovi sa rezultatima NCEP ATP III preporukama, može se zapaziti značajno manja redukcija broja obolelih po IDF kriterijumima ($p<0,0006$), (grafikon 19).



Grafikon 19. Zastupljenost MS na početku i na kraju studije (NCEP i IDF kriterijumi)



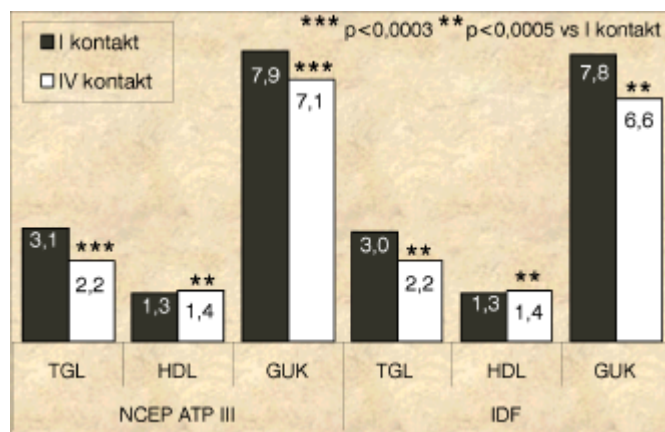
Grafikon 20. Zastupljenost pojedinih elemenata MS na početku i na kraju studije (IDF kriterijumi)



Grafikon 21. Prosečne vrednosti obima struka i krvnog pritiska na početku i na kraju studije (NCEP i IDF kriterijumi)

Na kraju studije, uvažavajući IDF kriterijume, došlo je do statistički značajnog smanjivanja zastupljenosti pojedinih elemenata metaboličkog sindroma ($p < 0,001$) osim kod centralnog tipa gojaznosti (grafikon 20), što su takode nešto slabiji rezultati u odnosu na NCEP preporuke.

Grafikoni 21 i 22 prikazuju prosečne vrednosti obima struka, krvnog pritiska, triglicerida, HDL holesterola i glikemije na početku i na kraju studije u odnosu na NCEP i IDF kriterijume. Svuda je postignuta visoka statistička značajnost, pa ne postoje bitnije razlike u interpretaciji postignutih rezultata.



Grafikon 22. Prosečne vrednosti lipida i glikemije na početku i na kraju studije (NCEP i IDF kriterijumi)

Tabela 3. Ostali koronarni FR, SCORE rizik i SCORE projekcija na početku i na kraju studije u odnosu na preporuke DG (***) $p < 0,0003$ ** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ vs I kontakt)

	NCEP ATP III		IDF	
	I kontakt	IV kontakt	I kontakt	IV kontakt
holesterol	7,9±1,7	7,1±1,0***	7,2±1,5	6,1±1,1***
indeks mase tela	30,9±4,6	29,4±4,3**	31,2±4,5	29,6±4,2***
broj sa slabom FA	655	356***	598	325***
broj pušača	295	247*	250	209*
SCORE rizik	5,6±5,0	3,6±3,3***	5,7±5,1	3,6±3,4***
SCORE projekcija	6,0±4,9	3,9±3,3***	5,9±4,9	3,8±3,2***

U tabeli 3 prikazane su prosečne vrednosti i zastupljenost ostalih koronarnih faktora rizika, SCORE rizik i SCORE projekcija obolelih od metaboličkog sindroma u odnosu na preporuke dijagnostike. Vidi se da su dobijeni rezultati studije podjednako dobri bez obzira na najnovije pooštrene kriterijume.

Diskusija

Veliki broj studija je dokazao značajnu povezanost metaboličkog sindroma i visokog rizika kako od obolevanja, tako i od kardiovaskularnih uzroka smrti. Rezultati metaanaliza na više hiljada ispitanika pokazali su da je MS udružen sa dva puta većim rizikom od nefatalnog šloga i da je u proseku 2-4 puta veći rizik od koronarnih događaja i mortaliteta.^{19,25,26}

Prevalencija metaboličkog sindroma je različita - najčešće između 15 i 25% - ali se u velikom broju zemalja poslednjih godina beleži njen značajan porast. Posebno su visoke stope učestalosti u rizičnoj populaciji - kod dijabetičara, hipertenzijara, gojaznih, starih, obolelih od dislipidemije^{10,11,12,13,14} a podaci pokazuju i među decom i adolescentima.^{15,16,17} Kako najnovije preporuke konsenzusnih grupa postavljaju još strožije kriterijume dijagnostike, za očekivati je dalje povećanje prevalencije metaboličkog sindroma.

U Republici Srbiji nema dovoljno validnih podataka o učestalosti ovog problema, a veće studije interventnog tipa nisu uopšte rađene. Iz tog razloga MSyX studija, koja je odobrena od strane Sekcije opšte medicine Srpskog lekarskog društva u Beogradu, prva je i za sada jedina interventna, multi-centrična, prospektivna studija kod nas, čiji je cilj primena preporučenih nemedikamentnih i medikamentnih mera lečenja, poboljšanje zdravlja rizične populacije i promocija zdravog načina života. Ove mere bi posle dugotrajne i kontinuirane primene trebalo da dovedu kako do smanjivanja zastupljenosti obolevanja od metaboličkog sindroma, tako i do redukcije evidentno visokog kardiovaskularnog rizika.

MSyX studija je počela 01. novembra 2004. a završena je 30. juna 2005. godine. Sprovedena je u domovima zdravlja i medicinskim centrima, uglavnom u službama opšte medicine i uz učešće velikog broja lekara i istraživača. Radi lakše i efikasnije koordinacije studije, teritorija Republike Srbije je podeljena na četiri regiona: Vojvodina, Beograd, Šumadija i jugoistočna Srbija. Prikupljeni su podaci za 1.331 bolesnika, ali je zbog nekompletnih podataka 32 odbačeno, tako da je ukupno za dalju obradu u bazi ostalo 1.299 bolesnika sa metaboličkim sindromom. Dve trećine obolelih su činile žene.

Posle primenjenih interventnih mera, na kraju MSyX studije smanjen je broj obolelih od metaboličkog sindroma za 36,5%, što je statistički signifikantna razlika u odnosu na početak. Najviše obolelih od metaboličkog sindroma bilo je iz beogradskog regiona, zatim iz jugoistočne Srbije, šumadijskog i najmanje iz vojvođanskog regiona. Na sve četiri teritorije postignuti su statistički značajni rezultati na smanjivanju zastupljenosti obolelih od metaboličkog sindroma.

Ovo, međutim, ne znači da su te osobe sada potpuno zdrave i da je naš posao završen. Preporučeni tretman metaboličkog sindroma omogućio je da na kraju studije imamo samo značajno manju zastupljenost bolesnika sa visokim kardiovaskularnim rizikom. U prilog ovome ide i podatak da je među ispitanicima koji sada ne spadaju u bolesnike sa metaboličkim sindromom, više od 80% sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, prekomernom telesnom masom, a oko 30% je dijabetičara i obolelih od koronarne bolesti. Prema tome, neophodno je uvažiti najnovije preporuke IDF konsenzusne grupe, koje nas lekare obavezuju da uspostavimo stalni monitoring nad rizičnom populacijom. Jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu borbu radi smanjivanja ali i održavanja niskog rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i smrtnog ishoda.^{28,29}

Prosečna starost bolesnika sa metaboličkim sindromom iznosi blizu 60 godina, što ukazuje na značajan uticaj godina života kako na prevalenciju, tako i na povećane stope kardiovaskularnog rizika. Prema **The Cardiovascular Health**

Study kod starijih osoba sa metaboličkim sindromom povećanje rizika od koronarnih i cerebrovaskularnih događaja raste na čak 38%.¹⁰ Više od 80% naših bolesnika je starije od 50 godina. S obzirom na takvu starost, beležimo i značajnu zastupljenost najvažnijih hroničnih nezaraznih oboljenja kod osoba sa metaboličkim sindromom: 92% već boluje od arterijske hipertenzije a tek nešto manje od dislipidemije, polovina su dijabetičari a trećina sa koronarnom bolešću. Ostale aterosklerotske komplikacije kao periferna vaskularna bolest i ishemijski moždani udar, nešto su ređe. Na osnovu naših rezultata možemo izvesti zaključak da je dokazan veliki značaj godina života u nastanku i određivanju karakteristika metaboličkog sindroma i da stari bolesnici treba da se tretiraju kao veoma rizična populacija.

Postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma bilo je predviđeno uvažavanjem NCEP ATP III kriterijuma, na osnovu kojih je neophodno postojanje minimum 3 od 5 elemenata. Kako jedan broj domova zdravlja nije bio u mogućnosti da radi analize HDL holesterola, dozvoljeno je da kod visokih vrednosti triglicerida, a zbog poznatog inverznog odnosa ovih lipida, u studiju uđu i osobe sa dva elementa metaboličkog sindroma. Istraživanje zastupljenosti pojedinih elemenata pokazuje da je najučestalija komponenta metaboličkog sindroma povišeni krvni pritisak, zatim sledi hipertrigliceridemija, centralni tip gojaznosti postoji kod više od 82%, dok je hiperglikemija prisutna u dve trećine obolelih. Najređe se pojavljuje snižen HDL holesterol - 35%. Dejstvom interventnih mera lečenja, na kraju studije dolazi do signifikantne redukcije svih elemenata metaboličkog sindroma uz visoku statističku sigurnost ($p < 0,001$). Pored toga, značajno su snižene prosečne vrednosti obima struka, krvnog pritiska, triglicerida i glikemije, a povišene HDL holesterola u odnosu na početak studije. Ipak, analizirajući dobijene rezultate, zapažamo da na kraju studije i dalje postoje visoke prosečne vrednosti obima struka, sistolnog krvnog pritiska, triglicerida i glikemije a da se jedino vrednosti dijasistolnog krvnog pritiska i HDL holesterola ne ukalapaju više u kriterijume metaboličkog sindroma.

Od ostalih koronarnih faktora rizika koji su istraživani, beležimo visoku zastupljenost povećanih vrednosti holesterola (94,3%) i prekomerne telesne mase (92,5%), dok je zastupljenost slabe fizičke aktivnosti (50,4%) i pušenja (22,7%) kao biheioralnih faktora rizika nešto manja. Pušenje spada u glavne faktore rizika za koronarnu bolest, dok slaba fizička aktivnost i prekomerna uhranjenost imaju dokazan uticaj na povećanje stopa ukupnog morbiditeta i mortaliteta. Totalni a posebno LDL holesterol ne spada u kriterijume za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma, ali je neophodna njegova supresija i eliminacija zbog poznate i ključne uloge u nastanku aterosklerotskog plaka. Veliki broj novijih studija, kao **Coronary Drug Project**, **PROSPER**, **ALLHAT**, **ASCOT**, **PROVE IT** i druge, dovele su do korekcije preporuka za ciljne vrednosti ovih lipida, tako da su osobe sa metaboličkim sindromom svrstane u bolesnike sa veoma visokim rizikom, čije su granice normalnih vrednosti LDL holesterola spuštene sa 2,6 na manje od 1,8 mmol/L.^{19,23,41} Primenjene nemedikamentne mere lečenja i upotreba preparata statina (lek izbora kod hiperholesterolemije) dovele su na kraju MSyX studije do signifikantnog smanjivanja zastupljenosti hiperholesterolemi-

je, slabe fizičke aktivnosti i broja pušača. Jedino je učestalost prekomerne uhranjenosti redukovana bez statističke značajnosti. Prosečne vrednosti holesterolemije i indeksa mase tela signifikantno su snižene na kraju studije, ali su i dalje ostale u granicama visokorizičnih kategorija. Ovo samo potvrđuje zaključak o neophodnosti daljeg intenzivnog rada sa ovim bolesnicima.

Jedan od glavnih ciljeva ove interventne studije bila je procena i smanjivanje desetogodišnjeg rizika za nastanak fatalnog koronarnog događaja. Procena rizika rađena je po SCORE modelu na osnovu preporuka Evropskog kardiološkog društva.^{49,50} Naši rezultati su pokazali da već polovina bolesnika sa metaboličkim sindromom ima visoke stope SCORE rizika i SCORE projekcije ($\geq 5\%$). Posle primenjenih interventnih mera MSyX studije, zastupljenost obolelih sa visokim kardiovaskularnim rizikom je signifikantno snižen uz postignutu značajnu statističku sigurnost. Visoke početne prosečne vrednosti SCORE rizika ($5,6 \pm 5,0\%$) i SCORE projekcije ($6,0 \pm 4,9\%$) snižene su i dovedene u granice normalnih vrednosti ($< 5\%$).

Tretman bolesnika sa metaboličkim sindromom je neophodan i neodložan. On podrazumeva kako promenu životnih navika primenom odgovarajućih dijetskih principa ishrane, poboljšanjem slabe fizičke aktivnosti,^{31,32} smanjivanje prekomerne telesne mase, prestanak pušenja, tako i lečenje hipertenzije^{19,29,42} i dislipidemije^{35,36,38,39,40} uz korišćenje odgovarajućih medikamentata. U preporukama terapijskog tretmana obolelih od metaboličkog sindroma koje su pratile ovu studiju, date su precizne smernice o vrsti i načinu primene odgovarajućih vidova lečenja. Ukupno je 3,16% bolesnika bilo isključivo na nemedikamentnoj a 96,84% na kombinovanoj terapiji (nemedikamentna+medikamentna). I jedna i druga vrsta lečenja dovela je do smanjivanja zastupljenosti metaboličkog sindroma, ali su značajno bolji efekti dobijeni kod primene kombinovanog oblika tretmana (smanjenje za 34,6 u poređenju sa 1,85%). Najveći broj bolesnika je na početku ili tokom trajanja studije prihvatio savete o promeni načina života i dijetskoj ishrani. Od pojedinih lekova najviše su korišćeni ACE inhibitori i hipolipemici, polovina bolesnika je koristila Ca blokatore i/ili metfomin, dok je najmanje zastupljen orlistat. Do kraja studije dolazi do signifikantnog povećanja propisivanja statina kao hipolipemika, tako da je na poslednjem, četvrtom kontaktu preporučen polovini bolesnika s metaboličkim sindromom. Kombinovano lečenje dovelo je do značajno boljih efekata na smanjivanje prosečnih vrednosti obima struka, krvnog pritiska, lipida i glikemije, i povećanje HDL holesterola kao elemenata metaboličkog sindroma u odnosu na nemedikamentni tretman. Slični rezultati postoje i kod supresije i eliminacije ostalih koronarnih faktora rizika (holesterolemija, indeks mase tela, slaba fizička aktivnost, pušenje), prosečnih SCORE rizika i SCORE projekcije, gde se vidi da statistički značajne redukcije postoje uglavnom i samo kod bolesnika na kombinovanoj terapiji. Na osnovu svega možemo zaključiti da kad god je preporučeno, treba primenjivati kombinovani metod lečenja obolelih od metaboličkog sindroma jer dovodi do značajno boljih efekata i rezultata u odnosu na nemedikamentni tretman.

The International Diabetes Federation (IDF) je postavljajući dijagnozu MS uslovlila neophodnim postojanjem centralnog tipa gojaznosti (koji se kod stanovnika Evrope definiše kao obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca a ≥ 80 cm u žena) plus još bilo koja dva sledeća faktora: krvni pritisak, trigliceridi, HDL holesterol (vrednosti kao kod NCEP preporuka) i glikemija $\geq 5,6$.^{28,29,30} Na osnovu toga, od 1.299 naših bolesnika 1.154 zadovoljava kriterijume metaboličkog sindroma. Naizgled je to manja zastupljenost, ali samo prividno jer se s obzirom na pooštavanje kriterijuma za diferencijaciju centralne gojaznosti i glikemije očekuje, ukupno gledajući, povećanje prevalencije u populaciji. Rezultati naše MSyX studije pokazuju da je posle primene interventnih mera lečenja na kraju došlo do značajne redukcije broja obolelih i po IDF kriterijumima, ali je to smanjenje statistički signifikantno manje u odnosu na preporuke NCEP ATP III ekspertske grupe ($p < 0,0006$). Takođe je značajno smanjena zastupljenost pojedinih elemenata metaboličkog sindroma, osim obima struka, što je nešto lošiji rezultat u odnosu na bolesnike po NCEP kriterijumima. Prosečne vrednosti obima struka, krvnog pritiska, triglicerida i glikemije signifikantno su smanjene a HDL holesterola povećane. Zastupljenost i nivoi ostalih koronarnih faktora rizika, SCORE rizika i SCORE projekcije su na kraju značajno niži u odnosu na početak MSyX studije, tako da ne postoje bitnije razlike u interpretaciji rezultata po IDF u odnosu na NCEP preporuke.

Zaključak

1. Zastupljenost metaboličkog sindroma je posle primene interventnih mera lečenja signifikantno smanjena za 36,5%. Osobe koje ne spadaju više u bolesnike od metaboličkog sindroma nisu potpuno izlečene i zdrave, već su to samo osobe sa značajno manjim kardiovaskularnim rizikom u odnosu na početak studije.

2. Više od 80% obolelih je starije od 50 godina. Godine života imaju evidentan uticaj na zastupljenost metaboličkog sindroma i povećanje stopa obolevanja od najvažnijih kardiovaskularnih bolesti.
3. Najzastupljeniji elementi metaboličkog sindroma su povišeni krvni pritisak, hipertrigliceridemija, centralna gojaznost i hiperglikemija. Na kraju studije značajno su modifikovane i suprimirane njihove visoke prosečne vrednosti, dok je HDL holesterol signifikantno viši.
4. Kod obolelih sa metaboličkim sindromom beležimo visoku zastupljenost ostalih koronarnih faktora rizika. Primenom interventnih mera dolazi do signifikantne redukcije slabe fizičke aktivnosti, pušenja i holesterolemije, ali ne i prekomerne telesne mase.
5. Polovina bolesnika od metaboličkog sindroma ima visoke stope rizika po SCORE modelu. Na kraju studije one su značajno redukovane i svedene na manje od 5%.
6. Kombinovani način lečenja pokazuje daleko bolje rezultate na smanjivanju zastupljenosti metaboličkog sindroma i redukciji prosečnih vrednosti koronarnih faktora rizika, u poređenju sa nemedikamentnom terapijom.
7. Interpretacija rezultata studije u svetlu najnovijih preporuka IDF konsenzusne grupe, pokazuje nešto lošije efekte primenjenih vidova lečenja u poređenju sa NCEP kriterijumima.
8. Nameće se neophodnost stalnog i kontinuiranog monitoringa nad rizičnom populacijom, gde osobe sa metaboličkim sindromom zauzimaju značajno mesto. Jednom postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva energičnu i beskompromisnu borbu radi smanjivanja ali i održavanja postignutog niskog rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

*Prim. mr sc. dr Zoran Janković
Dr Mira Janković*

Health center Lebane

Effects of Interventive Treatment on Metabolic Syndrome Characteristics in Patients From Republic of Serbia (MSyX Study)

Key words:

Metabolic syndrome,
Interventive treatment,
Coronary risk

Abstract

Metabolic syndrome is complex disorder and presents a combination of multiple risk factors that are importantly increasing CHD risk. Metaanalytic results on several thousands of patients have shown that MS is joined with two times bigger non-fatal stroke risk, and that the coronary incidents and mortality risks are averagely 2 - 4 times higher. Frequency of metabolic syndrome is various - most often between 15 and 25% - but it's important increase is noticed in most countries.

Goal of interventive, multicentric, prospective study „Metabolic syndrome” (MSyX) is evaluation of basic components of metabolic syndrome, use of non-medicament and medicament treatment, appearing evaluation of fatal CHD incident by using of SCORE model, suppression and elimination of other risk factors that are increasing CHD risk. Study has lasted 4 months, and included 1299 patients with MS, where the two thirds were women.

Frequency of metabolic syndrome is significantly reduced for 36.5% after use of interventive treatment. Age has important influence on MS frequency and increasing of sickness rate for most important CHD diseases because more than 80% of patients were older than 50 years. Most often MS elements are high blood pressure, high level of triglycerides, central type obesity and high level of glycaemia. At the end of the study, high average values of these elements are importantly modified and suppressed, while the HDL cholesterol is significantly higher. Also, high rate of other coronary risk factors is found. With using of interventive treatment, smoking, cholesterolaemia and low physical activity are importantly reduced.

A half of MS patients has a high risk rates, comparing to SCORE model. At the end of study they were significantly reduced - below the level of 5%. Also, combined treatment way is shown as much better than non-medicament treatment, regarding to results of reducing metabolic syndrome frequency and average values of coronary risk factors.

Interpretation of study results, with using of newest The International Diabetes Federation (IDF) consensus group's recommendations, shows that effects of used treatment, comparing to NCEP ATP III criterias, are slightly worse.

This study has shown that it is necessary to continuously observe risky population, where the persons with MS are taking important place. Once diagnosed, MS needs energetic fight without compromises, in purpose of reducing and maintaining achieved low cardiovascular morbidity and mortality risk.

.....

Literatura

- Ostojić M, Kanjuh V, Nedeljković S. *Ateroskleroza: Evolucijom naših znanja do rešenja problema?* - Balneoclimatologija - Kardiovaskularni kontinuum, Niška banja, 2005;43-71.
- The Surf Report I. *Surveillance of risk factors related to noncommunicable disease: Current status of global data.* WHO, 2003.
- Ostojić M. i sar. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji - Radna grupa za kardiovaskularne bolesti: *Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca*, Beograd, 2002.
- The Expert Panel. The Third Report of the National Education Program (NCEP) *Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*, 2002;106:3143-3421.
- Grundt SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. *Definition of Metabolic syndrome* - Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24: 13.
- Bevoni L. *Management of adult obesity*. Clinical reviews, 2003;13 (5):56-62.
- Earl S, Ford and Wayne H. Giles, William H. Dietz: *Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults*. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *JAMA*, 2002;287:356-359.
- Haffner S, Taegtmeier H. *Epidemic obesity and Metabolic syndrome*. *Circulation*, 2003; 108:1541.
- Ford ES, Wayne H. Giles. *A Comparison of the Prevalence of the Metabolic syndrome Using Two Proposed Definitions* *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.
- Scuteri A, Najja SS, Morrell CH, Lakatta EG. *The Metabolic syndrome in Older Individuals: Prevalence and Prediction of Cardiovascular Events*. The Cardiovascular Health Study - *Diabetes Care*, 2005;28:882-887.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al: *Cardiovascular morbidity and mortality with the metabolic syndrome*. *Diabetes care*; 2001; 24:683-689.
- Blackburn GL, Bevis LC. *The obesity epidemic: Prevention and treatment of the metabolic syndrome* (<http://www.medscape.com/viewarticle/441282>).
- Harmen AP, Berger D. *Clinical implications of the metabolic syndrome* (<http://www.medscape.com/viewarticle/462881>)
- Gang Hu, Qing Qiao, Jaakko Tuomilehto et al. for the DECODE Study Group: *Prevalence of the Metabolic syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women*. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-1076.
- Glen E. Duncan, Sierra M. Li, and Xiao-Hua Zhou: *„Prevalence and Trends of a Metabolic syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999-2000”* *Diabetes Care*, 2004; 27: 2438-2443.
- Jessup A, Harrell JS. *The Metabolic syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too!* *Clinical Diabetes*, 2005;23:26-32.
- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS et al. *Prevalence of the Metabolic syndrome in American Adolescents* - Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey - *Circulation* 2004;110: 2494-2497
- Janković Z. *Ispitivanje gojaznosti i njene udruženosti sa drugim pratećim oboljenjima i stanjima*. Magistarska teza. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 2005.
- Program kontinuirane medicinske edukacije: *Evalvacija, dijagnostika i terapija dislipidemija*. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, 2003.
- Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. *Insulin resistance and the endothelium*. *Am J Med*, 2004;89:463-478.
- Vinik AI. *Inflammation: The Root of all Evil in Diabetes and the Dysmetabolic Syndrome*. 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes - September 5 - 9, 2004, Munich, Germany.
- Furukawa Sh, Fujita TShimabukuro M et al. *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114:1752-1761
- Antić SS. *Diabetes melitus tip 2 i kardiovaskularna bolest*. Balneoclimatologija - kardiovaskularni kontinuum, Niška banja, 2005; 29-42.
- Huggett RJ, Burns J., Mackintosh AF, D. A.S.G. Mary. *Sympathetic Neural Activation in Nondiabetic Metabolic syndrome and Its Further Augmentation by Hypertension.* *Hypertension*, 2004;44:847.
- Malik Sh, Wong ND, Franklin SS et al. *Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults*. *Circulation*. 2004;110:1245-1250
- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH 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;109:42-46.
- Scott M. Grundy: *Metabolic Syndrome: A Growing Clinical Challenge* *Medscape Cardiology*, 8 (2), 2004. (<http://www.medscape.com/viewarticle/462881>)

28. International Obesity Task Force. *A new worldwide definition of the metabolic syndrom*. Consensus from the International Diabetes Federation, Berlin, 14. April 2005.
29. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome - Worldwide definition for use in clinical practice*, 2005.
30. American Diabetes Association: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 2005; 28:S37-S42
31. Ford ES, Kohl HW, Mokdad AH, Ajani UA. *Sedentary Behavior, Physical Activity, and the Metabolic syndrome among U.S. Adults*. Obesity Research, 2005;13:608-614.
32. Bertrais S, Beyeme-Ondoua J-P, Czernichow S et al. *Sedentary Behaviors, Physical Activity, and Metabolic syndrome in Middle-aged French Subjects*. Obesity Research, 2005; 13:936-944.
33. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M. *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity*. Diabetes Care 2003; 26:3230-6.
34. Antić S, Stefanović V, Ilić S, Lazarević G. *Efekti fizičke aktivnosti na kardiovaskularne faktore rizika. Balneoclimatologija*. Kardiovaskularni kontinuum. Niška banja, 2005;345-354.
35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D. et al. *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with levels of high-density lipoprotein cholesterol*. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) Study Group. N Engl J Med, 1999;341:410-418.
36. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: *Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study*. Lancet, 2001; 357:905-910.
37. Bezafibrate Infarction Prevention Study. *Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in Type 2 diabetes in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2000;102:21-27.
38. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.. Lancet 2003; 361:2005-2016
39. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. *Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose levels: subgroup analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study*. Arch Intern Med 1999;159(22):2661-2667.
40. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. For the CARE investigators. *Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial*. Circulation 1998;98:2513-2519.
41. Grundy SM, Cleemen JI, Merz NB et al. *Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program*. Adult Treatment Panel III Guidelines, JACC, 2004;44(3):720-732.
42. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med, 2000;342: 145-153.
43. Stošić ČD, Stošić BS. *Prevenција koronarne bolesti u svetlu novijih studija*. Balneoclimatologija. Kardiovaskularni kontinuum, Niška banja, 2005; 333-343.
44. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002;360:1903-1913.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. NEJM 2002;346(6): 393-403.
46. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003; 23;290(4):486-494.
47. Durbin RJ. *Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance*. Diabetes, Obesity and Metabolism 2004;6:280-285.
48. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. *XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. Diabetes Care 2004;27:155-161.
49. Backer GD et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J, 2003;24: 1601-1610.
50. Brookes L. *European guidelines on cardiovascular disease prevention*. European Society of Cardiology Congress 2003.

Preporuke za tretman obolelih od metaboličkog sindroma

- Kod bolesnika sa trigliceridima 1,7-2,2 mmol/L savetuje se dijeta, izbegavanje konzumacije alkohola, prestanak pušenja, poboljšanje fizičke aktivnosti. Ukoliko posle 4-6 nedelja nema rezultata, uključuje se medikamentna terapija. Ako su TG > 2,3 mmol/L, odmah se propisuje neki od statina ili fibrata, a kod vrednosti > 4,6 mmol/L daju se fibrati (lekovi izbora kod izolovane hipertrigliceridemije).
- Sve osobe sa TC $\geq$ 6 i TG $\geq$ 2,3 mmol/L odmah se stavljaju na medikamentnu terapiju.
- Trigliceridi su najčešće u obrnutom (inverznom) odnosu sa HDL holesterolom, tako da ukoliko postoji njihovo povećanje gotovo je sigurno da postoji i snižen HDL, što remeti i aterogeni indeks TC/HDL. Nabolji lek za povećavanje HDL holesterola je niacin.
- U metaboličkom sindromu ciljne vrednosti za krvni pritisak su < 130/85 mmHg zbog prisutnih metaboličkih poremećaja

i insulinske rezistencije (kod dijabetičara se dijagnoza hipertenzije postavlja upravo na tim vrednostima). Lekovi izbora su ACE inhibitori (AT blokatori) i Ca antagonisti.

- Centralni tip gojaznosti predstavlja nezavisan element MS bez obzira na indeks mase tela (BMI). Preporučuju se dijeta i poboljšanje fizičke aktivnosti a tek kod neuspeha ovih mera uvode se lekovi. Orlistat reguliše lipidni profil i insulinsku rezistenciju bolesnika, pa može značajno da utiče na smanjivanje učestalosti metaboličkog sindroma.
- Kod gojaznih dijabetičara je, usled postojanja insulinske rezistencije, lek izbora metformin.
- Zbog visokog koronarnog rizika koji MS nosi, neophodno je sagledati i interventnim merama delovati i na ostale faktore rizika: povišen holesterol, pušenje, smanjena fizička aktivnost.
- Kod bolesnika sa MS i holesterolom 5-6 mmol/L, savetuje se promena načina života: prestanak pušenja, dijeta, poboljšanje fizičke aktivnosti. Sledeća kontrola se zakazuje za 4-6 nedelja. Ako nema pozitivnog odgovora, uključuje se i medikamentna terapija (statini su lekovi izbora). Cilj je holesterol < 5 mmol/L.

- Za osobe sa MS koje već boluju od ishemijske bolesti srca, dijabetes melitusa, neke druge aterosklerotske bolesti, imaju multiple koronarne faktore rizika ili imaju rizik da u narednih 10 godina obole od ishemijske bolesti srca > 20% (Framingham, PROCAM), tj. rizik za fatalni kardiovaskularni događaj $\geq 5\%$ (SCORE) - ciljni nivo holesterola je 4,5 mmol/L.
- Asimptomatske osobe sa MS čiji je 10-godišnji rizik za fatalni kardiovaskularni događaj $\leq 5\%$ i ne prelazi 5%, kada se

on projektuje na starost od 60 godina savetuje se dijeta, prestanak pušenja i fizička aktivnost, kako bi se održao postojeći mali rizični profil i eliminisale pojedine komponente metaboličkog sindroma.

- Kod osoba sa MS i rizikom za koronarnu smrt $\geq 5\%$ (ili će biti tolika kada se projektuje na starost od 60 godina), sprovodi se kompletna nemedikamentna terapija. Ukoliko nema rezultata, uključuju se i lekovi za tretman pojedinih elemenata metaboličkog sindroma.

Antilipemijske lekove čine 5 grupa preparata, ali su kod nas registrovane samo sledeće dve:

1. INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE (statini)				
MEHANIZAM DEJSTVA: inhibiraju hepatičku sintezu holesterola preko inhibicije HMG-CoA reduktaze; ispoljavaju i anti-aterogene efekte (povećavaju sintezu NO, poboljšavaju arterijsku vazodilataciju, smanjuju viskoznost plazme i dr.). Redukuju LDL za 8-55%, TG za 7-30% i povećavaju HDL za 5-15% SPOREDNI EFEKTI: miopatija i povećanje enzima jetre KONTRAINDIKACIJE: aktivne i hronične bolesti jetre, akutne bolesti bubrega, trudnoća, dojenje. Relativne kontraindikacije su sve teže akutne bolesti. Prekinuti terapiju kod trostrukog povećanja transaminaza i/ili CPK				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
simvastatin	CHOLIPAM	Hemofarm	tbl 10,20 mg	10-20 mg
	SIMVOR	Ranbaxy	tbl 10,20,40 mg	
	VASILIP	Krka		
	ZOCOR	Merck Sharp	tbl 10,20,40,80 mg	
atorvastatin	SORTIS	Pfizer	tbl 10,20,40,80 mg	10-20 mg
lovastatin	MEVACOR	Merck Sharp	tbl 20,40 mg	20 mg
fluvastatin	LESCOL XL	Novartis	caps 80 mg	20 mg
pravastatin	GALASTAT	Galenika	tbl 20 mg	20-40 mg
	LIPOSTAT	Bristol Myers	tbl 20 mg	
rosuvastatin				10 mg

2. DERIVATI FIBRIČNE KISELINE (fibrati)				
MEHANIZAM DEJSTVA: povećavaju intravaskularni metabolizam VLDL kroz povećanje aktivnosti lipoproteinske lipaze; smanjuju sintezu apo-B100 u jetri. Redukuju LDL za 5-25% (ali ga kod visokih vrednosti TG mogu i povećati), trigliceride za 20-50% i povećavaju HDL za 10-20% SPOREDNI EFEKTI: nauzeja, diareja, ospe po koži, povećanje transaminaza jetre i CPK KONTRAINDIKACIJE: insuficijencija bubrega i jetre. Treba ih izbegavati kod dijabetesne nefropatije i holecistitisa				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
ciprofibrat	LIPANOR	Sanofi	caps 100 mg	100 mg
fenofibrat				200 mg
bezafibrat				200-400 mg
gemfibrozil	BOLUZIN	Galenika	tbl 300,600 mg tbl 450,600 mg	2 x 600 mg
	SINELIP	Hemofarm		
clofibrat				1 g

Registrovani lekovi za lečenje gojaznosti:

INHIBITORI GASTROINTESTINALNE LIPAZE				
MEHANIZAM DEJSTVA: selektivni inhibitori gastrointestinalne lipaze dovode do blokiranja resorpcije jedne trećine triglicerida i njihove eliminacije stolicom SPOREDNI EFEKTI: masne stolice i ubrzana defekacija su uzrokovani nepridržavanjem osnovnih dijetskih principa (maksimalno 30% kalorija iz masti u ishrani). KONTRAINDIKACIJE: preosetljivost na sastojke leka, hronični sindrom malapsorpcije,olestaza, u trudnoći i dojenju. Ne preporučuje se primena kod dece do 18 godina				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
orlistat	XENICAL	Roshe	caps 120 mg	2-3x120 mg

Preporučeni lekovi za lečenje povišenog krvnog pritiska kod bolesnika sa MS:

1. INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA				
MEHANIZAM DEJSTVA: sprečavaju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II čime se sprečava njegovo vazokonstriktorno dejstvo, preko RAAS, smanjuju kako prethodno tako i naknadno opterećenje miokarda SPOREDNI EFEKTI: nauzeja, povraćanje, kašalj, hipotenzija KONTRAINDIKACIJE: osetljivost na lek, trudnoća, dojenje				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
captopril	EUKAPTIL	Habit Pharm	tbl 25 i 50 mg	12,5-150 mg
	KAPTOPRIL	Polifarm		
	KATOPIL	Galenika		
	ZORKAPTIL	Zorka	tbl 12,5; 25 i 50 mg	
cilazapril	PRILAZID	Galenika	tbl 0,5; 1; 2,5 i 5 mg	1,25-10 mg
fosinopril	MONOPRIL	Zorka	tbl 10 i 20 mg	10-40 mg
lisinopril	LORIL	Srbolek	tbl 5 i 20 mg	5-40 mg
	LISINOPRIL	Jugoremedija	tbl 5, 10 i 20 mg	
enalapril	ENALAPRIL	Zdravlje, Jugoremedija	tbl 10 i 20 mg	5-40 mg
	PRILENAP	Panfarma	tbl 5, 10 i 20 mg	
quinapril	HEMOKVIN	Hemofarm	tbl 10 i 20 mg	10-80 mg
ramipril	TRITACE	Aventis	tbl 5 mg	1,25-20 mg
2. BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA				
MEHANIZAM DEJSTVA: blokiraju receptore za ulazak kalcijuma u glatko mišićne ćelije čime sprečavaju vazokonstrikciju SPOREDNI EFEKTI: glavobolja, crvenilo, vrtoglavica, periferni edemi, alergijske reakcije, hipotenzija, pogoršanje anginoznih tegoba KONTRAINDIKACIJE: osetljivost na lek, kardiogeni šok, stenoza aorte, porfirija, trudnoća				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
amlodipin	AMLOPIN	Jugoremedija	tbl 5 i 10 mg	2,5-10 mg
	VAZOTAL	Panfarma		
	NORVASC	Pfizer	tbl 5 mg	
nifedipin	NIFELAT	Zdravlje	tbl i caps R 20 mg	10-80 mg
	NIFEDIPIN	Panfarma, Zorka		
diltiazem	ALDIZEM	Alkaloid	tbl 90 mg	60-480 mg
	CORTIAZEM R	Hemofarm		

Preporučeni lekovi za lečenje hiperglikemije kod bolesnika sa MS:

STIMULATORI INSULINSKE SENZITIVNOSTI				
MEHANIZAM DEJSTVA: smanjuju insulinsku rezistenciju, sprečavaju glikoneogenezu u jetri, povećavaju iskorišćavanje glikoze, smanjuju oksidaciju SMK SPOREDNI EFEKTI: anoreksija, muka, dijareja, hipoglikemija, laktična acidoza. KONTRAINDIKACIJE: insuficijencija bubrega i jetre, hipoksije, teške infekcije, acidoze, trudnoća, dojenje				
generički naziv	fabrički naziv	proizvođač	oblik leka	doza leka
metformin	GLUFORMIN	Hemofarm	tbl 500 mg	2-3 x 500 mg
	SIOFOR	Berlin Chemie	caps 500 i 850 mg	