



**Moja Ljekarna**  
je mjesto promicanja zdravlja!



**HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA**  
**CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS**

## **E-TEČAJ:**

# **Uloga ljekarnika u liječenju *metaboličkog sindroma***

autor: dr. sc. **MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ**, mag. pharm.

Recenzent: doc. dr. sc. **Srećko Marušić**



**www.plivamed.net**  
studeni 2015.

Hrvatska Ljekarnička komora napravila je u suradnji s PLIVOM e-tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju metaboličkog sindroma“. To je sedmi tečaj za ljekarnike koji se provodi putem interneta na portalu PLIVAmEd.net, zdravstvenom portalu specijaliziranom za zdravstvene radnike.

Tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju metaboličkog sindroma“ vrednovan je prema Pravilniku o sadržaju, rokovima i postupku stručnog usavršavanja i provjere stručnosti magistra farmacije **jednim bodom**.

Članak: Metabolički sindrom, objavljen u Medicusu br. 2 iz 2015. godine, sastavni je dio e-tečaja za ljekarnike te će poslužiti ljekarnicima kao priprema za rješavanje testa, odnosno provjeru znanja iz tog područja. Test je dostupan samo u elektroničkom obliku i može mu se pristupiti samo jedanput.

## **Ciljevi tečaja**

### **Nakon završetka tečaja ljekarnik će:**

- rano prepoznavati osobe s metaboličkim sindromom, tj. identificirati osobe s povećanim rizikom
- pravilno savjetovati pacijente o promjenama životnih navika i ako je moguće, pratiti stanje bolesnika
- razumjeti potrebu osvješćivanja populacije, promicanja zdravlja i prevenciju, tj. potrebu informiranja i davanja savjeta o zdravom načinu života
- prepoznati moguće probleme vezane uz lijekove, među koje spadaju najčešće nuspojave, interakcije i kontraindikacije antihipertenziva, antidijabetika i hipolipemika ili otkrivati indikacije za koje nedostaje medikacija
- prepoznati lijekove koji mogu nepovoljno utjecati na tjelesnu masu u pretilih osoba te procijeniti njihovu potrebu i mogućnost promjene terapije.

**Za prolaz trebate ostvariti 60% točnih odgovora.**

**Želimo vam puno uspjeha u sudjelovanju na ovom e-tečaju!**

# Metabolički sindrom

## *Metabolic Syndrome*

**MAJA ORTNER HADŽIABDIĆ**

Sveučilište u Zagrebu – Farmaceutsko-biokemijski fakultet

**SAŽETAK** Metabolički sindrom (MetS) podrazumijeva skup metaboličkih poremećaja koji povećavaju rizik od šećerne bolesti tipa 2, srčanožilnih bolesti, moždanog udara, masne jetre, određenih malignih i nekih drugih bolesti. U ovome preglednom radu raspravljani su koncept, definicija i terapija MetS pri čemu su uzete u obzir trenutačne smjernice i dostupni dokazi u liječenju stanja povezanih s MetS. U liječenju MetS ključno je rano prepoznavanje osoba s MetS i poduzimanje mjera koje će smanjiti prisutnost rizičnih čimbenika. Najvažnija terapijska intervencija je promjena životnih navika (zdrava prehrana i povećanje tjelesne aktivnosti), dok je terapiju lijekovima (primjerice antihipertenzivima, antidijabeticima, hipolipemicima) potrebno uvesti tek ako nefarmakološkim mjerama nisu postignute ciljne vrijednosti individualnih komponenata MetS.

**KLJUČNE RIJEČI:** metabolički sindrom, šećerna bolest tipa 2, pretilost, kardiovaskularni rizik, prehrana, tjelesna aktivnost

**SUMMARY** Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of metabolic abnormalities that confer an increased risk for type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, stroke, fatty liver, certain cancers, etc. This article reviews the concept, definition and treatment of MetS taking into consideration current guidelines and available evidence for treatment of conditions associated with MetS. Management of MetS focuses on recognizing patients with MetS and introducing measures to decrease their risk factors. Primary recommendations are lifestyle changes (healthy diet and physical activity), while pharmacologic treatment (e.g. antihypertensive, antidiabetic, antihyperlipidemic) is indicated only if lifestyle changes were not effective and did not result in the achievement of recommended goals.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, type 2 diabetes, obesity, cardiovascular risk, diet, physical activity



### Uvod

Metabolički sindrom (MetS) skup je visokorizičnih čimbenika koji vode k razvoju srčanožilnih (SŽ) bolesti i šećerne bolesti tipa 2 (ŠBT2). Dva najvažnija čimbenika rizika od razvoja MetS jesu velika količina masnog tkiva u području abdomena (visceralna pretilost) i rezistencija stanica perifernih tkiva na učinak inzulina.

Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija MetS postaje sve češći zdravstveni problem i u svijetu i u Hrvatskoj. Komplikacije koje su posljedica MetS znatno smanjuju trajanje i kvalitetu života bolesnika, a uz to su i velik socioekonomski teret. Radi smanjenja učestalosti MetS dane su razne preporuke, osnova kojih je promjena loših životnih navika koje su dovele do njegova razvoja.

### Kratka povijest metaboličkog sindroma

Već je tridesetih godina dvadesetog stoljeća primijećeno da se u dijabetičara neovisnih o inzulinu često javljaju hipertenzija, ateroskleroza i pretilost, no ta su se stanja smatrala komplikacijama dijabetesa. Zatim je Crepaldi 1967. godine prvi uočio da se u mnogo ljudi istodobno javljaju pretilost, hipertenzija, dislipidemija i šećerna bolest. Jarrett 1984. godine predlaže da su ŠBT2 i SŽ bolesti dva zasebna rizična stanja koja su posljedica neregulirane glikemije. Godine

1988. Reaven definira „sindrom X“ koji uključuje više varijabla, među kojima su inzulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija i disglukemija. No, zbog nezadovoljstva tom definicijom, a i radi razlikovanja od već postojećega kardiološkog sindroma X, javljaju se alternativni nazivi, među kojima je i MetS (1).

S obzirom na to da je već tada prepoznata povezanost skupa metaboličkih poremećaja, opisanih u raznim pokušajima definiranja „sindroma X“, s rizikom od nastanka koronarne bolesti i ŠBT2, količina znanstvenih publikacija o toj temi brzo je rasla, kao i broj radionica i konferencija o MetS. To je rezultiralo definiranjem MetS od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO), Europske grupe za istraživanje inzulinske rezistencije (engl. *European Group for the Study of Insulin Resistance* – EGIR) te američkoga Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* – NCEP ATP III).

### Definicija

Prvu formalnu definiciju MetS dala je Svjetska zdravstvena organizacija 1998. godine. Inzulinska rezistencija bila je naglašena kao glavni rizični čimbenik. Dijagnoza MetS prema kriterijima WHO-a mogla se postaviti za pacijente koji imaju

inzulinsku rezistenciju i još dva dodatna od ovih čimbenika rizika: pretilost, hipertenzija, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL-a i mikroalbuminurija (2).

Ubrzo je uslijedila definicija EGIR-a (tablica 1.), a dvije godine kasnije, tj. 2001. godine, NCEP ATP III donio je svoje kriterije za dijagnozu MetS. Njihov kriterij nije zahtijevao prisutnost inzulinske rezistencije, nego prisutnost triju od pet čimbenika rizika koji su uključivali abdominalnu pretilost (visoko korelira s inzulinskom rezistencijom), povišenu koncentraciju triglicerida, sniženu koncentraciju HDL-a, povišen krvni tlak i povišenu koncentraciju glukoze natašte (poremećaj glukoze natašte ili ŠBT2) (2, 3).

Međutim, postojeće su se smjernice pokazale nedjelotvornima u kliničkoj praksi. Osim što ih je bilo teško primjenjivati, davale su oprečne nalaze. Nadalje, postojanje nekoliko definicija MetS uzrokovalo je brojne rasprave oko toga koja je definicija bolja, a istodobno je bilo vrlo teško izravno uspoređivati podatke iz studija koje su rabile različite definicije sindroma.

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

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

TABLICA 1. Definicije metaboličkog sindroma prema WHO, EGIR, NCEP-ATP III i IDF (3)

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

ITM – indeks tjelesne mase; OS – opseg struka; HDL-c – HDL kolesterol; OTTG – oralni test tolerancije glukoze;

HIEGC – *HyperInsulinemic EuGlycaemic Clamp* (zlatni standard za utvrđivanje inzulinske rezistencije)

Preuzeto iz Šarić i sur. Farm Glas 2013;69:333–45 (3)

Prema posljednjem dogovoru predstavnika IDF-a i AHA/NHL-BI-a abdominalna pretilost nije obavezan rizični čimbenik za dijagnozu MetS, već je potrebna prisutnost bilo kojih triju od pet ri-

zičnih čimbenika da bi se dijagnosticirao MetS. Dogovor ipak nije postignut oko uniformnih vrijednosti za mjerenje opsega struka. U tablici 2. prikazani su najnoviji kriteriji za dijagnozu MetS (2).

**TABLICA 2.** Najnoviji kriteriji za kliničku dijagnozu metaboličkog sindroma: potrebna su bilo koja tri od dolje navedenih pet parametara (3)

Parametar	Vrijednost
<b>Povećan opseg struka</b>	specifično za pojedine populacije
<b>Povišena koncentracija triglicerida (liječenje hipertrigliceridemije lijekovima)</b>	≥ 1,7 mmol/L
<b>Snižena koncentracija HDL-a</b>	< 1,0 mmol/L (muškarci) < 1,3 mmol/L (žene)
<b>Povišen krvni tlak (terapija antihipertenzivima)</b>	sistolički ≥ 130 mmHg i/ili dijastolički ≥ 85 mmHg
<b>Povišena koncentracija glukoze natašte (liječenje hiperglikemije lijekovima)</b>	≥ 5,6 mmol/L

Preuzeto iz Šarić i sur. Farm Glas 2013;69:333–45 (3)

Dodatno je, 2007. godine, izdana definicija MetS u djece zbog pojave epidemije pretilosti, a posljedično i MetS među tom mladom populacijom te zbog toga što se postojeće definicije nisu činile prikladnima za tu dobnu skupinu (tablica 3.) (4). Uvede-

ne su i dobne grupe jer primjerice razdoblje puberteta utječe na raspodjelu masnog tkiva te osjetljivost tkiva na inzulin i njegovo izlučivanje. Djeca mlađa od 6 godina nisu uzeta u definiciju zbog nedovoljne količine podataka za tu dobnu skupinu.

**TABLICA 3.** IDF-ova definicija metaboličkog sindroma u djece i adolescenata (3)

Dobna skupina (god.)	Pretilost (OS)*	Trigliceridi	HDL-c	Krvni tlak	Glukoza (mmol/L) ili T2DM
<b>6 – &lt; 10</b>	≥ 90%	Metabolički sindrom ne može biti dijagnosticiran, no treba provesti daljnja mjerenja ako postoji obiteljska anamneza za metabolički sindrom, ŠBT2, dislipidemiju, srčanožilne bolesti, hipertenziju i/ili pretilost			
<b>10 – &lt; 16 metabolički sindrom</b>	≥ 90% ili smjernice za odrasle ako je vrijednost niža	≥ 1,7 mmol/L	< 1,03 mmol/L	sistolički ≥ 130 mmHg, dijastolički ≥ 85 mmHg	≥ 5,6 mmol/L (ako je ≥ 5,6 mmol/L ili prisutna ŠBT2, preporučuje se OGTT)
<b>16+ metabolički sindrom</b>	<p>Rabiti postojeće IDF-ove kriterije za odrasle, tj.: središnja pretilost (definirana kao opseg struka ≥ 94 cm za europske muškarce i ≥ 80 cm za europske žene te vrijednosti specifične za ostale etničke skupine*) plus bilo koji od ova četiri čimbenika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• povišeni trigliceridi: ≥ 1,7 mmol/L,</li> <li>• smanjen HDL-c: &lt; 1,03 mmol/L kod muškaraca i &lt; 1,29 mmol/L u žena ili postoji specifično liječenje za ove lipidne abnormalnosti,</li> <li>• povišen krvni tlak: sistolički ≥ 130 ili dijastolički ≥ 85 mmHg ili postoji liječenje prethodno dijagnosticirane hipertenzije,</li> <li>• koncentracija glukoze u plazmi natašte od 5,6 mmol/L ili prethodno dijagnosticiran tip 2 dijabetesa</li> </ul>				

Preuzeto iz Šarić i sur. Farm Glas 2013;69:333–45 (3)

## Pojavnost

Pojavnost MetS vrlo se brzo povećava, usporedo s povećanjem pojavnosti ŠBT2 i pretilosti pa se danas smatra velikim javnozdravstvenim problemom. Prema definiciji NCEP ATP III, pojava MetS u Europi, Aziji, Australiji te Sjevernoj i Južnoj Americi je između 9,6 i 55,7%, prema definiciji WHO-a je između 13,4 i 70%, a prema definiciji IDF-a između 7,4 i 50% (5).

Zbog nemogućnosti pronalaženja podataka o pojavnosti MetS na području Republike Hrvatske u cijelosti, prikazana je pojava među populacijama dviju različitih regija RH, otoka Hvara i Baranje. Ove dvije regije razlikuju se prema geografskom položaju i običajima, što pridonosi razlici u načinu prehrane te ih to čini zanimljivima za usporedbu. Pojava MetS prema kriterijima NCEP-a iznosi 40% (35% za muškarce, 42% za žene) na području Baranje (6), a 26% (32% za muškarce, 24% za žene) na području otoka Hvara (7).

## Kliničke implikacije

U mnogim istraživanjima MetS se pokazao kao važan rizični čimbenik za razvoj ŠBT2, kao i bolesti srca i krvnih žila. Stoga je otkrivanje bolesnika s MetS kojima je hitno potrebno liječenje bilo farmakološkim ili nefarmakološkim mjerama od iznimnoga kliničkog značenja kako bi se spriječile njegove teške posljedice.

### Rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2

Jaka veza između MetS i posljedičnog razvoja ŠBT2 dokazana je u više prospektivnih opažajnih studija (8). Metaanaliza 16 multietničkih kohortnih studija pokazala je da je relativni rizik\* od razvoja ŠBT2 iznosio od 3,53 do 5,17, ovisno o primijenjenoj definiciji (kriterijima) za MetS, kao i izučavanoj populaciji (8).

Primjerice, uz ATP III-kriterije relativni rizik od pojave ŠBT2 uz prisutnost MetS bio je 2,1-put veći nego u osoba bez MetS, dok je uza SZO-kriterije on iznosio čak 3,6. Razlika koja je proizašla zbog uporabe različitih kriterija za MetS naglašava, između ostaloga, važnost inzulinske rezistencije, koja je zastupljena u SZO-ovoj definiciji (a nije u ATP III-kriterijima) u patogenezi ŠBT2 (9).

### Rizik od srčanožilnih bolesti

Tri metaanalize su pokazale da MetS povećava rizik od pojave SŽ bolesti (relativni rizik od 1,53 do 2,18), kao i sveukupnu smrtnost (relativni rizik od 1,27 do 1,60) (10 – 12). Proučavani rizik i smrtnost od SŽ bolesti pripisivani su i samoj debljini.

Uzevši u obzir većinu dokaza, ipak se smatra da je povećani rizik povezan s komponentama MetS i inzulinskom rezistencijom, a ne da je posljedica same pretilosti (8). Sljedeće studije potkrepljuju tu tezu: a) studija u Framinghamskoj populaciji pokazala je da pretili osobe bez MetS nisu imale znatno povećan rizik od ŠBT2 ili SŽ bolesti, dok su pretili osobe s MetS imale 10 puta veći rizik od razvoja ŠBT2 i dvostruko veći rizik od SŽ bolesti u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase i bez prisutnosti MetS (13); b) u istraživanju McLaughlin i suradnika na 211 osoba 1. stupnja pretilosti (ITM = 30 – 35), inzulinska osjetljivost varirala je do šest puta, a ispitanici s najvišim vrijednostima inzulinske rezistencije imali su i najviše vrijednosti arterijskog tlaka, triglicerida i glukoze u krvi te najniže vrijednosti HDL-kolesterola, bez obzira na stupanj debljine (14). Stoga se može zaključiti da nemaju sve pretili osobe jednak rizik od razvoja SŽ bolesti i ŠBT2, već da se rizik razlikuje ovisno o inzulinskoj osjetljivosti te je najviši za one pretili osobe u kojih se razvila inzulinska rezistencija (8).

Nadalje, u osoba s MetS rizik je povezan i s postojanjem supkliničkih SŽ bolesti, primjerice promjena vidljivih na elektrokardiografiji, ultrazvuku karotida, ehokardiografiji itd. (15).

### Ostala stanja/bolesti povezani s metaboličkim sindromom

Pokazalo se također da je MetS povezan s nekim drugim bolestima koje se javljaju u pretilih osoba, posebice steatozom (masnom jetrom), hepatocelularnim i intrahepatičkim kolangiokarcinomom, kroničnom bolesti bubrega, sindromom policističnih jajnika, opstruktivnom apnejom u snu, hiperuricemijom i gihtom (8).

Neke od komponenata MetS, posebice hiperlipidemija, hipertenzija i ŠBT2, povezane su i s povećanim rizikom od gubitka kognicije i demencijom (8).

## Liječenje

Početni korak u liječenju MetS je prepoznavanje bolesnika u najranijem mogućem stadiju i osvrtačivanje bolesnika o riziku od ŠBT2 i SŽ bolesti. Najvažnija terapijska intervencija jest promjena životnih navika s naglaskom na smanjenje tjelesne mase, povećanje tjelesne aktivnosti i promjenu prehrambenih navika (16, 17).

Tek potom, ako nisu postignute ciljne vrijednosti individualnih komponenata MetS, potrebno je u terapiju uvesti lijekove s ciljem smanjenja rizika. Tablica 4. sažeto prikazuje preporuke u liječenju i terapijske ciljeve, koji se temelje na postojećim smjernicama za pojedine bolesti (3, 18).

\* **Relativni rizik** pokazuje koliko je puta vjerojatnije da će se u osobe koja je bila izložena ispitivanom čimbeniku razviti ishod (tj. bolest) u odnosu prema osobi koja nije bila izložena tom istom čimbeniku.

TABLICA 4. Ciljevi terapije i preporuke za liječenje metaboličkog sindroma (3)

Terapijski cilj	Preporuke u liječenju
<b>Rizični čimbenici vezani uz životne navike</b>	Dugoročna prevencija razvoja SŽB i prevencija (ili terapija) ŠBT2
<b>Abdominalna debljina</b> U prvoj godini smanjiti TM za 5 – 10% od početne TM, nastaviti do željene TM (ITM < 25 kg/m <sup>2</sup> ), postići/zadržati opseg struka < 94 cm (M) i < 80 cm (Ž).	Smanjenje i održavanje TM uz uravnoteženu prehranu sa smanjenim unosom kalorija, povećanje tjelesne aktivnosti i ako je moguće, uključivanje u bihevioralnu terapiju. Već i blago smanjenje TM pokazalo je znatne dobrobiti za cjelokupno zdravlje.
<b>Tjelesna neaktivnost</b> Redovita aktivnost srednjeg intenziteta; barem 30 min (poželjno ≥ 60 min), svakodnevno ili barem 5 dana u tjednu.	Kod bolesnika sa SŽB potrebna je detaljna procjena povijesti tjelesne aktivnosti i/ili test opterećenja kako bi se dale preporuke. Poticati 30 – 60 min aerobne aktivnosti srednjeg intenziteta. Za visokorizične bolesnike (npr. nedavni akutni koronarni sindrom ili revaskularizacija), preporučiti medicinske programe.
<b>Dijeta</b> Smanjiti unos zasićenih masti, trans-masti i kolesterola.	Preporuke: zasićene masti < 7% ukupnih kalorija; smanjiti <i>trans</i> -masti; kolesterol iz hrane < 200 mg/dan; ukupne masti 25 – 35% ukupnih kalorija. Većina unesenih masnoća trebaju biti nezasićene masnoće; ograničiti unos jednostavnih šećera.
<b>Metabolički rizični čimbenici</b>	<b>Kratkoročna prevencija razvoja SŽB i prevencija (ili terapija) ŠBT2</b>
<b>Aterogena dislipidemija</b> Terapijski je cilj ovisan o visini rizika*: <u>U bolesnika s vrlo visokim KV rizikom</u> LDL < 1,8 mmol/L ili smanjenje početne razine LDL-a ≥ 50% <u>U bolesnika s visokim KV rizikom</u> LDL < 2,5 mmol/L <u>U bolesnika s umjerenim KV rizikom</u> LDL-c < 3 mmol/L	Gore navedene nefarmakološke mjere za sve bolesnike, neovisno o visini rizika. Kod visokog rizika dodatno se uvodi lijek (prva linija su statini, ako nisu kontraindicirani). U bolesnika sa srednjim i niskim rizikom farmakoterapija se uvodi tek nakon što su nefarmakološke mjere bile neučinkovite. U svakom trenutku potrebno je intenzivirati nefarmakološke mjere i provjeriti pacijentovu adherenciju na propisanu terapiju te poduzimati mjere za povećanje adherencije. Ako to nije dovelo do terapijskih ciljeva, treba razmotriti kombinacije statina s drugim lijekovima s djelovanjem na razinu lipida u krvi.
<b>Povišeni krvni tlak (KT)</b> < 140/90 mmHg	Za KT ≥ 120/80 mmHg: promjena životnih navika: smanjenje TM, povećanje tjelesne aktivnosti, umjereno konzumiranje alkohola, smanjeni unos soli, veći unos svježeg voća, povrća i mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masnoća.  Za KT ≥ 140/90 mmHg: antihipertenzivna terapija – prva linija liječenja ACE-inhibitori (ili ARB) i blokatori kalcijevih kanala.
<b>Povišena glukoza</b> Kod oštećene tolerancije glukoze cilj je odgoditi progresiju u šećernu bolest. Kod bolesnika sa ŠBT2 cilj je postizanje GUP natašte ≤ 6,6 mmol/L; GUP postprandijalno ≤ 7,8 mmol/L; HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5% (tzv. „glukotrijada“).	Kod oštećene tolerancije glukoze poticati nefarmakološke mjere. Kod dijagnosticirane šećerne bolesti, uz promjene životnih navika, uvodi se i farmakoterapija (prva linija metformin). Potrebno modificirati ostale rizične čimbenike za SŽB.
<b>Protrombotsko stanje</b> Smanjiti rizične čimbenike za poremećaje koagulacijsko-fibrinolitičkog sustava.	Acetilsalicilna kiselina se preporučuje u sekundarnoj prevenciji SŽ bolesti ili u primarnoj prevenciji u osoba s vrlo visokim rizikom (18).
<b>Proupalno stanje</b>	<b>Preporuke:</b> nema specifične terapije osim promjena životnih navika.

TM – tjelesna masa; ITM – indeks tjelesne mase; SŽB – srčanožilne bolesti; MetS – metabolički sindrom; KT – krvni tlak; HgA<sub>1c</sub> – glikolizirani hemoglobin; TG – trigliceridi; KV – kardiovaskularno; GUP – glukoza u plazmi  
Preuzeto iz Šarić i sur. Farm Glas 2013;69:333–45 (3)

\*Za izračunavanje KV rizika uzimaju se u obzir točno definirani komorbiditeti (temeljeno na dokazima) ili se mogu koristiti u tu svrhu razvijeni kalkulatori ili tablice (npr. SCORE model, Framinghamski desetogodišnji rizik i sl.)

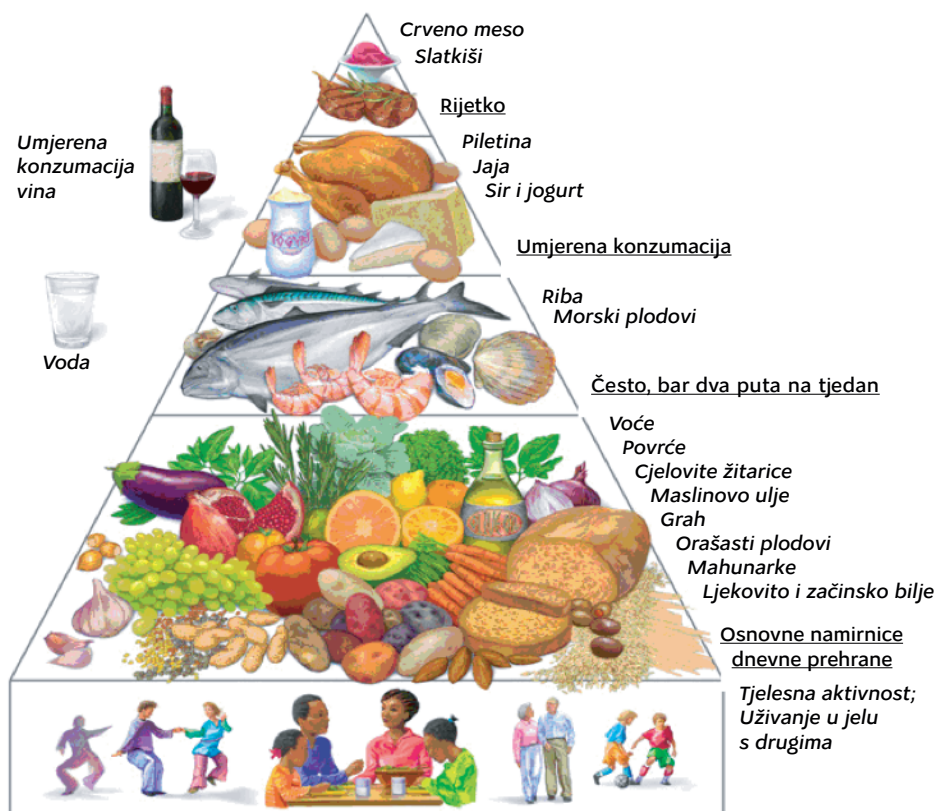
## Promjena prehrane

Među preporučenim dijetama, posebice onima koje se temelje na dokazima o povoljnom učinku u bolesnika s MetS, nalaze se one koje imaju nizak sadržaj zasićenih masnih kiselina, trans-masti, kolesterola, soli i jednostavnih šećera (19, 20), a koje obiluju voćem, povrćem i cjelovitim žitaricama (20). U takvim dijetama izbjegava se visok sadržaj ugljikohidrata, s obzirom na to da oni mogu pogoršati dislipidemiju prisutnu u MetS, a preporučuje se da unos masti bude između 25 i 35% dnevnih energijskih potreba. Razlog tomu je bojazan da se ciljna tjelesna masa teško može postići i održati uz visok unos masnoća te mogućnost porasta LDL-kolesterola zbog previsokog unosa zasićenih masti. S druge pak strane, nizak unos masti (< 25% dnevnih potreba za energijom) može dovesti do porasta triglicerida i smanjenja HDL-kolesterola (21) te time opet pogoršati aterogenu dislipidemiju. Iz tog razloga postoje i pomalo prieporne preporuke za dijetu s nešto višim unosom masti, tj. između 30 i 35% dnevnih energijskih potreba (20). Budući da većina osoba s MetS ima i prekomjernu tjelesnu masu, glavni cilj primijenjene dijetu jest smanjenje tjelesne mase uz restrikciju kalorija i poboljšanje inzulinske osjetljivosti. Dijeta koja je postala popularna među stručnjacima i koju je znanstvena zajednica obilno izučavala posljednjih nekoliko desetljeća, a zadovoljava gore navedene ciljeve među ostalima je **mediteranska dijeta**. Danas je sastav mediteranske prehrane vrlo precizno određen, a slikovito je prikazan piramidom (slika 1.).

Odlikuje se dnevnom konzumacijom cjelovitih žitarica i povrća (2 – 3 porcije/dan), voća (4 – 6 porcija/dan), maslinova ulja kao glavnog oblika masnoće, nemasnih ili niskomasnih mliječnih proizvoda; tjednom konzumacijom krumpira (4 – 5 porcija/tjedan), ribe (4 – 5 porcija/tjedan), maslina, mahunarki i orašastih plodova (> 4 porcije/tjedan), rjeđe konzumacije piletine (1 – 3 porcije/tjedan), jaja i slatkiša (1 – 3 porcije/tjedan); mjesečnom konzumacijom crvenog mesa i mesnih proizvoda (4 – 5 porcija/mjesec). Također je karakteristična umjerena konzumacija alkohola, pretežno vina (1 – 2 čaše na dan uz jelo) i visok omjer mononezasićenih i zasićenih masnih kiselina (5, 22, 23). Iako je konzumacija mlijeka umjerena, konzumacija sira i jogurta relativno je visoka. Feta sir se redovito dodaje salatama i povrtnim kuhanim jelima (23). Ukupan udio masti u ovakvoj prehrani čini 25 do 35% ukupnih kalorija (katkada i do 40%) (24, 25), od čega na zasićene masnoće otpada tek 8% kalorija (26). Danas dostupne metaanalize opservacijskih i randomiziranih studija upućuju na dobrobiti mediteranske prehrane u pretilih bolesnika i bolesnika s MetS (27, 28).

Metaanaliza 50 epidemioloških i kliničkih studija koje su sveukupno uključile 534.906 ispitanika pokazala je bitno smanjenje rizika od MetS u ispitanika koji su se pridržavali mediteranske dijetu (28). Druga je pak metaanaliza, koja je uključila 12 kohortnih studija s ukupno 1.574.299 ispitanika praćenih u razdoblju od 3 do 18 godina, pokazala da je veće pridržavanje mediteranske dijetu povezano sa smanjenom ukupnom smrtnošću, smrt-

SLIKA 1. Piramida mediteranskog načina prehrane



nošću od SŽ bolesti i, dodatno, pojave i smrtnosti od zloćudnih bolesti te pojave Alzheimerove i Parkinsonove bolesti (29, 30). Ova zapažanja potvrđena su i u velikim randomiziranim studijama kao što su PREDIMED i studija Lyon Heart (31, 32). Uz mediteransku dijetu važno mjesto među dijetama s povoljnim djelovanjem na komponente MetS našle su također dijeta DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i dijeta nisko-glikemijskog indeksa. **Model prehrane DASH** prvobitno je namijenjen osobama koje pate od visokoga krvnog tlaka pa je stoga našao primjenu i među osobama s MetS. Prehrambene preporuke dijete DASH odnose se na smanjen unos masnoća, posebno zasićenih masnih kiselina, izbacivanjem masnog mesa i masnih proizvoda iz jelovnika. Kao izvor proteina u prehrani preporučuju se perad, riba, plodovi mora (plodove mora ipak treba ograničiti zbog visoke količine kolesterola), nemasni sirevi, jaja (bjelanjak, jer je žumanjak bogat kolesterolom) i mahunarke, posebno soja i proizvodi od nje. Dnevna preporuka za voće i povrće je 8 do 10 porcija, dok je za žitarice 7 do 8 porcija (cjelovite žitarice imaju prednost pred rafiniranima). Budući da se dijeta odnosi na osobe s visokim krvnim tlakom, posebno je važna preporuka za smanjen unos soli koju bi trebalo ograničiti na 2,5 – 5 grama na dan te pritom obratiti pozornost na sol sadržanu u svim konzumiranim namirnicama (primjerice kruh) te gotovim jelima (primjerice juhe iz vrećice, konzervirana hrana itd.). Istraživanja su pokazala da je dijeta DASH poboljšala koncentracije triglicerida, dijastoličkoga krvnog tlaka i glukoze natašte (33). Dijeta koja se zasniva na unosu namirnica koje imaju **nizak glikemijski indeks** preporučuje jelovnik koji sadržava nemasno meso (piletina, puretina), ribu, integralne žitarice (integralna riža, kruh i tjestenina), mlijeko i mliječne proizvode te voće i povrće. Glikemijski je indeks mjera koja označava brzinu povišenja glukoze nakon konzumiranja određene namirnice. Svaka namirnica ima svoj glikemijski indeks i namirnice s visokim indeksom smatraju se nepoželjnim, dok su one s niskim glikemijskim indeksom poželjne zbog svojeg utjecaja na glikemiju i dislipidemiju (34) te su time pogodne za osobe s MetS. Glikemijski indeks ovisi o nekoliko čimbenika od kojih su najvažniji: sadržaj vlakana i mineralnih tvari (smanjuje se kako namirnica sadržava više vlakana i mineralnih tvari) te termička obrada namirnica. Sirova mrkva primjerice ima glikemijski indeks 20, a kuhanjem se on zbog procesa pretvorbe škroba u želatinu povećava na 50. Glikemijski indeks tjestenine ovisi o duljini kuhanja; tako će al dente kuhana tjestenina (5 do 6 minuta kuhanja) imati niži glikemijski indeks od dulje kuhane tjestenine (15 do 20 minuta).

## Tjelesna aktivnost

Tjelovježba se smatra važnom intervencijom u liječenju MetS (35), a recentne smjernice preporučuju pacijentima redovitu tjelesnu aktivnost srednjeg intenziteta: barem 30 min neprekidno (poželjno  $\geq 60$  min), 5 dana u tjednu (poželjno svakodnevno) (20). Povećanje tjelesne aktivnosti iznad te preporuke

ima dodatni pozitivan učinak (36). Što se tiče vrste aktivnosti, preporučuje se aerobna aktivnost. U svojem istraživanju Bateman i suradnici zaključili su da je aerobna aktivnost bila najučinkovitija u smanjenju rizika od SŽ i metaboličkih bolesti (37). Mnogo je dokaza u prilog povoljnom učinku tjelovježbe na komponente MetS. Avenell i suradnici pokazali su da je uključivanje tjelesne aktivnosti u programe mršavljenja dovelo do većega gubitka tjelesne mase te do boljih vrijednosti HDL-a, triglicerida i arterijskog tlaka (38). U Cochraneovu sustavnom pregledu pokazalo se da je uključivanje tjelesne aktivnosti dovelo do poboljšanja lipida u krvi, arterijskog tlaka i glukoze u plazmi; tjelesna aktivnost rezultirala je sniženjem dijastoličkoga arterijskog tlaka od 2 mmHg, triglicerida od 0,2 mmol/L i glukoze natašte od 0,2 mmol/L (39). Važno je naglasiti da primarni cilj redovite tjelesne aktivnosti nije samo smanjenje tjelesne mase, već da tjelesna aktivnost kao dodatna mjera uz dijetu omogućava zdravo mršavljenje.

## Terapija lijekovima

Bolesti koje proizlaze iz definicije MetS liječe se farmakološki (antihipertenzivima, antidijabeticima, hipolipemicima, lijekovima za liječenje pretilosti i dr.) ako promjena životnih navika nije bila dostatna (17). Ne postoje zasebne smjernice za liječenje MetS, već terapijski ciljevi i preporuke za liječenje proizlaze iz smjernica za svaku pojedinu bolest koja je komponenta MetS. S obzirom na širinu područja i opsežnost sadržaja, u daljnjem tekstu sažeto su opisane terapijske mogućnosti.

### Farmakoterapija pretilosti

Farmakoterapija je indicirana u pretilih bolesnika čiji je ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, ali i kod bolesnika s povećanom tjelesnom masom (ITM  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>) koja je praćena komorbiditetima (40). Farmakoterapija se propisuje i bolesnicima kod kojih nefarmakološke mjere nisu pokazale zadovoljavajuće rezultate, odnosno ako nije postignuto smanjenje tjelesne mase za najmanje 5% u razdoblju od tri mjeseca ili 10% u razdoblju od šest mjeseci. Uzimanje lijekova za smanjenje tjelesne mase treba započeti odmah u bolesnika čiji je ITM  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, u onih sa smanjenom pokretljivošću te u bolesnika kod kojih su prethodne nefarmakološke mjere bile neuspješne. U usporedbi s dostupnom terapijom u liječenju kroničnih bolesti poput hipertenzije i hiperlipidemije, terapijske mogućnosti u liječenju pretilosti nisu dosegle takav uspjeh. U Republici Hrvatskoj je od lijekova danas registriran samo periferno djelujući anoreksik orlistat (41), dok je registracija za sibutramin u Europskoj uniji suspendirana, a temeljeno na izvještaju Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA) i velike kliničke studije SCOUT (engl. *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*) (42). Najnovije američke smjernice o farmakološkom pristupu liječenju pretilosti Endokrinološkog društva također navode važnost prepoznavanja lijekova koji mogu dovesti do povećanja tjelesne mase te daju preporuke za njihove zamjene. U bolesnika sa ŠBT2 koji zahtije-



vaju terapiju inzulinom preporučuje se u terapiju uključiti metformin ili agoniste GLP-1 kako bi se barem djelomično poništio učinak inzulina na povećanje tjelesne mase. Neki drugi lijekovi na koje treba obratiti pozornost zbog njihova nepovoljnog djelovanja na tjelesnu masu jesu: antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, kortikosteroidi, antihistaminici s jačim sedacijskim djelovanjem (40).

### Farmakoterapija aterogene dislipidemije

Iako LDL-kolesterol nije zastupljen u kriterijima za MetS, on je ipak primarni cilj terapije za dislipidemiju. Naime, aterogena dislipidemija, koja obuhvaća povišene vrijednosti triglicerida, snižene vrijednosti HDL-kolesterola i postojanje malih gustih čestica LDL-kolesterola (43), a karakteristika je osoba s MetS, prema smjernicama ATP III postaje meta terapije tek nakon što je postignuta ciljna vrijednost LDL-kolesterola. Ciljna vrijednost LDL-a pak ovisi o visini rizika od SŽ bolesti, a pokazalo se da su povišene vrijednosti LDL-kolesterola u osoba s MetS vrlo visok rizik. Stoga su statini koji djeluju ponajprije na sniženje razine LDL-kolesterola glavna terapija u većine bolesnika. Studija 4S koja je uključivala bolesnike s povišenom koncentracijom LDL-kolesterola i prisutnom koronarnom bolesti pokazala je da su osobe koje su imale karakteristike MetS (oni s najnižim HDL-vrijednostima i najvišim trigliceridima u krvi) ujedno imale najveći rizik od znatnoga koronarnog događaja, kao i najveću dobit od terapije statinima (44, 45).

Kao dodatna terapija u osoba s MetS u svrhu snižavanja razine triglicerida i povišenja koncentracije HDL-kolesterola rabe se fibrati i nikotinska kiselina (niacin, vitamin B3) (46). Dostupne studije o učinku fibrata upućuju na oprečne rezultate; postoje dokazi o smanjenju rizika od SŽ bolesti u osoba s MetS i ŠBT2 koje su bili na terapiji fibratima (47 – 49), ali isto tako i dokazi koji upućuju na nedostatak učinka na mjerene ishode (50). Studija FIELD pokazala je da fenofibrat ne utječe na mortalitet od SŽ bolesti, ali može smanjiti rizik od nefatalnog infarkta miokrada (50). Studije Helsinki Heart Study i VA-HIT upućuju pak na mogućnost da gemfibrozil smanjuje mortalitet od SŽB (51, 52). Budući da se fibrati najčešće rabe u kombinaciji sa statinima (zbog primarnog cilja snižavanja LDL-kolesterola), vrlo je važno imati na umu da potencijalna interakcija između fibrata i statina povećava rizik od miopatije. Više je dokaza o povećanom riziku od miopatije ako se rabi kombinacija statina s gemfibrozilom, zbog čega se preporučuje izbjegavati tu kombinaciju. Mehanizam interakcije gemfibrozila sa statinima je poznat; gemfibrozil ometa glukuronidaciju statina i time smanjuje njihovo izlučivanje bubregom. Međutim, postoje izvješća o podjednakom riziku u slučaju uporabe statina s fenofibratom (53) pa je potrebno takve pacijente pojačano pratiti i upozoriti na znakove miopatije, poput osjetljivosti i boli u mišićima i mišićne slabosti. Osim rizika od spomenutih kombinacija hipolipemika treba imati na umu i nalaze studije ACCORD koji nisu opravdali uporabu kombinacija simvastatina s fenofibratom.

Naime, učinak kombinacije tih lijekova na mortalitet i morbiditet od SŽ bolesti nije bio veći od učinka samog simvastatina (54). Što se pak tiče nikotinske kiseline, dvije velike randomizirane studije: studija AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides*) i studija HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*), koje su uključile 3500 i 25.000 ispitanika, nisu pokazale dobit kombinacije nikotinske kiseline i statina u smanjenju fatalnog i nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara i hospitalizacije (55, 56). Jedino je studija HATS na uzorku od 150 bolesnika dokazala smanjenje broja kardiovaskularnih događaja uz kombinaciju statina i niacina (57). Također, treba imati na umu da je u osoba s MetS koje su na terapiji nikotinskom kiselinom, potreban poseban oprez zbog mogućeg pogoršanja hiperglikemije (58). Rizik od hiperglikemije uzrokovane niacinom manji je uz niže doze niacina. Prema dostupnim dokazima, ne preporučuje se rutinsko uključivanje niacina u terapiju bolesnika, posebno ne u bolesnika sa ŠBT2 ili s povećanim rizikom od nje (56, 59). U svrhu sniženja razine triglicerida moguće je primijeniti i omega-3-masne kiseline. Metaanaliza 47 randomiziranih kontroliranih studija koja je uključila 16.511 ispitanika dokazala je kliničko sniženje razine triglicerida od  $-0,34$  mmol/L (95%-tni CI =  $-0,41$  do  $-0,27$  mmol/L) u pacijenata koji su uzimali omega-3-masne kiseline (60). Studija koja je uspoređivala djelovanje omega-3-masnih kiselina i fibrata ipak je pokazala da su fibrati imali nešto jači učinak na razinu triglicerida; u toj studiji omega-3-masne kiseline snizile su trigliceride za  $0,51$  mmol/L, a fibrati za  $0,75$  mmol/L (61).

### Farmakoterapija hiperglikemije

Mogućnost prevencije šećerne bolesti terapijom lijekovima koji smanjuju inzulinsku rezistenciju u posljednje je vrijeme zaokupila dosta pažnje znanstvene i stručne javnosti. Metformin i tiazolidindioni (pioglitazon) spadaju u oralne hipoglikemike koji povećavaju osjetljivost na inzulin i time povoljno utječu na toleranciju glukoze (8). Dostupna istraživanja pokazuju da metformin (62), tiazolidindioni (63, 64) i akarboza (65) smanjuju rizik od razvoja ŠBT2 u rizičnih osoba. Međutim, nijedne trenutne smjernice ne preporučuju uporabu tih lijekova samo u svrhu prevencije šećerne bolesti, ponajprije zbog njihove isplativosti (što se pokazalo analizom troška i učinkovitosti) i nedovoljno podataka o dugoročnoj sigurnosti (20). Stoga su promjene prehrambenih navika s naglaskom na smanjenje tjelesne mase u pretilih osoba i povećanje tjelesne aktivnosti ostale primarne terapijske mjere u osoba s MetS i poremećajem tolerancije glukoze. Tek ako je dijagnosticirana ŠBT2, uključuju se lijekovi u terapiju. Metformin kao prva linija liječenja pokazuje dodatne povoljne učinke u osoba s MetS. Liječenje metforminom može dovesti do znatnog porasta razine HDL-kolesterola i sniženja razine triglicerida (66). Pioglitazon ima sličan utjecaj; nešto je slabiji učinak na LDL-kolesterol, a čak veći učinak na sniženje triglicerida i povišenje HDL-kolesterola (66).

### Farmakoterapija hipertenzije

Postojanje hipertenzije uz druge prisutne metaboličke poremećaje povećava ukupni rizik pa liječenje hipertenzije u osoba s MetS zahtijeva posebnu skrb. Smjernice ESH/ESC za liječenje hipertenzije preporučuju uvođenje farmakoterapije u bolesnika kod kojih usprkos razdoblju promjene životnih navika krvni tlak i dalje ima povišene vrijednosti ( $> 140/90$  mmHg) (67). Što se tiče osoba s MetS i visoko normalnim vrijednostima krvnog tlaka ( $> 130/85$  mmHg), nema dovoljno dokaza o djelovanju antihipertenziva na kardiovaskularne ishode liječenja pa je promjena životnih navika primarna terapijska mjera. Među lijekove prvog izbora spadaju lijekovi s učinkom na angiotenzinski sustav (ACE-inhibitori ili ARB) i blokatori kalcijevih kanala. Razlog tomu je što se MetS smatra „predijabetičkim stanjem“, a ovi antihipertenzivi mogu poboljšati, ili barem neće pogoršati, inzulinsku osjetljivost. Nasuprot tomu, beta-blokatori (s iznimkom vazodilatirajućih beta-blokatora karvedilola i nebivolola) i diuretici mogu se rabiti tek kao druga linija liječenja, i to u što nižim dozama. Pri uporabi diuretika preporučuje se uključiti lijekove koji štede kalij, jer postoje dokazi da hipokaliemija pogoršava intoleranciju glukoze (67).

### Kritički osvrt na metabolički sindrom

MetS je pobudio brojne rasprave i kritike i što se tiče definicije i samog koncepta. Posebno je dovedeno u pitanje nosi li MetS, prema trenutačnoj definiciji, jedinstvenu patofiziologiju zbog koje bi se mogao nazivati „sindromom“ i upućuje li na dodatni rizik koji je viši od onoga pojedinačnih komponenata (8). U tako nastaloj atmosferi Američka udruga za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* – ADA) i Europska udruga za istraživanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes* – EASD) objavile su 2005. godine zajednički dokument u kojem kritički sagledavaju postojanje MetS (68). Među ključnim nedostacima našlo se i nepostojanje jasne i jedinstvene definicije, tj. jednoznačnih kriterija u definicijama najvažnijih udruženja (SZO, ATP III, IDF). Problem nepostojanja jednoznačne definicije doveo je do modifikacija u klasifikaciji ispitanika s MetS upotrijebljenih u različitim studijama pa je stoga postalo teško uspoređivati njihove rezultate (8). Osim toga, nameće se potreba za uvođenjem nekih drugih komponenata u definiciju MetS, za koje je poznato da također pridonose riziku od SŽ bolesti, primjerice pokazatelja upale. Tako je predloženo još nekoliko mogućih sastavnica tog sindroma koje uključuju vaskularnu upalu, hiperkoagulabilnost, hiperuricemiju i mikroalbuminuriju (69). Nadalje, pojam MetS ne podrazumijeva jedinstveni fenotip, već se tu mogu naći različiti fenotipovi s različitim indikacijama koje zahtijevaju različite terapijske pristupe (8). Primjerice pacijent s poremećajem glukoze natašte, povećanim opsegom struka i visokom koncentracijom triglicerida u krvi bit će liječen drugačije od pacijenta s povišenim arterijskim tlakom, sniženom vrijednošću HDL-kolesterola i povišenim

trigliceridima. Dodatni je problem što MetS prema svojoj definiciji ne isključuje pacijente koji već boluju od ŠBT2 ili SŽ bolesti. Stoga se nameće pitanje ima li smisla otkrivati MetS u takvih osoba kada bi svrha identificiranja osoba s MetS trebala biti upravo otkrivanje pacijenata koji imaju povećan rizik od tih bolesti. Nadalje, SŽ rizik koji nosi MetS nije se pokazao različitim od zbroja rizika pojedinačnih komponenata. Glavni nedostatak koji kritičari MetS iznose jest činjenica da se liječenje sindroma ne razlikuje od liječenja pojedinačnih komponenata koje čine MetS. S druge pak strane, svi se slažu da je određivanje skupa rizičnih čimbenika za ŠBT2 i SŽ bolesti, koji se javljaju istodobno te čine komponente MetS, iznimno važno. Također se slažu da prisutnost već jedne komponente MetS upućuje na potrebu za procjenom ostalih varijabla koje mogu biti dodatni rizični čimbenici. Međutim, i dalje ostaje otvoreno ključno pitanje unaprjeđuje li dijagnosticiranje MetS skrb bolesnika i utječe li na tijek terapije. Usprkos mnogim kritikama svi zaključuju da je važno prepoznati i liječiti pojedine komponente MetS, što dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta od ŠBT2 i SŽ bolesti (70 – 72).

### Uloga ljekarnika

Glavne ljekarničke intervencije u osoba s MetS jesu njihovo rano prepoznavanje, tj. identificiranje osoba s povećanim rizikom, pravilno savjetovanje pacijenata o promjenama životnih navika i ako je moguće, praćenje stanja bolesnika. Ljekarnička uloga bitna je i u osvješćivanju populacije, promicanju zdravlja i prevenciji, tj. informiranju i davanju savjeta o zdravom načinu života. Ljekarnik također treba prepoznati moguće probleme vezane uz lijekove, među koje spadaju najčešće nuspojave, interakcije i kontraindikacije antihipertenziva, antidijabetika i hipolipemika ili otkrivanje indikacije za koju nedostaje medikacija. Vrlo je važno da ljekarnik prepozna lijekove koji mogu nepovoljno utjecati na tjelesnu masu u pretilih osoba te procijeni njihovu potrebu i mogućnost promjene terapije. Nadalje, vrlo je važna uloga ljekarnika u praćenju osoba s povećanim rizikom. U tu svrhu neke ljekarne nude dodatne usluge mjerenja krvnog tlaka, tjelesne mase i opsega struka, kao i usluge kontrole određenih parametara iz krvi, primjerice mjerenje glukoze, triglicerida i HDL-a s pomoću mjerača za analizu test-trakica.

Da bi mogao pravilno savjetovati, ljekarnik treba imati znanja o dijetama i ostalim preporukama za promjene životnih navika koje se temelje na znanstvenim dokazima. Ljekarnik primjerice treba točno uputiti pacijenta u odabir dijetе ovisno o potrebnoj restrikciji kalorija. Preporučuje se da se pacijentu zadane količine prikažu slikovito (npr. odrezak mesa veličine dlana, količina riže koja stane u šaku itd.) kako bi pacijenti to mogli jednostavno primijeniti u praksi. Isto tako treba imati znanja o preporučenim i zabranjenim namirnicama u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak, hiperlipidemiju ili povišenu koncentraciju glukoze u krvi.

## Prikaz slučaja bolesnika

<b>IME:</b> L. M.	<b>SPOL:</b> Ženski	<b>TEŽINA:</b> 96 kg
	<b>GODINE:</b> 42	<b>VISINA:</b> 175 cm

Pacijentica u ljekarnu donosi recepte za svoju uobičajenu terapiju: nebivolol (5 mg, 2 x 1) i ramipril + hidroklorotiazid (5/25 mg, 1 x 1). Upravo je dobila nalaze koji upućuju na nešto povišenu glukozu u krvi.

Prema izgledu procjenjujete da je pretiła. Kaže da je u drugoj trudnoći dobila više od 20 kg i od tada nije uspjela smanjiti tjelesnu masu. Pokušala je s raznim dijetama, ali nijedna nije imala dugotrajan učinak. Traži savjet „kako smanjiti šećer jer se boji da će dobiti dijabetes“.

<b>Kolesterol</b>	5,84 mmol/L	(< 5 mmol/L)
<b>Trigliceridi</b>	3,21 mmol/L	(< 1,7 mmol/L)
<b>HDL</b>	0,98 mmol/L	(> 1 mmol/L)
<b>LDL</b>	3,02 mmol/L	(< 3 mmol/L)
<b>Glukoza</b>	6,7 mmol/L	(4,4 - 6,4 mmol/L)
<b>HbA1c</b>	6,6%	(< 6,5%)
<b>CRP</b>	26 mg/L	(< 5 mg/L)

<b>Na upit saznajete</b>	<b>PREHRANA:</b> jede prženu hranu dva puta na tjedan, ne pazi na količinu, pije oko 700 mL/dan gaziranih pića (najčešće cola piće) te smatra da njezine prehrambene navike nisu tako loše kada se uspoređuje s ostalim članovima obitelji;	<b>TJELESNA AKTIVNOST:</b> nema ustaljeni režim vježbanja, ograničena je uredskim poslom (čitav dan sjedi);	<b>PUŠENJE:</b> ne puši;	<b>ALKOHOL:</b> oko 4 čaše vina na tjedan.
	U ljekarni ste joj izmjerili krvni tlak koji iznosi 150/90 mmHg.			

<b>Procjena stanja i utvrđivanje problema</b>	Izračunavanje indeksa tjelesne mase (ITM): $ITM = \text{tjelesna masa} / (\text{visina u metrima})^2 = 96 / 1,75^2 = 31,3 \text{ kg/m}^2$ ITM ove pacijentice upućuje na pretilost 1. stupnja i na vrlo vjerojatno povećan opseg struka (bilo bi poželjno izmjeriti opseg struka u ljekarni).	Bolesnica zadovoljava sve kriterije za MetS (pretilost/povišen opseg struka, povišena koncentracija glukoze u krvi, povišen sistolički i dijastolički krvni tlak usprkos terapiji antihipertenzivima, povišena razina triglicerida i snižena razina HDL-kolesterola). Već i prije postavljanja točne dijagnoze može se govoriti o osobi s povećanim rizikom od razvoja ŠBT2 i SŽ bolesti prema centralnoj pretilosti, hiperlipidemiji, hipertenziji i hiperglikemiji.
---	---	---

### PROBLEMI:

- 1) Povećan rizik od ŠBT2 i SŽ bolesti
- 2) Nije postignuta ciljna vrijednost krvnog tlaka usprkos kombinaciji antihipertenziva (beta-blokator, ACE-inhibitor i tiazidni diuretik)

### LJEKARNIČKE INTERVENCIJE:

Procijeniti bolesnikovo pridržavanje propisane terapije i ustanoviti razloge eventualnog nepridržavanja. Savjetovati bolesnika u skladu s njegovim razumijevanjem bolesti i terapije. Podučiti bolesnika o ispravnom mjerenju krvnog tlaka (detaljnije opisano u smjernicama CINDI/EuroPharm forum (71)).

U osoba s MetS antihipertenzivi prvog izbora su ACE-inhibitori (ili blokatori angiotenzinskih receptora) i blokatori kalcijevih kanala, dok se beta-blokatori i diuretici preporučuju tek u drugom koraku jer utječu na razinu glukoze (66). Nebivolol kao visoko selektivni beta-blokator s vazodilatacijskim djelovanjem ima prednost pred neselektivnim beta-blokatorima. U ovome trenutku je stoga moguće zadržati propisanu terapiju te praćenjem bolesnika ustanoviti ima li potrebe razgovarati s liječnikom o propisivanju nove antihipertenzivne terapije.

S obzirom na ciljeve kontrole MetS, u prvom koraku odlučujemo se za nefarmakološko liječenje. Pacijenticu je potrebno savjetovati o potrebi smanjenja tjelesne mase (TM) i ostalih prisutnih rizika (hipertenzija, dislipidemija, hiperglikemija) te o povećanju tjelesne aktivnosti. U tu svrhu s pacijenticom treba razgovarati o ciljevima takvih mjera i s njom dogovoriti plan:

- smanjiti TM za 5 - 10% u 6 mjeseci i nastaviti do postizanja  $ITM = 25 \text{ kg/m}^2$ , a zatim održavati postignutu TM
- smanjiti povećani unos kalorija (brojenjem kalorija/jedinica i dnevnih porcija)
- smanjiti unos kalorija sadržanih u zaslađenim napitcima; podučiti bolesnika o sadržaju šećera u gaziranim i ostalim zaslađenim pićima. Pri tomu se valja koristiti jasnim i slikovitim primjerima koji se tiču pojedinog pacijenta. Npr. u 500 mL cola pića ima 53 g šećera, što odgovara količini od 10 paketića šećera za kavu
- smanjiti unos zasićenih masnih kiselina, trans-masti i kolesterola
- smanjiti unos soli (5 - 6 g/dan, što odgovara približno 2300 mg Na/dan); dati upute kako čitati specifikacije na prehrambenim artiklima o sadržaju soli i Na
- povećati unos voća, povrća, cjelovitih žitarica
- baviti se umjerenom tjelesnom aktivnošću najmanje pola sata na dan, što u kombinaciji s dijetom dovodi do dodatnog smanjenja TM.

Ovakvo savjetovanje je vremenski vrlo zahtjevno i za ljekarnika i za pacijenta, pa se preporučuje procijeniti prioritete i provesti savjetovanje tijekom više posjeta ljekarni.

### PRAĆENJE BOLESNIKA:

Pacijenticu je potrebno pratiti i ponovo procijeniti prisutne čimbenike rizika nakon dva do tri mjeseca. Parametri koje je potrebno pratiti jesu: tjelesna masa i opseg struka, arterijski tlak, koncentracije glukoze, triglicerida i HDL-a u krvi (sva se mjerenja mogu provesti u ljekarni). Ako nefarmakološke mjere nisu dovele do ciljnih rezultata, potrebno je pacijenticu uputiti liječniku radi dodatne procjene, dijagnostike i propisivanja potrebnih lijekova.

## ZAHVALE

Zahvaljujem kolegicama mag. pharm. Martini Šarić i mag. pharm. Moniki Škunca čiji su diplomski radovi pomogli pri pisanju ovog članka. Također zahvaljujem koautorima rada „Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju“ što su dopustili uporabu nekih dijelova teksta i prikaza u ovoj članku.

## LITERATURA

- Božikov V. Metabolički sindrom – povijesne napomene. *Medicus* 2004;13:5–8.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM i sur. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom – novi pristup u definiranju i liječenju. *Farm Glas* 2013;69:333–45.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F i sur. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:2059–61.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K i sur. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–313.
- Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H i sur. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Interior of Croatia: The Baranja Region. *Coll Antropol* 2008;32:659–65.
- Deka R, Smolej Narančić N, Xi H i sur. Metabolic Syndrome in the Island Population of the Eastern Adriatic Coast of Croatia. *Coll Antropol* 2008;32:85–91.
- UpToDate database. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X) 2015; Topic 1784 Version 18.0.
- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898–904.
- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–78.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812–9.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE i sur. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS i sur. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906–12.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med* 2007;167:642–8.
- Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM i sur. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 2007;56:1718–26.
- Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: Part I. *Prev Cardiol* 2008;11:155–61.
- La Londe MA, Graffagnino CL, Falko JM i sur. Effect of a Weight Management Program on the Determinants and Prevalence of Metabolic Syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:637–42.
- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G i sur. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* 2015;21:S1–87.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol

- in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR i sur. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
  21. Garg A, Bantle JP, Henry RR i sur. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994;271:1421–8.
  22. Paletas K, Athanasiadou E, Sarigianni M i sur. The protective role of the Mediterranean diet on the prevalence of metabolic syndrome in a population of Greek obese subjects. *J Am Coll Nutr* 2010;29:41–5.
  23. Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;4:7.
  24. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML i sur. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457–60.
  25. Martinez-Gonzalez MA, Estruch R. Mediterranean diet, antioxidants and cancer: the need for randomized trials. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:327–35.
  26. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A i sur. Mediterranean Diet Pyramid – A Cultural Model for Healthy Eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61Supp6:1402–6.
  27. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:1–12.
  28. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:255–63.
  29. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
  30. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:442–6.
  31. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL i sur. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–85.
  32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.
  33. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28:2823–31.
  34. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261–7.
  35. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol* 2013;3:1–58.
  36. Thompson PD, Buchner D, Pina IL i sur. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109–16.
  37. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH i sur. Comparison of Aerobic Versus Resistance Exercise Training Effects on Metabolic Syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise – STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol* 2011;108:838–44.
  38. Avenell A, Brown TJ, McGee MA i sur. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:293–316.
  39. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817.
  40. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH i sur; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342–62.
  41. Jelčić J, Baretić M, Koršić M. 4. smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. *Liječnički Vjesnik* 2010;132:269–71.
  42. Maggioni AP. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. *Phys Sportsmed* 2009;37:95–7.
  43. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22Suppl3:10–3.
  44. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ i sur. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–51.
  45. Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B i sur. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004;27:1735–40.
  46. Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:39–46.
  47. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:339–45.
  48. Rubins HB, Robins SJ, Collins D i sur. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597–604.
  49. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–7.
  50. Keech A, Simes RJ, Barter P i sur; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795

- people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
51. Frick MH, Elo O, Haapa K i sur. Helsinki Heart Study primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
  52. Rubins HB, Robins SJ, Collins D i sur. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
  53. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D i sur. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585–90.
  54. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
  55. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–67.
  56. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R i sur. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–12.
  57. Brown BG, Zhao XQ, Chait A i sur. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–92.
  58. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME i sur. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568–76.
  59. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol – time to face facts. *N Engl J Med* 2014;371:271–3.
  60. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136:4–16.
  61. Muñoz MA, Liu W, Delaney JA i sur. Comparative effectiveness of fish oil versus fenofibrate, gemfibrozil, and atorvastatin on lowering triglyceride levels among HIV-infected patients in routine clinical care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64:254–60.
  62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
  63. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK i sur. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–803.
  64. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL i sur. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150–6.
  65. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R i sur. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–7.
  66. Kokić S, Prašek M, Pavlič Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011;18Supp2:7–33.
  67. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
  68. Kahn R, Buse J, Ferrannini E i sur. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–304.
  69. Blaton VH, Korita I, Bulo A. Kako je metabolički sindrom povezan s dislipidemijom? *Biochemia Medica*. 2008;18:14–24.
  70. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006;113:2943–6.
  71. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399–404.
  72. WHO, Pharmacy-Based Hypertension Management Model: Protocol and Guidelines. A joint CINDI/EuroPharm Forum project, 2005.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, mag. pharm.  
Sveučilište u Zagrebu  
– Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Ul. Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb  
e-mail: mortner@pharma.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

31. 8. 2015. / August 31, 2015

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

15. 9. 2015. / September 15, 2015

