

## Metabolička inzulinska rezistencija i kardiovaskularni sustav

### *Metabolic Insulin Resistance and Cardiovascular System*

Mirjana Jembrek-Gostović, Inge Heim, Vladimir Jonke, Mladen Gostović,  
Dubravka Kruhek-Leontić

Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju  
10000 Zagreb, Draškovićeve 13

**Sažetak** Kardiovaskularne bolesti (KVB) uzrok su prerane smrti, i u većini razvijenih zemalja, i kod nas. One su velik uzrok onesposobljenosti za rad i u velikoj mjeri povećavaju troškove zdravstvene zaštite. Osnovna patološka promjena u podlozi KVB-a je ateroskleroza, koja se podmuklo razvija godinama. Nagla kardijalna smrt, infarkt miokarda i moždana kap samo su krajnje epizode procesa i obično se javljaju iznenada pa su često mnoge terapijske intervencije samo paliativne. Masovna pojava KVB-a čvrsto je vezana uz način života te fiziološke čimbenike rizika. Nedvojbeno je dokazano da modifikacija čimbenika rizika smanjuje morbiditet i mortalitet kod ljudi s prepoznatim ili neprepoznatim KVB-om.

Uzrok KVB-a je obično kombinacija nekoliko čimbenika rizika. Prema europskim smjernicama za prevenciju KVB-a u kliničkoj praksi (2003) koje je 2004. godine prihvatilo Hrvatsko kardiološko društvo u suradnji s drugim srodnim društvima, preporučuju se preventivne smjernice ukupnog KV rizika (sustav SCOR). Neke od kombinacija aterogenih čimbenika rizika od nastanka KVB-a povećavaju ukupni rizik više od drugih ili pojedinačnih. Tako kombinacija hiperglikemije, hipertenzije, hiperlipoproteinemije i centralni tip pretilosti, udruženi s inzulinskom rezistencijom čine metabolički sindrom (sindrom X) koji prema smjernicama ECS-a (Europsko kardiološko društvo) predstavlja osobito visoki kardiovaskularni rizik. Cilj sprečavanja morbiditeta i mortaliteta KVB-a je rana detekcija čimbenika rizika (primarna prevencija) te liječenje pojedinih čimbenika odnosno usporavanje razvoja ateroskleroze (sekundarna prevencija).

**Cljučne riječi:** kardiovaskularna bolest, ateroskleroza, metabolički sindrom, prevencija, liječenje

**Summary** Cardiovascular diseases (CVD) represent the major cause of premature death in most developed countries and in Croatia as well. They also largely contribute to a diminished work capacity and escalating healthcare costs. The basic pathology is atherosclerosis that develops insidiously over many years. Sudden cardiac death, myocardial infarction and stroke are only the final episodes in this process. As they usually occur abruptly, many therapeutic interventions are only palliative. The mass occurrence of CVD is strongly related to lifestyle and physiological risk factors. It has been unequivocally proven that the risk factor modification reduces morbidity and mortality in people with established and unestablished CVD. CVD is generally caused by a combination of several risk factors. The European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice (2003), which were accepted by the Croatian Cardiac Society and some other related societies in 2004, recommend a total CV risk estimation as a guide to preventive strategies (the SCORE system). Some combinations of atherogenic risk factors increase the total risk for the development of CVD more than other combinations or single risk factors. The combination of hyperglycaemia, hypertension, hyperlipoproteinaemia and central obesity, associated with insulin resistance, is known as the metabolic syndrome (syndrome X) that, according to the European guidelines, represents a particularly high CVD risk. The aim in the prevention of CVD morbidity and mortality is an early detection of risk factors (primary prevention) and the treatment of single risk factors along with the slowing down of atherosclerosis (secondary prevention).

**Key words:** cardiovascular diseases, atherosclerosis, metabolic syndrome, prevention, treatment

## Epidemiologija

Prema podacima SZO-a u svijetu je 2001. godine od bolesti srca i krvnih žila umrlo 16,585.000 ljudi, od toga u Europi 5 milijuna (1). U Republici Hrvatskoj je 2003. godine od bolesti cirkulacijskog sustava umrlo 27.872-je ljudi što je udio u ukupnome mortalitetu 53,01% (slika 1) (2). Prema podacima Registra akutnog infarkta miokarda za Grad Zagreb infarkt preživi nešto više od 50% oboljelih (slika 2) (3). Šećerna bolest, i to poglavito šećerna bolest tipa 2, izolirano, bitan je čimbenik rizika od razvoja koronarne bolesti. Prema podacima Registra AIM oko 20% muškaraca i 30% žena s preboljelim infarktom miokarda ima dijabetes tipa 2 (slika 3) (4, 5). U razdoblju od 2000. do 2004. godine pratili smo 1609 bolesnika uključenih u program ambulantne rehabilitacije.

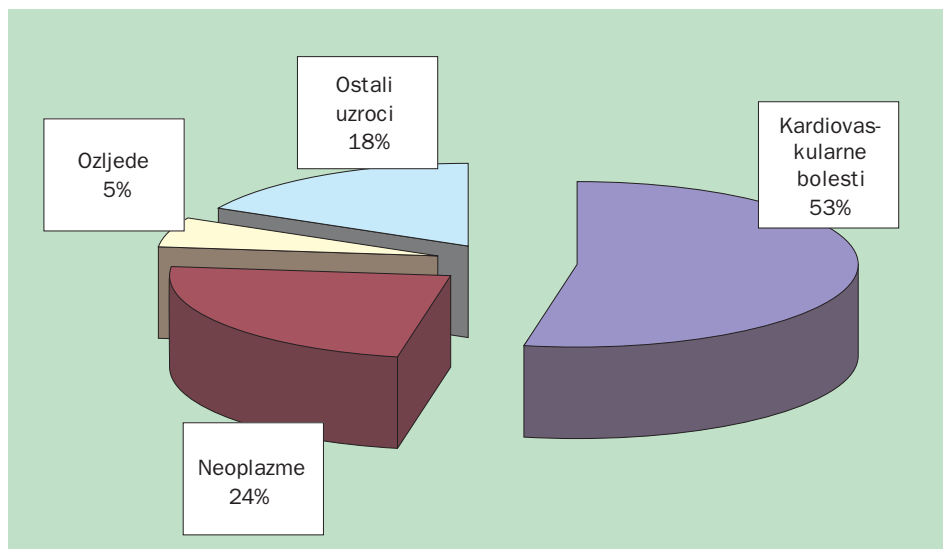
Svi uključeni bolesnici spadaju u grupu s nekompliriranom koronarnom bolešću i svi su preboljeli akutni

infarkt miokarda. 53,5% imalo je hipertenziju, 28,8% nizak HDL, 31% povišene trigliceride, 38% vrijednosti GUK-a više od 6,1 mmol/L te 21,2% ITM (indeks tjelesne mase) veći od 30 (slika 4). Oko 28% ili 453-je pacijenata ispunjavalo je kriterije za metabolički sindrom.

## Koronarna bolest srca

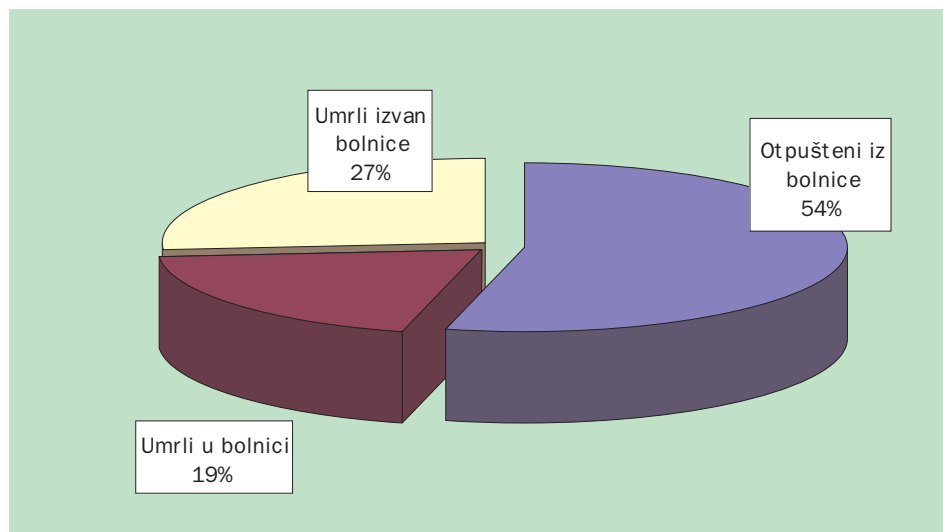
Najčešći uzrok koronarne bolesti srca je ateroskleroza koronarnih arterija. Novija istraživanja upućuju i na mogućnost da je aterosklerotski proces upalne naravi. To se osobito povezuje s debelim osobama visceralnog tipa koje imaju inzulinsku rezistenciju i osobama s dijabetesom tipa 2 (6).

Ishemija miokarda je pojam koji podrazumijeva pomanjkanje kisika zbog smanjene perfuzije. Ishemična bolest srca je stanje uzrokovano različitom



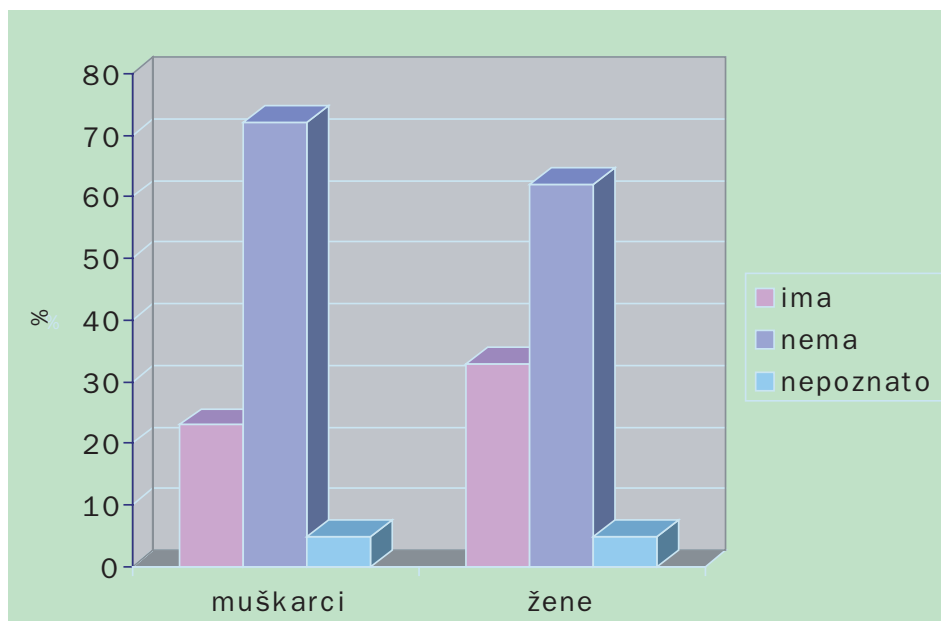
Slika 1. Uzroci smrti u Hrvatskoj godine 2003.

Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2003.



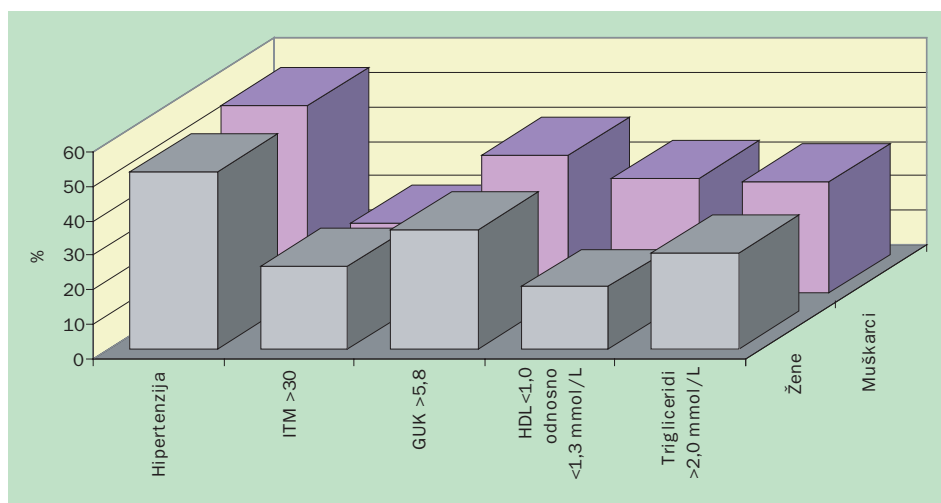
Slika 2. Ishod akutnog infarkta miokarda u zagrebačkih bolesnika od 1996. do 2002. godine.

Izvor: Registar akutnog infarkta miokarda za Grad Zagreb.



Slika 3. Šećerna bolest u koronarnih bolesnika po spolu (N=19.801).

Izvor: Registar akutnog infarkta miokarda za Grad Zagreb.



Slika 4. Čimbenici rizika u koronarnih bolesnika koji su bili uključeni u ambulantnu rehabilitaciju u razdoblju od 2000. do 2004. (N=1609).

Izvor: Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, Zagreb

etiologijom, a obilježeno je neravnotežom između potrebe za kisikom i njegova dotoka (7, 8). Složenom interakcijom čimbenika rizika dolazi do ometanja normalne funkcije krvožilnog endotela, što dovodi do stvaranja aterosklerotskih plakova, a to će uzrokovati stenozu ili opstrukciju koronarne krvne žile. Mjesto opstrukcije utjecat će na veličinu ishemije zahvaćenog područja miokarda i prema tome odrediti u kojoj će se mjeri pokazati kliničke manifestacije (7).

Pokusi su pokazali da kod suženja koronarne arterije za oko 70% nije moguć puni opseg protoka koji bi zadovoljio povećane potrebe za kisikom. Ako je lumen koronarne arterije smanjen za više od 80%, tada protok krvi može biti nedostatan već i u mirovanju (7, 8).

Bolest će se najčešće manifestirati kao stabilna ili

nestabilna angina pektorisa, akutni infarkt miokarda razne lokalizacije (akutni koronarni sindrom) uz veće ili manje komplikacije ili bez njih.

Aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama su u osoba s dijabetesom teže, difuzno rasprostranjene, često na malim koronarnim arterijama i obično nedostupne za invazivno liječenje (dilataciju) (9). Dijabetičari rijetko imaju bolest samo jedne koronarne žile, dok je incidencija bolesti dviju ili triju žila češća u odnosu na nedijabetičare (10). Često se razlikuju i simptomi i klinička slika. Teža klinička slika i teža dostupnost invazivnom liječenju, kao i česte komplikacije povezuju se s činjenicom da je kod osoba s inzulinskom rezistencijom i tipom 2 dijabetesa prisutna upalna komponenta aterosklerotskog procesa (6).

## Angina pectoris

Tipična slika anginozne boli je kod dijabetičnih bolesnika često odsutna. Klinička slika često počinje atipičnim simptomima - dispnejom kao ekvivalentom angine, nijemom ishemijom ili nijemim infarktom miokarda (11).

## Nijema ishemija miokarda

Nijema ishemija miokarda ili nijemi infarkt kod dijabetičara je posljedica autonomne denervacije, koja je uzrokovana poremećajem u komunikaciji autonomnoga živčanog sustava (12).

Poremećaji autonomnoga živčanoga sustava pridonose razvoju ishemije miokarda na više načina:

- ubrzanjem srčanog ritma u mirovanju povećava se potreba za kisikom
- povećanjem tonusa koronarnih arterija smanjuje se koronarni protok
- i smanjuje perfuzijski tlak u hipoksiji.

## Infarkt miokarda

Klinička slika infarkta miokarda u osoba s dijabetesom manje je tipična nego u osoba bez dijabetesa, često je odsutna bol, češće se događa tijekom večeri. Infarkt miokarda je dva do tri puta češći u osoba s dijabetesom nego u ostaloj populaciji. Dijabetičari imaju lošiju prognozu, posebno žene, koje imaju dva puta veću smrtnost (13). Često su zahvaćene male krvne žile, vrlo često nepogodne za dilataciju.

## Komplikacije

Komplikacije koronarne bolesti u osoba s inzulinskom rezistencijom ili dijabetesom tipa 2 češće su nego u ostaloj populaciji. Češća je nagla srčana smrt i poremećaji srčanog ritma (14). Nagla smrt zbog ishemične bolesti srca većinom nastaje zbog ventrikularne tahikardije izazvane ishemijom (15).

Uzrok učestalijim komplikacijama koronarne bolesti u osoba s metaboličkim sindromom je vjerojatno i u činjenici što se etiologija ateroskleroze koronarnih arterija u tih osoba povezuje s upalnim procesom (6).

U osoba s inzulinskom rezistencijom i dijabetesom tipa 2 češće će se razviti kardiomiopatija i kronično zatajenje srca. Zbog patohistoloških mikrovaskularnih promjena dolazi do stvaranja mikroaneurizmi. Funkcionalno dolazi do oštećenja dijastoličke funkcije lijevog ventrikula (LV). Prisutnost arterijske hipertenzije ubrzava navedene promjene, dovodi do hipertrofije, a kasnije dilatacije LV, što znatno oštećuje sistoličku funkciju LV i povećava rizik od kardijalne dekompenzacije (15, 16).

## Čimbenici rizika od koronarne bolesti

### Nepromijenjeni čimbenici rizika

1. SPOL - Muškarci imaju veći rizik od razvoja bolesti srca i krvnih žila od žena do menopauze. Nakon šezdesetih godina omjer se izjednačuje. No, prema statističkim podacima iako žene obolijevaju rjeđe, ako se razbole, imaju češće komplikacije i češće umiru (17).

2. DOB - Rizičnost od koronarne bolesti veća je kod muškaraca iznad 40 godina starosti i žena iznad 50 godina uz dva ili više čimbenika rizika.

3. NASLJEĐE - Danas se smatra da nasljednu sklonost imaju osobe čiji je otac obolio ili umro prije 55. godine života, a majka prije 65. godine života, te su braća i sestre također oboljeli od neke kardiovaskularne bolesti.

### Promjenjivi čimbenici rizika

*Metabolički sindrom - visoki rizik od kardiovaskularne bolesti*

Skup čimbenika rizika pod nazivom metabolički sindrom višestruko povećava smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) metabolički sindrom, poznat i kao sindrom inzulinske rezistencije, osim inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije uključuje i nekoliko drugih čimbenika rizika, kao što su hiperglikemija, dislipidemija, hiperkoagulabilnost, hipertenzija i visceralni tip pretilosti (18, 19). Osobe s elementima metaboličkog sindroma imaju 2-3 puta veći rizik smrti od koronarne bolesti srca (19, 20).

Dijagnoza metaboličkog sindroma postavlja se kada bolesnik ima tri ili više sljedećih čimbenika rizika (19):

1. centralni tip pretilosti  
(opseg struka > 102 cm kod muškaraca, odnosno > od 88 cm kod žena)
2. poremećena regulacija glikemije  
(GUK u plazmi natašte  $\geq$  od 6,1 mmol/L)
3. povišeni trigliceridi  
( $\geq$  1,7 mmol/L)
4. niske vrijednosti HDL - kolesterola  
(< 1,0 mmol/L u muškaraca, < 1,3 mmol/L kod žena)
5. povišene vrijednosti krvnog tlaka  
( $\geq$  130/85 mmHg).

Metabolički sindrom znači visoki rizik od nastanka KVB-a zbog ubrzanog razvoja ateroskleroze (21).

### Pretilost

Pretilost je kompleksno i ozbiljno kronično stanje u kojem su stvoreni patofiziološki uvjeti za razvoj niza teških i smrtonosnih bolesti.

Pretilost se povezuje s višim stopama mortaliteta, a uzrok smrti u uglavnom kardiovaskularne komplikacije i moždana kap (22, 23).

Prevelika težina i trbušna masnoća povezani su s mnogim štetnim anomalijama metabolizma (niskim HDL-kompleksom, visokim trigliceridima, malim i gustim LDL-ovima, hipertenzijom, intolerancijom glukoze, rezistencijom na inzulin i dijabetesom). Te anomalije metabolizma tendiraju grupiranju i formiraju metabolički sindrom (24, 25). Pretilost, poglavito centralni tip pretilosti izuzetno je važna komponenta metaboličkog sindroma. Naime tumači se da su visceralni adipociti rezistentni na inzulin i visoko metabolički aktivni te stimuliraju mnoge patofiziološke procese uključujući dislipidemiju, hipertenziju, smanjenu trombolizu uz niz drugih inflamatornih markera kao što su citokinini i C-reaktivni proteini i dr. (6).

### Dislipidemija

Danas je poznato da osim visokog ukupnog kolesterola u krvi (trebao bi biti niži od 5 mmol/L) važnu ulogu u razvoju ateroskleroze ima i poremećaj metabolizma triglicerida i HDL-kolesterola.

**LDL-kolesterol**, čije vrijednosti moraju biti manje od 3 mmol/L, snažno je povezan s aterosklerozom i koronarnom bolešću. 10%-tno povećanje kolesterola u krvi rezultira 20%-tnim povećanjem rizika od koronarne bolesti. Rizik se povećava u kombinaciji s pušenjem, niskim HDL-kolesterolom, hipertenzijom i dijabetesom, odnosno u metaboličkome sindromu.

**Trigliceridi** - normalne bi vrijednosti trebale biti ispod 2 mmol/L. Više vrijednosti povezane su s povećanim rizikom od koronarnog incidenta, poglavito kod metaboličkog sindroma (26).

**HDL-kolesterol** ima "protektivni efekt" i smanjuje rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Što je niži HDL-kolesterol, veći je rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Poželjne vrijednosti su iznad 1 mmol/L kod muškaraca i 1,3 mmol/L kod žena. HDL-kolesterol često je niži u bolesnika s povišenim vrijednostima triglicerida, pušača, pretilih i tjelesno neaktivnih ljudi.

Prema najnovijim smjernicama American Diabetes Association (ADA) ciljne su vrijednosti niže od navedenih granica, tako da LDL-kolesterol treba biti manji od 2,6; HDL-kolesterol viši od 1,15 za muškarce i 1,40 za žene, a trigliceridi manji od 1,7 mmol/L.

### Hipertenzija

Arterijska hipertenzija je glavni neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika. O težini hipertenzije i njezinoj

trajanju ovisit će rizik od KV komplikacija. Metaanaliza studija provedenih 90-ih godina na više od 47.000 hipertoničara pokazala je da sniženje sistoličkoga krvnog tlaka za 10-12 mmHg i dijastoličkoga krvnog tlaka za 5-6 mmHg smanjuje rizik od cerebrovaskularnog infarkta za 38%, a rizik od koronarne bolesti za 16% (27, 28).

Prema smjernicama ECS iz 2003. godine (26), odluka o početku liječenja povišenoga krvnog tlaka ovisi ne samo o visini krvnog tlaka nego i o ocjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika te o prisutnosti ili o odsutnosti oštećenja na ciljnim organima. Tako kod osoba sa sistoličkim krvnim tlakom 180 mmHg ili višim i/ili dijastoličkim 110 mmHg ili višim liječenje lijekovima treba započeti odmah bez obzira na ocjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika. Kod osoba koje imaju izrazit ukupni rizik od nastanka KVB-a, lijekovima treba liječiti već sistolički krvni tlak od 140 mmHg i dijastolički krvni tlak od 90 mmHg. Kod osoba s metaboličkim sindromom ili dijabetesom tipa 2 ciljne vrijednosti krvnog tlaka moraju biti ispod 130/80 mmHg (6).

### Dijabetes

Dijabetes može bitno ubrzati ateroskloze. Premda su bazične genske abnormalnosti u oba tipa humanog dijabetesa još nepoznate, zna se da genski dijabetes u ljudi dovodi do abnormalnih promjena svih stanica, što skraćuje život (29). Aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama u osoba s dijabetesom su teže, difuzno rasprostranjene, često na malim krvnim arterijama i obično nedostupne za invazivno liječenje (dilataciju) (9). Dijabetičari rijetko imaju bolest samo jedne koronarne žile, dok je incidencija bolesti dviju ili triju žila češća nego kod nedijabetičara (10).

### Tjelesna neaktivnost

Tjelesna neaktivnost važan je čimbenik rizika na koji povoljno mogu utjecati liječnik pravilnim savjetovanjem i bolesnik provođenjem redovite primjerene tjelesne aktivnosti. Glavni nepovoljni, katkada i pogubni učinci tjelesne neaktivnosti su smanjenje fizičkoga radnog kapaciteta, propadanje skeletnih mišića, demineralizacija kostiju, povećanje srčane frekvencije u mirovanju i njezino pretjerano povećanje u opterećenju, hipovolemija, povećanje viskoznosti i koagulabilnosti krvi, gubitak položajnih vazomotornih refleksa, smanjenje ventilacijske plućne funkcije, negativna bilanca dušika i bjelancevina, anksioznost i depresija (30).

Pozitivni učinci redovitog fizičkog treninga jesu:

- povećanje perfuzije skeletnih mišića i srčanog mišića povećanjem gustoće kapilara i vazodilatacijom;
- povećano i učinkovitije iskorištavanje kisika povećanjem količine oksidativnih enzima, koncentracije mioglobina te povećanjem broja i veličine mitohondrija;

- smanjena proizvodnja laktata, tj. povoljniji odnos aerobnog (pretežno iskorištavanje masti) i anaerobnog (pretežno iskorištavanje šećera) metabolizma;
- smanjenje kateholaminskog odgovora koje rezultira smanjenjem srčane frekvencije i arterijskog tlaka u mirovanju i opterećenju;
- povećanje ventilacijskog anaerobnog praga;
- povećanje funkcijskog kapaciteta (izdržljivosti i snage);
- olakšanje regulacije tjelesne težine;
- smanjenje razine inzulina i poboljšanje tolerancije glukoze u osoba s tim poremećajem;
- povišenje razine HDL-kolesterola i sniženje razine triglicerida u serumu;
- smanjenje viskoznosti i koagulabilnosti krvi;
- održavanje prirodnih položajnih vazomotornih refleksa;
- bolja mineralizacija kostiju;
- smanjenje anksioznosti i depresivnosti;
- olakšani i ubrzani povratak svakodnevnoj aktivnosti poslije koronarnog incidenta;
- smanjenje opće i kardiovaskularne smrtnosti (u koronarnih bolesnika za 20-25%) (31, 32);
- poboljšanje kvalitete življenja.

Smatra se da tjelesna neaktivnost dvostruko povećava rizik od nastanka koronarne bolesti.

Osobe s razvijenim metaboličkim sindromom već zbog svoje pretilosti i tromosti spadaju u grupu sa smanjenom fizičkom aktivnošću, što dodatno povećava već ionako visoki rizik od koronarne bolesti.

### Pušenje

Pušenje je jedan od najučinkovitijih načina za upropaštavanje vlastitog zdravlja i prerano starenje. Ujedno, ono je praktički jedini rizični čimbenik za koji smo sami odgovorni, ne počiva u bitnoj mjeri na nasljednim osobinama ni vanjskim okolnostima. Osim izazivanja koronarne i drugih arterijskih okluzivnih bolesti (rizik je najmanje dvostruk u odnosu na nepušače), izraziti je etiološki čimbenik u nastanku raka dišnih organa i kronične opstruktivne plućne bolesti pa je danas shvaćeno kao najvažniji sprečivi uzrok kroničnih bolesti i prerane smrti.

Pušenje skraćuje život za prosječno 8-9 godina. U borbi protiv pušenja najvažnija je dobra motivacija koja počiva na svijesti o njegovoj štetnosti. Uspješnu borbu protiv pušenja uz ostalo ometa i korist koju država ima od prodaje duhanskih proizvoda (30).

### Stres

Akutni i kronični stres pripadaju promjenjivim rizičnim čimbenicima za nastanak i razvoj koronarne bolesti srca. Stres se obično definira kao neugodno stanje napetosti praćeno tjelesnim i psihičkim promjenama koje nastaju kao rezultat reakcije na događaje, situacije ili stanja koja osoba procjenjuje opasnim ili ugrožavajućim za svoj psihički i/ili tjelesni integritet. U stresnoj se situaciji mijenja tjelesno i psihičko funkcioniranje osobe te njezino ponašanje. Tako stres uglavnom negativno utječe na pojedinca 1. *izravno* - jer smanjuje obrambene sposobnosti organizma i kronično pobuđuje organske sustave koji sudjeluju u stresnoj reakciji, a među kojima je svakako i kardiovaskularni sustav, zatim 2. *interaktivno* - kod osobe koja već ima sklonost za određeni poremećaj ili bolest (tzv. vulnerability-stress model); 3. *nezdravstvenim ponašanjem* - jer stresna situacija povećava vjerojatnost nepoželjnog ponašanja, a smanjuje vjerojatnost bolesnikove suradljivosti te 4. *bolesnim ponašanjem* - kada se osoba u stresnoj situaciji, zbog neugodnih simptoma stresa, ponaša kao da je bolesna.

Najnovija su istraživanja (33) upozorila na moguću izravnu biološku uzročno-posljedičnu vezu između kroničnog stresa i metaboličkog sindroma. Smatraju da neuroendokrini i autonomna srčana aktivnost u stresnoj situaciji pridonose razvoju metaboličkog sindroma. Osim toga, pretpostavljaju da se ovi učinci stresa mogu smanjiti kontrolom pojedinačnih rizičnih čimbenika koji čine metabolički sindrom, npr. mršavljenjem i/ili sniženjem krvnog tlaka.

### Liječenje

Od 1988. godine objavljuvani su novi sustavni pregledi i metaanalize pojedinačnih kliničkih pokusa o uporabi profilaktičkog liječenja lijekovima, i za bolesnike s dokazanom KVB i za bolesnike s povišenim rizikom od razvoja aterosklerotske bolesti. Ovi novi dokazi iz studija za statine i ACE-inhibitore snažno ohrabruju koncepciju liječenja sveukupnog rizika u bolesnika s aterosklerotskom bolešću i (zdravih) pojedinaca s povišenim rizikom (26).

### Antitrombocitni lijekovi

Najnovija metaanaliza s antitrombocitnim lijekovima objavljena od "Antithrombotic trialists Collaboration" pružila je uvjerljive dokaze o znatnome smanjenju sveukupne smrtnosti u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris, akutnim infarktom miokarda, prolaznim ishemijskim atakama i drugim kliničkim znakovima vaskularne bolesti u bolesnika liječenih antitrombociticima (26, 34). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pokazalo se da liječenje klopidoogrelom tijekom godine dana nakon hospitalizacije smanjuje broj kardiovaskularnih smrti, infarkta miokarda i moždanog udara (26).

Do danas je samo klopido­grel u dozi od 75 mg na dan bio uspoređivan s aspirinom od 325 mg na dan u sklopu velike kliničke studije (25, 35). Rezultati pokazuju da oba lijeka podjednako sprečavaju velike vaskularne komplikacije u bolesnika s nedavno preboljelim infarkt­om miokarda ili moždanim udarom, ali klopido­grel ima manje nuspojava od aspirina, stoga ga treba smatrati alternativom aspirinu kod ljudi koji ga ne podnose, odnosno kod pacijenata nakon zahvata na koronarnim krvnim žilama.

## Beta-blokatori

Dokazano je da beta-blokatori smanjuju sveukupni mortalitet u bolesnika sa zatajenjem srca zbog koronarne bolesti. U metaanalizi beta-blokatora nakon infarkta miokarda dokazano je bitno smanjenje sveukupne smrtnosti, kardiovaskularne smrti i posebice nagle smrti, kao i nefatalnog infarkta miokarda (26, 36).

Beta-blokatori su indicirani kod svih bolesnika s KVB-om, pod uvjetom da nema kontraindikacija, u svrhu smanjenja simptoma ishemi­je miokarda, sniženja krvnog tlaka do vrijednosti ispod 140/90 mmHg, odnosno 130/80 mmHg kod bolesnika s metaboličkim sindromom ili dijabetesom, kao profilaksu nakon infarkta miokarda i radi liječenja kroničnog zatajivanja srca (26).

## ACE-inhibitori

Klinički su pokusi pokazali da liječenje ACE-inhibitorima u bolesnika sa simptomima ili znakovima zatajivanja srca, ili disfunkcije lijeve klijetke u sklopu koronarne bolesti, znatno smanjuje rizik od smrti, recidiva infarkta i progresije bolesti (26). Podaci pokazuju da se zbog renoprotektivnog djelovanja ACE-inhibitori u tipu 1 šećerne bolesti, a antagonisti angiotenzinskih receptora (Losartic®, PLIVA) u tipu 2 šećerne bolesti trebaju rabiti u sklopu kombinirane terapije (37).

## Antikoagulansi

Antikoagulacijsko liječenje nije profilaktički indicirano u svih bolesnika s koronarnom bolešću. Antikoagulansi su prikladni u liječenju samo odabranih bolesnika nakon infarkta miokarda s povišenim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, kod pacijenata s proširenim infarkt­om prednje stijenke, aneurizmom ili trombom lijeve klijetke, fibrilacijom atri­ja, paroksizmalnim tahiaritmijama te u kroničnome zatajivanju srca (26).

Povišeni krvni tlak, šećernu bolest, dislipidemije, kao i ostale pripadajuće komponente metaboličkog sindroma, medikamentima treba liječiti prema vriednim smjernicama.

## Primarna i sekundarna prevencija koronarne bolesti

Ciljevi prevencije kardiovaskularnih bolesti prema Europskim smjernicama za prevenciju bolesti srca i krvnih žila u kliničkoj praksi (26) jesu smanjiti incidenciju prvog i opetovanih akutnih zbijanja koronarne srčane bolesti, moždanog udara i perifernih arterijskih bolesti. Težište je na prevenciji invaliditeta i rane smrti. U tu svrhu preporuča se promjena načina života:

- kontrola tjelesne težine (ITM ispod 25)
- redovita tjelesna aktivnost (30-45 minuta 4-5 puta na tjedan)
- smanjen unos soli
- smanjenje unosa hrane bogate kolesterolom, šećerima i mastima
- prestanak pušenja.

## Prevencija koronarne bolesti u osoba s metaboličkim sindromom

Visok rizik od razvoja koronarne bolesti u osoba s metaboličkim sindromom proizlazi iz specifičnog udruživanja rizičnih čimbenika. Definicija metaboličkog sindroma NCEP-a (17) razvijena je za potrebe kliničke prakse i može se primijeniti za otkrivanje ljudi s konstelacijom rizičnih čimbenika. Budući da metabolički sindrom povisuje rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i KVB-a, otkrivanje ovog sindroma je posebno važno za nedijabetičnu populaciju.

Budući da način življenja snažno utječe na sve sastavnice metaboličkog sindroma, glavni naglasak u pristupu treba usmjeriti na uklanjanje i/ili liječenje svih čimbenika, od nadzora nad životnim navikama do liječenja povišenoga krvnog tlaka i dislipidemije odnosno dijabetesa. Iskustva iz kliničkih pokusa pokazala su da su u ovoj vrsti dislipidemija (visoki trigliceridi, niski HDL) vrlo učinkoviti i statini i fibrati u smanjivanju rizika od koronarne bolesti.

## Zaključak

Osobe s metaboličkim sindromom, zbog agregacije i međusobne amplifikacije pojedinačnih rizičnih čimbenika imaju visok rizik od razvoja kardiovaskularne bolesti. Potrebno je prepoznati i pravodobno dijagnosticirati sve elementne metaboličkog sindroma, liječiti i preventivno djelovati na svaku komponentu s ciljem prevencije invaliditeta i rane smrti. Način

života, životne navike i značajke okoline znatno utječu na sve komponente metaboličkog sindroma. Stoga težište preventivnih mjera mora biti usmjereno na promjene načina života u smislu povećanja tjelesne aktivnosti, smanjenja prekomjerne tjelesne težine, prestanka pušenja, odgovarajućeg suočavanja sa stresnim situacijama. Povišeni krvni tlak, dislipidemija

i dijabetes moraju se liječiti kako to preporučuju vrijedeće smjernice. Posebnu pozornost treba posvetiti liječenju dislipidemije i pretilosti. Budući da metabolički sindrom povisuje rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i KVB-a, otkrivanje ovog sindroma u nedijabetičnoj populaciji od izuzetne je važnosti.

## Literatura

1. Cardiovascular Disease Programme. Integrated Management of Cardiovascular Risk. Report of a WHO Meeting, Geneva 9-12 July 2002. World Health Organization, Noncommunicable Diseases and Mental Health, Geneva 2202: 35.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2003. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2004: 39.
3. HEIM I, JEMBREK-GOSTOVIĆ M. 20 godina Registra akutnog infarkta miokarda za grad Zagreb. Knjiga sažetaka Trećeg hrvatskog kongresa o aterosklerozi, Šibenik, 2001: 40.
4. HEIM I, JONKE V, JEMBREK-GOSTOVIĆ M. Myocardial Infarction case fatality in the capital of Croatia, 1979 to 1998. U: Abstract Book, 8th Alpe Adria Cardiology Meeting, Portorož, Slovenia, 2000: 9.
5. HEIM I, JEMBREK-GOSTOVIĆ M. Myocardial Infarction Morbidity and Mortality in Zagreb with Regard to Risk Factors. U: Abstract Book, The first Croatian Diabetology Congress, Dubrovnik 1997: 99.
6. ROSENSON RS. New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Current Problems in Cardiology (CPC) Online* 2005; 30(5): 1-30.
7. SELWYN AP, BRAUNWALD E. Ishemična bolest srca. U: Harisson i sur. Principi interne medicine. Placebo, Split 1997: 940-6.
8. BRAUNWALD E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-14.
9. PAJUENEN O, TASKINEN MR, NIEMINEN MS, SYVANNE M. Angiography severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080-5.
10. STEIN B, WEINTRAUB W, KING S. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
11. NIAKAN E, HARATI Y, ROLAK L i sur. Silent myocardial infarction and diabetes cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2229-90.
12. WATKINS PJ, MACKAY JD. Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 304-7.
13. HERLITZ J, MALMBERG K, KARLSON BW, RYDEN L, HJALRMANSON A. Mortality and morbidity during a five-year follow up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1998; 224: 31-8.
14. STEVENS MJ, RAFFEL DM, ALLMAN KC i sur. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implication on enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998; 9: 961-8.
15. FISHER BM, GILLEN G, LINDOP GBM, DARGIE HJ, FRIER BM. Cardiac function and coronary arteriography in asymptomatic type-1 (insulin-dependent) diabetic patients: evidence for a specific diabetic heart disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-12.
16. GALDERISI M, ANDERSON KM, WILSON PWF, LEVY D. Echocardiographic evidence of a distinct diabetic cardiomyopathy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.
17. HEIM I, JEMBREK-GOSTOVIĆ M. Myocardial Infarction in Women - Gender Differences. *Acta Clin Croat* 2001; 40 (Suppl 1): 109.
18. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 Geneva: World Health Organization, 1999.
19. Executive Summary of the Third Report of the National Education Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
20. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J i sur. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
21. REAVEN GM. Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance on human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
22. ROSENGREN A, WEDEL H, WILHELMSSEN L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. *Eur Heart J* 1999; 20: 269-77.
23. REXRODE KM, HENNEKENS CH, WILLETT WC, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, RICH-EDWARDS JW i sur. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997; 277: 1539-45.
24. DESPRES JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33: 534-41.
25. GRUNDY SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine* 2000; 13: 155-65.



26. DE BACKER G, AMBROSIONO E, BORCH-JOHNSEN K i sur. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
27. MACMAHOM S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R i sur. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
28. COLLINS R, PETO R, MACMAHOM S, HERBERT P i sur. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II. *Lancet* 1990; 335: 827-39.
29. BIERMAN EL. Ateroskleroza i ostali oblici arterioskleroze. U: Harisson i sur. *Principi interne medicine. Placebo, Split* 1997: 965-73.
30. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J CV prevention and rehabilitation*. 2003; 10 (Suppl 1): 51-8.
31. De BACKER GG, De BACQUER D. Be physically active: the best buy in promoting heart health. *Eur Heart J*. 2005; 25: 2183-4.
32. DIAZ A, BOURASSA MG, GUERTIN MC, TARDIF JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 967-74.
33. BRUNNER EJ, HEMINGWAY H, WALKER BR i sur. Adrenocortical, Autonomic, and Inflammatory Causes of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2659-65.
34. Collaborative meta-analysis of randomized trials of anti-platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
35. CARRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
36. YUSUF S, PETO R, LEWIS J, COLLINS R, SLEIGHT P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71
37. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension: Guidelines Committee. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011-53.

# Gluformin<sup>®</sup>

metformin  
tablete 30 x 850 mg



**lijek prvog izbora za terapiju  
dijabetesa tipa 2**

**najveće mogućnosti kombiniranja s  
drugim oralnim antidijabeticima**

11-05-GL-02-NO/051-05/01-07