

Metabolički sindrom – međuodnos inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije i mikroalbuminurije

Metabolic Syndrome – Relationship between Insulin Resistance, Arterial Hypertension and Microalbuminuria

Željko Reiner, Mario Laganović

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Hiperinzulinemija i hipertenzija su sastavnice metaboličkog sindroma koje se često istodobno javljaju uz moguću gensku predispoziciju. Značajno pridonose povećanju pobola i pomora od kardiovaskularnih bolesti i nastanku bubrežnog oštećenja. Inzulinska rezistencija i debljina, osobito abdominalnog tipa, predisponirajući su čimbenici nastanka arterijske hipertenzije. Inzulinskoj rezistenciji/hiperinzulinemiji najviše pridonosi povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz uskladištenih triglicerida u masnome tkivu. Centralna pretilost smatra se stanjem trajne upalne aktivnosti niskog stupnja koje putem brojnih citokina dovodi do endotelne disfunkcije i progresije arterijske hipertenzije. Istodobno postoji i manjak protuupalnih citokina kao što je adiponektin. Inzulinska rezistencija odnosno hiperinzulinemija pridonosi nastanku hipertenzije različitim mehanizmima kao što su aktivacija simpatikusa i sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s posljedičnim zadržavanjem natrija i povećanjem volumena, endotelnom disfunkcijom i poremećenom funkcijom bubrega. Mikroalbuminurija je povezana sa svim komponentama metaboličkog sindroma te se smatra njegovim ranim biljegom. Predstavlja bubrežni signal postojanja generalizirane endotelne disfunkcije, razvika ateroskleroze i pretkazatelj je povećanog rizika od kardiovaskularne i progresivne bubrežne bolesti. Potreban je kompleksan terapijski pristup koji se temelji na procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika, a obuhvaća promjene životnih navika i liječenje kardiovaskularnih čimbenika rizika. U takvom pristupu prednost se daje ACE-inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB). Osim blokadom RAAS-a, protuaterogeni učinak ARB-a očituje se i selektivnom modulacijom PPAR γ , čija se klinička značajnost istražuje u velikim kliničkim ispitivanjima. Treba naglasiti da je za optimalnu zaštitu hipertoničara s dijabetesom ili poremećenim podnošenjem glukoze potrebna dobra kontrola arterijskog tlaka s često nižim ciljnim vrijednostima nego u općoj populaciji hipertoničara za što će gotovo uvijek biti potrebna kombinacija više komplementarnih antihipertenziva.

Ključne riječi: hipertenzija, hiperinzulinemija/inzulinska rezistencija, mikroalbuminurija, sustav renin-angiotenzin-aldosteron, ACE-inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II

Summary Hyperinsulinemia and hypertension are the components of the metabolic syndrome that frequently coexist with a possible common genetic predisposition. When grouped together, they are associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality and progressive renal disease. Visceral obesity, in particular abdominal obesity, and insulin resistance are risk factors for the development of arterial hypertension. A major contributor to the development of insulin resistance is an overabundance of circulating free fatty acids, mainly derived from adipose tissue triglyceride stores. Visceral obesity is a state of low-grade inflammation and a source of several proinflammatory cytokines responsible for endothelial dysfunction and progression of arterial hypertension. It is also a state with a relative deficiency of adiponectin. Insulin resistance/hyperinsulinemia contributes to the development of hypertension through several mechanisms: sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation, with resultant sodium retention, volume expansion, endothelial dysfunction and alteration in renal function. Microalbuminuria is associated with several components of the metabolic syndrome. It is also an early marker of this syndrome. Microalbuminuria appears to be a signal from the kidney of generalized endothelial dysfunction, atherosclerosis, increased risk of cardiovascular morbidity and mortality and progressive renal disease. Multi-target approach, based on the assessment of the overall cardiovascular risk and comprising lifestyle changes and management of metabolic risk factors, should be applied. A particular emphasis is placed on the RAAS blockade with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB). In addition to the RAAS blockade, ARBs also exert some anti-atherogenic effects through the selective modulation of PPAR γ . However, clinical trials are required to determine metabolic benefits. It should be stressed that the adequate management of hypertensive patients with diabetes or impaired glucose tolerance requires a strict blood pressure control, often with lower target blood pressure values and almost always in combination with complementary antihypertensive drugs.

Key words: hypertension, hyperinsulinemia/insulin resistance, microalbuminuria, renin-angiotensin-aldosterone system, ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers

Metabolički sindrom obuhvaća nekoliko glavnih čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti: dislipidemiju, intoleranciju glukoze i/ili inzulinsku rezistenciju i arterijsku hipertenziju (1). Ovi se poremećaji javljaju istodobno u bolesnika s ovim sindromom češće nego bi se to moglo pripisati slučaju. Udruženi s pretiilošću, i to osobito onom abdominalnom, odnosno centralnog ili androidnog tipa zbog nakupljanja visceralnog, metabolički vrlo aktivnoga masnog tkiva, važan su čimbenik rizika od razvitka kardiovaskularne bolesti i dijabetesa melitusa tipa 2 (2).

Definicija i podjela arterijske hipertenzije

Prema rezultatima epidemioloških istraživanja i intervencijskih ispitivanja jasno je da prirodna definicija arterijske hipertenzije ne postoji. Danas se zna da nema oštre granice koja dijeli normalne vrijednosti arterijskog tlaka od patoloških, a to se očituje i zadnjim europskim i američkim smjericama (3, 4). Granica je arbitrarna i zadnjih se desetljeća postupno spuštala prema sve nižim vrijednostima kako su rasle spoznaje o važnosti prisutnih oštećenja ciljnih organa i udruženosti s konkomitantnim bolestima te drugim čimbenicima rizika. Odnos arterijskog tlaka i morbiditeta i mortaliteta je kvantitativan - što je viši tlak, to osoba ima veći rizik. Prema tome, arterijskom hipertenzijom mogli bismo smatrati vrijednosti tlaka kod kojih korist od liječenja nadmašuje rizik od nedjelovanja (5). Dakako da ova definicija nije praktična pa stoga pri procjeni rizika, donošenju odluke o početku liječenja i interpretaciji rezultata praćenja bolesnika rabimo statističku definiciju arterijske hipertenzije koja je dobivena mjerenjem arterijskog tlaka na velikom uzorku pučanstva, a prema tome je i napravljena podjela hipertenzije sukladno visini izmjereneog tlaka (tablica 1) (3).

Esencijalna hipertenzija je heterogeni poremećaj čiji nastanak određuju brojni genski i vanjski čimbenici koji su različito izraženi u različitim bolesnika s

arterijskom hipertenzijom (6). U njemu se isprepleću razni metabolički (dislipidemija, inzulinska rezistencija, centralna pretilost, promjene simpatikusa i sustava renin-angiotenzin-aldosteron - RAAS) i strukturni poremećaji (poremećaj proliferacije i pregradnje stanica glatkih mišića krvnih žila, poremećaj transporta elektrolita na razini membrana stanica bubrega i krvnih žila) koji rezultiraju ubrzanom aterosklerozom i disfunkcijom ciljnih organa (7). Zato o esencijalnoj hipertenziji, koja obuhvaća 89-95% populacije hipertoničara, danas možemo govoriti kao o hipertenzivno-metaboličko-aterosklerotskom procesu.

Definicija i uzroci inzulinske rezistencije

Inzulinskom rezistencijom smatra se stanje neadekvatnog učinka inzulina na iskorištenje glukoze što ima za posljedicu postprandijalnu hiperinzulinemiju i hiperinzulinemiju natašte radi održavanja stanja euglikemije (1). Inzulinskoj rezistenciji/hiperinzulinemiji najviše pridonosi povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz uskladištenih triglicerida u masnome tkivu zbog aktivacije lipaze osjetljive na hormone te iz lipoproteina bogatih trigliceridima (8). Inzulin ima važnu ulogu u regulaciji ovih procesa jer djeluje antilipolitički u masnome tkivu, a utječe i na aktivaciju lipoprotein lipaze (9). Dakle, u stanju inzulinske rezistencije pojačana lipoliza u masnome tkivu dovodi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina i njihovih negativnih učinaka u tkivima osjetljivim na inzulin, osobito mišićima i jetri, gdje je oštećena kaskada signalnih putova i enzima koji su odgovorni za aktivnost inzulina i iskorištenje glukoze u stanicama (10). Važno je spomenuti i ulogu upalnih citokina u inzulinskoj rezistenciji. Centralna pretilost smatra se stanjem trajne upalne aktivnosti niskog stupnja, a ona je važna za razvitak endotelne disfunkcije i progresije arterijske hipertenzije. Abdominalno masno tkivo i monociti odnosno makrofazi izvor su TNF- α (tumor necrosis factor) koji stimulira interleukin 6 (IL-6), glavni regulator u stvaranju reaktanata akutne

Tablica 1. Podjela arterijske hipertenzije ovisno o visini tlaka prema smjericama ESH/ESC (Europskog društva za hipertenziju / Europskoga kardiološkog društva) iz 2003. godine (3)

Kategorija	Sistolički tlak (mmHg)	Dijastolički tlak (mmHg)
Optimalan tlak	< 120	< 80
Normalan tlak	120-129	80-84
Visoki normalan tlak	130-139	85-89
Hipertenzija		
stupanj I (blaga)	140-159	90-99
stupanj II (umjerena)	160-179	100-109
stupanj III (teška)	≥ 180	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	≤ 90

faze kao što su C-reaktivna bjelanjčevina, fibrinogen i inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) što rezultira protrombotskim stanjem (11, 12). Istodobno postoji nedostatak protuupalnih citokina kao što je primjerice adiponektin. Adiponektin se stvara samo u adipocitima, a uloga mu je u povećavanju inzulinske osjetljivosti smanjenjem aktivnosti glukoneogenetskih enzima u jetri i proizvodnje glukoze u jetri, dok u mišićnim stanicama povećava transport glukoze u stanice i oksidaciju slobodnih masnih kiselina (13, 14). Adiponektin ima protudijabetičke, protu-inflamatorne i protuaterosklerotske učinke pa je jasno da hipoadiponektinemija, koja je obilježje centralne pretilosti odnosno nakupljanja visceralnoga masnog tkiva, zajedno s povećanjem TNF- α i PAI-1, ima ključnu ulogu ne samo u nastanku metaboličkih promjena kao što je inzulinska rezistencija već i vaskularnih promjena u metaboličkome sindromu (15). Na povezanost adiponektina i arterijske hipertenzije upućuju rezultati istraživanja kojima je pokazano da su u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom koncentracije adiponektina u plazmi značajno niže nego u zdravih normotenzivnih ljudi te da postoji negativna korelacija između koncentracije adiponektina u plazmi i srednjeg, sistoličkog te dijastoličkog arterijskog tlaka (16). Uočeno je također da bi hipoadiponektinemija mogla biti neovisni biljeg predispozicije za arterijsku hipertenziju (17).

Hipertenzija, pretilost i inzulinska rezistencija

Prema podacima Framinghamskog ispitivanja oko 70% muškaraca i oko 60% žena imalo je arterijsku hipertenziju kao posljedicu pretilosti. Na svakih 5 kg porasta tjelesne težine sistolički je tlak u prosjeku bio viši za 4,5 mmHg (18). Slični su bili i rezultati The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) koji upućuju na to da postoji linearna povezanost između povećanja indeksa tjelesne mase (ITM) ili opsega struka i arterijskog tlaka. Na svakih 1,7 kg/m² povećanja ITM-a ili 4,5 cm povećanja opsega struka u muškaraca i 1,25 kg/m² odnosno 2,5 cm u žena sistolički arterijski tlak je bio viši za 1 mmHg (11). Mehanizmi kojima pretilost pridonosi hipertenziji navedeni su na tablici 2. (6).

Inzulinska rezistencija i debljina predisponirajući su

Tablica 2. Mehanizmi nastanka hipertenzije u pretilih

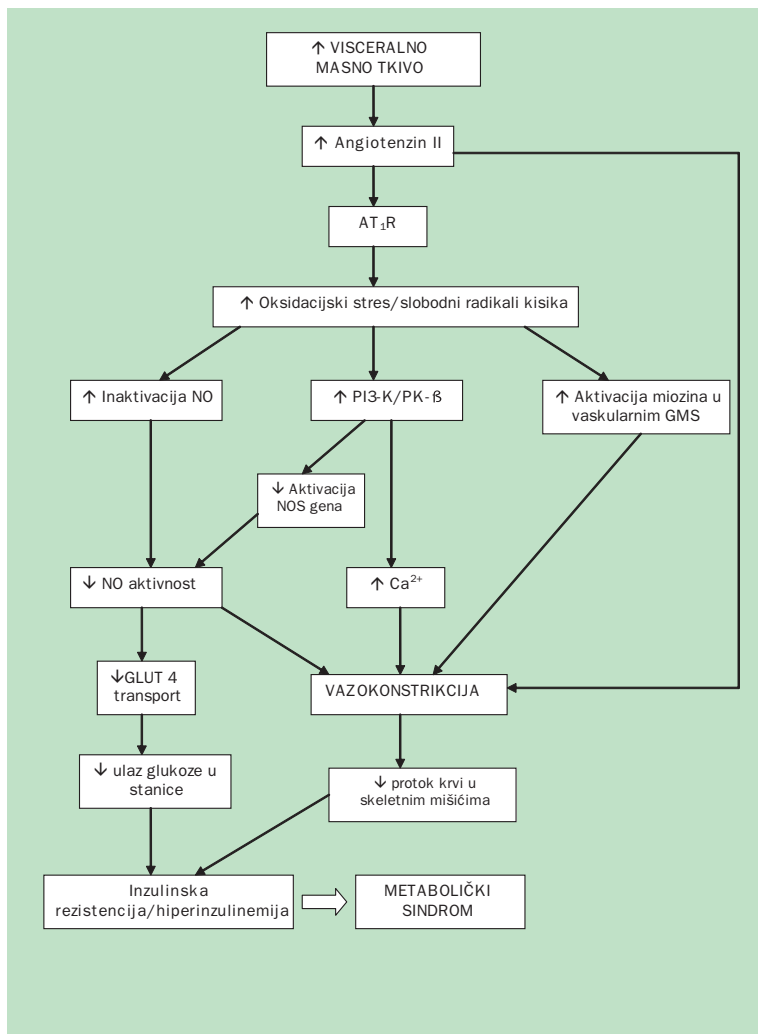
1. povećani minutni volumen
2. povećana simpatička aktivnost
3. povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava
4. inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija

čimbenici nastanka arterijske hipertenzije. Inzulinska rezistencija koja je jedna od ključnih sastavnica patofiziologije metaboličkog sindroma, postoji u gotovo svih pretilih hipertoničara i oko polovice onih koji nisu pretili (1, 19). Bolesnici s esencijalnom hipertenzijom imaju više koncentracije inzulina u krvi od normotenzivnih osoba bez obzira na ITM pri čemu postoji izravna povezanost između koncentracije inzulina i arterijskog tlaka (20). Nasuprot tomu u sekundarnoj hipertenziji nije dokazana takva korelacija (21). To upućuje na zajedničku gensku predispoziciju nastanka esencijalne hipertenzije i inzulinske rezistencije čemu u prilog govori i pojava intolerancije glukoze u normotenzivne djece roditelja s hipertenzijom (22). Mehanizmi kojima inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija pridonosi nastanku arterijske hipertenzije prikazani su na tablici 3. (21-23).

Tablica 3. Mehanizmi kojima inzulinska rezistencija/ hiperinzulinemija pridonosi nastanku arterijske hipertenzije

1. povećana renalna reapsorpcija soli i vode
2. pojačana aktivnost RAAS-a
3. promjene u transmembranskom transportu elektrolita
4. stimulacija simpatikusa
5. povećana sekrecija endotelina
6. smanjena sekrecija atrijskoga natriuretskog peptida

Potrebno je posebno istaknuti međuodnos sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i inzulinske rezistencije. Povećana koncentracija inzulina u krvi zbog inzulinske rezistencije potiče aktivaciju tkivnog RAAS-a u krvnim žilama i srcu zbog čega dođe do povećane proizvodnje angiotenzina II u tim tkivima. Angiotenzin II pak ima izrazito proaterogeno djelovanje, a ima ga i inzulina u povećanoj količini (24). Masno tkivo, osobito ono visceralnog tipa, ima lokalni RAAS i značajnije parakrine i sistemske učinke od onoga potkožnoga masnog tkiva. Angiotenzin II preko receptora za angiotenzin 1 (AT₁R) inhibira vazodilacijske učinke inzulina na krvne žile i ulazak glukoze u stanice skeletnih mišića dijelom blokirajući učinke inzulina na fosfatidilinozitol 3-kinazu i proteinkinazu β putem reaktivnih radikala kisika. To ima za posljedicu smanjeno stvaranje dušičnog oksida (NO) u endotelnim stanicama i vazokonstrikciju u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila te smanjenje transporta GLUT 4 s posljedičnim smanjenim ulaskom glukoze u stanice skeletnih mišića (25, 26). Drugi patofiziološki mehanizam koji pridonosi arterijskoj hipertenziji kao posljediци inzulinske rezistencije odnosno hiperinzulinemije jest povećana aktivnost AT₁R što potencira fiziološke učinke angiotenzina II - vazokonstrikciju i povećanje volumena (12, 26). Inhibicijski učinci angiotenzina II na učinke inzulina u metaboličkome sindromu prikazani su na slici 1.



Slika 1. Inhibicijski učinci angiotenzina II na učinke inzulina u metaboličkome sindromu

Legenda:

PI3-K/PK β = fosfatidilinozitol 3-kinaza/protein kinaza β

NO = dušični oksid

NOS = dušik oksid sintetaza

GMS = glatke mišićne stanice

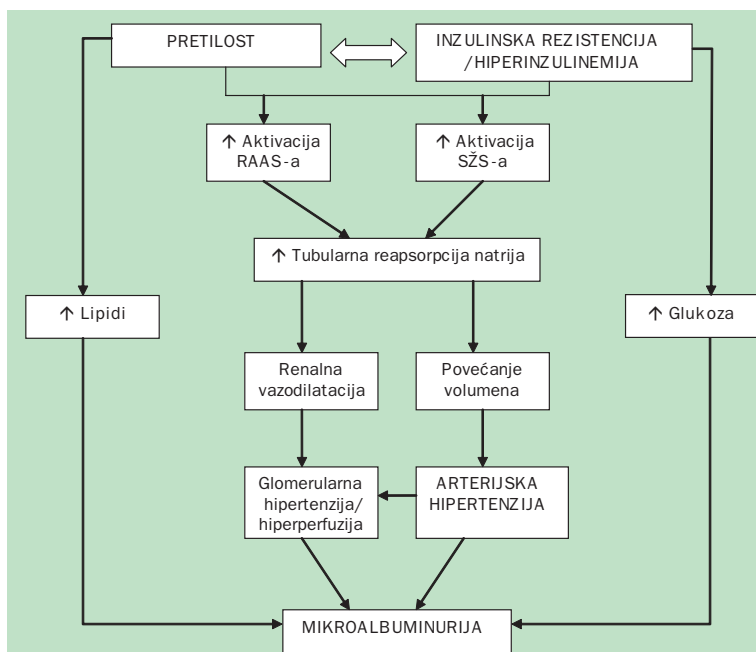
Na kraju treba napomenuti da inzulinska rezistencija može postojati i u bolesnika s normalnom tjelesnom težinom. Uzrok tomu je vjerojatno vazokonstrikcija i smanjen dotok u periferna tkiva kao posljedica gubitka vazodilatacijskog učinka inzulina i simpatičke hiperaktivnosti i/ili veća količina tzv. 2B mišićnih vlakana koja su rezistentnija na djelovanje inzulina (27, 28).

Mikroalbuminurija kao čimbenik i biljeg metaboličkog sindroma

Mikroalbuminurija (MA) označava pojavu albumina u mokraći u količini većoj od one koju izlučuje 95% zdrave populacije. Ovisno o metodi kojom se određuje, MA se definira kao izlučivanje albumina mokraćom u količini 30 – 300 mg/dan, 20 – 200 μ g/min ili se izražava kao omjer albumin/kreatinin u jednokratnom uzorku mokraće od 30 do 300 μ g albumina/mg kreatinina (29). Brojni dokazi govore u prilog povezanosti MA i

metaboličkog sindroma (30). U The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study nađena je obrnuta povezanost između inzulinske osjetljivosti i MA (31). U NHANES III nađena je povezanost MA i metaboličkog sindroma pri čemu je povezanost bila najjača između koncentracije glukoze natašte i arterijskog tlaka (30). Mehanizam nastanka hipertenzije i mikroalbuminurije u metaboličkome sindromu prikazan je na slici 2.

S obzirom na rezultate tih i drugih ispitivanja MA je uvrštena u definiciju metaboličkog sindroma prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) kao jedna od ključnih sastavnica tog sindroma (12). Kliničko značenje MA sastoji se u činjenici da je ona pretkazatelj nastanka i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (32). MA je povezana s različitim drugim sastavnicama metaboličkog sindroma: hiperinzulinemijom, arterijskom hipertenzijom, povišenim ukupnim kolesterolom, sniženim HDL-kolesterolom, povećanom količinom aterogenih malih, gustih LDL-čestica i centralnom pretilosti (33-35). U dijabetičara MA je također biljeg povećanoga kardiovaskularnog rizika i prvi znak dijabetičke nefropatije (36). Usprkos čvrstoj



Slika 2. *Mehanizam nastanka hipertenzije i pojave mikroalbuminurije u metaboličkome sindromu*

povezanosti s kardiovaskularnim bolestima točan patogenetski mehanizam nije razjašnjen. Najčešće se spominje generalizirana disfunkcija endotela, što ima za posljedicu povećanu propusnost endotela. Uz hipertenziju pojavi MA pridonosi i povišeni hidrostatski glomerularni tlak, povećana propustljivost glomerularne filtracijske membrane, strukturna oštećenja arteriola i glomerula, nedovoljna reapsorpcija albumina u tubulima te povećana količina von Willebrandova čimbenika, što rezultira protrombotskim stanjem (37-39). Smatra se da je u bolesnika s poremećenim podnošenjem glukoze ili dijabetesom važan čimbenik oštećenja koje dovodi do MA promjena ekstracelularnog matriksa potaknuta hiperglikemijom, primjerice, smanjena gustoća proteoglikana heparan sulfata. Ta promjena dovodi do povećane propusnosti za albumine u glomerulu i vjerojatno do povećanog odlaganja lipoproteina u stijenci krvne žile (40). Trenutačno je nejasno je li povećana propusnost endotela krajnja posljedica učinka različitih aterogenih čimbenika ili je ona jedan od aterogenih mehanizama koji je zajednički različitim komponentama metaboličkog sindroma (20). Ukratko, MA možemo smatrati bubrežnim signalom postojanja endotelnog poremećaja i poremećenoga vaskularnog odgovora te ranim biljegom generalizirane endotelne disfunkcije, razvitka ateroskleroze, povećanoga kardiovaskularnog rizika i progresivne bubrežne bolesti (32).

Mogućnosti liječenja

Prema preporukama American Heart Association i National Institute of Health ciljevi liječenja metaboličkog sindroma definirani su kao (41):

1. promjena životnih navika: smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne aktivnosti i protuaterogena prehrana
2. liječenje kardiovaskularnih čimbenika rizika koji traju usprkos provedenim općim mjerama.

Korist od snižavanja povišenog arterijskog tlaka za smanjenje rizika od kardiovaskularnih incidenata dokazana je u velikome broju kliničkih ispitivanja uključujući i one s dijabetesom tipa 2 (42, 43). Već je ranije naglašen utjecaj povećane tjelesne težine na porast arterijskog tlaka i mogućnost snižavanja povišenog arterijskog tlaka smanjenjem tjelesne težine (11). Tjelesna aktivnost smanjuje inzulinsku rezistenciju i poboljšava kontrolu arterijskog tlaka u hipertoničara bez dijabetesa sa sjedilačkim načinom života (44, 45). Prema Dietary Approaches to Stop Hypertension Study (DASH), bolesnici koji su jeli manje zasićenih masnoća, kolesterola i šećera, a više voća, povrća i integralnih žitarica, imali su značajno niže vrijednosti arterijskog tlaka čak i bez značajnijeg smanjenja tjelesne težine (46). Smanjenje unosa natrija dovodi do daljnjeg snižavanja arterijskog tlaka odnosno prevencije njegova porasta sa starijom životnom dobi (47).

Preporuke Europskog društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva (ESH/ESC) o započinjanju antihipertenzivnog liječenja temelje se na dva kriterija (3):

1. vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka i
2. procjeni ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

U metaboličkome sindromu kardiovaskularni rizik je velik osobito u bolesnika koji imaju kliničke znakove ateroskleroze. Europske smjernice preporučuju promptno uvođenje liječenja lijekovima u bolesnika s visokim i vrlo visokim rizikom. Antihipertenzivna terapija se također preporučuje u bolesnika s malim ili umjerenim rizikom ako nakon općih mjera ostaju povišene vrijednosti arterijskog tlaka, tj. > 140/90 mmHg (3). Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u bolesnika s metaboličkim sindromom nisu definirane. Primjerenim se čini da to budu vrijednosti < 130/85 mmHg koje ujedno predstavljaju i dijagnostički kriterij prema ATP III podjeli (48). U dijabetičara i bolesnika s bubrežnom bolešću ciljne su vrijednosti < 130/80 mmHg prema preporukama ESH/ESC (3).

Sadašnje europske smjernice ESH/ESC, kao i američke Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) ne navode optimalni izbor antihipertenzivnog lijeka u bolesnika s metaboličkim sindromom (3, 4). Više autora daje prednost ACE-inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB), osobito ako se radi o bolesnicima s dijabetesom tipa 2, zbog učinka tih lijekova na smanjenje inzulinske rezistencije za razliku od β -blokatora i tiazidskih diuretika (49). Prednost ACE-inhibitora u smanjivanju rizika od nastanka dijabetesa dokazana je u mnogim ispitivanjima. Taj se povoljni učinak pripisuje više djelovanju ACE-inhibitora nego mogućem štetnom učinku diuretika ili β -blokatora s kojima su ti lijekovi uspoređivani (50-52). Kao i ACE-inhibitori, ARB (Losartan®, PLIVA) također pokazuju povoljan učinak na metabolizam inzulina i glukoze. U ispitivanju LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) losartanom se postiglo 25%-tno smanjenje rizika od nastanka novog dijabetesa u usporedbi s atenololom (53). U ispitivanju VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) valsartanom se pak postiglo 23%-tno smanjenje rizika od nastanka novog dijabetesa u usporedbi s amlodipinom. Kako se kalcijski blokatori smatraju metabolički neutralnima, učinak valsartana može se pripisati antidijabetičkom učinku blokade angiotenzinskih receptora (54). Potencijalni protudijabetogeni učinci blokade RAAS-a prikazani su na tablici 4. (55).

Tablica 4. *Mogući protudijabetogeni mehanizmi blokade renin-angiotenzinskog sustava*

1. poboljšanje inzulinske osjetljivosti učinkom na signalne putove djelovanja inzulina
2. poboljšanje cirkulacije u tkivima
3. smanjivanje oksidacijskog stresa
4. smanjivanje aktivnosti SŽS-a
5. poticanje diferencijacije adipocita

Osim povoljnih protudijabetičkih učinaka blokade RAAS-a, opisani su učinci ARB-a na poboljšanje inzulinske osjetljivosti djelovanjem na PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma) koji nisu posredovani blokadom AT₁R-a (56). PPAR γ je nuklearni transkripcijski čimbenik koji regulira ekspresiju više gena uključenih u regulaciju metabolizma glukoze, lipida i diferencijaciju adipocita (57). Posljedično tomu, aktivacija PPAR γ ima više protuaterosklerotskih učinaka: povećava se osjetljivost na inzulin, smanjuje se količina masnih kiselina i triglicerida, smanjuje se oksidacijski stres, snižava se arterijski tlak i smanjuje proliferacija i migracija glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila (55). U skupini antagonista angiotenzinskih receptora po svojem učinku na aktivaciju PPAR γ ističe se telmisartan koji dijeli strukturnu sličnost s tiazolidindionima koji se rabe u liječenju dijabetesa tipa 2 (55). U nekoliko *in vitro* ispitivanja taj je lijek imao povoljan učinak na sastavnice metaboličkog sindroma (58, 59). Međutim tek će rezultati kliničkih ispitivanja ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) na velikom broju ispitanika dati konačan odgovor o kliničkoj važnosti selektivne modulacije PPAR γ osim učinka na RAAS (60).

Osim povoljnog učinka blokatora RAAS-a na smanjenje nastanka dijabetesa, treba spomenuti i njihov povoljan učinak na MA i smanjenje kardiovaskularnog rizika. U ispitivanju MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) pokazano je veće smanjenje MA valsartanom nego amlodipinom, a ono je bilo neovisno o sniženju i postignutim vrijednostima arterijskog tlaka (61). Prema *post-hoc* analizi ispitivanja LIFE, u hipertoničara s hipertrofijom lijeve klijetke, veće smanjenje albuminurije u bolesnika koji su dobivali losartan bilo je povezano s više povoljnih kardiovaskularnih učinaka (62).

Dva ispitivanja koja su u tijeku – DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medications) i NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) trebala bi dati odgovor o učinku ramiprila i roziglitazona odnosno valsartana i nateglinida pojedinačno ili u kombinaciji na prevenciju dijabetesa u bolesnika s poremećenim podnošenjem glukoze ili povišenom glukozom natašte (63, 64).

Sve navedeno, kao i nedavno objavljena subanaliza ispitivanja ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) u kojem je nađena veća učestalost novonastalog dijabetesa u bolesnika koji su dobivali diuretik nego u onih koji su dobivali inhibitor kalcijevih kanala i osobito onih koji su dobivali ACE-inhibitor, govori u prilog izboru blokatora RAAS-a kao lijeka izbora za početno liječenje bolesnika s metaboličkim sindromom (65). To svakako ne znači da diuretici trebaju biti

isključeni u bolesnika s metaboličkim sindromom. Diuretik u niskoj dozi će, primjerice, naći svoje mjesto u kombinaciji uz ACE-inhibitor ili ARB. Tomu ponovo govore u prilog velika ispitivanja, primjerice LIFE, u kojem je bilo značajno manje novonastalih dijabetičara u skupini bolesnika liječenih ARB-om nego među onima liječenima beta-blokatorom. Međutim, 89% bolesnika je u tom ispitivanju dobivalo zapravo kombiniranu terapiju losartanom i niskom dozom diuretika (53). Na kraju treba naglasiti da je za optimalnu zaštitu hipertoničara s dijabetesom ili poremećenim podnošenjem glukoze potreban dobar nadzor arterijskog tlaka s često nižim ciljnim vrijednostima nego u općoj populaciji hipertoničara za što će gotovo uvijek biti potrebna kombinacija više komplementarnih antihipertenziva (66).

Zaključak

Hiperinzulinemija i hipertenzija su sastavnice metaboličkog sindroma koje se često istodobno javljaju uz moguću gensku predispoziciju. Značajno pridonose povećanju pobola i pomora od kardiovaskularnih bolesti i nastanku bubrežnog oštećenja. Inzulinska rezistencija odnosno hiperinzulinemija pridonosi razvitku hipertenzije različitim mehanizmima kao što su aktivacija simpatikusa i RAAS s posljedičnim zadržavanjem natrija i povećanjem volumena, endotelna disfunkcija te poremećena funkcija bubrega. Mikroalbuminurija se smatra ne samo sastavnicom metaboličkog sindroma već i ranim biljgom ovog sindroma te istodobno generalizirane endotelne disfunkcije, ateroskleroze, povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti i progresivnih bubrežnih bolesti. S obzirom na složenost metaboličkog sindroma potreban je kompleksan terapijski pristup s osobitim naglaskom na blokadu RAAS-a i smanjenje mikroalbuminurije.

Literatura

- ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-153.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- ROSE G. Epidemiology. U: Marshal A, Barritt D, (ur.) The hypertensive patient. Kent, UK: Pitman Medical, 1980:121.
- CARRETERO OA, OPARIL S. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329-35.
- BEEVERS G, LIP GYH, O'BRIEN E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
- ECKEL RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-68.
- JENSEN MD, CARUSO M i sur. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-601.
- SAMUEL VT, LIU ZX, QU X i sur. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:2345-53.
- EL-ATAT F, ANEJA A, MCFARLANE S i sur. Obesity and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:823-54.
- MCFARLANE SI, BANERJI M, SOWERS JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-18.
- NAWROCKI AR, SCHERER PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:281-89.
- COMBS TP, BERG AH, OBICI S i sur. Endogenous glucose production is inhibited by adipose derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001;108:1875-81.
- MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, KIHARA S i sur. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
- ADAMCZAK M, WIECEK A, FUNAHASHI T i sur. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:72-5.
- IWASHIMA Y, KATSUYA T, ISHIKAWA K i sur. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43:1318-23.
- KANNEL WB, GARRISON RJ, DANNEBERG AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: The Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1154-8.
- FERANINNI E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995;9:15-7.
- EL-ATAT FA, STASS SN, MCFARLANE SI i sur. The relationship between hyperinsulinaemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2816-27.
- REAVEN GM, LITHELL H, LANDSBERG L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.

22. GRUNFELD B, BALZARETI M, ROMO M i sur. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994;23 (Suppl 1): 112-15.
23. KAPLAN NM. Primary hypertension: Pathogenesis. U: Kaplan NM, (ur.) Kaplan's clinical hypertension. Philadelphia: Lippincott, Williams i Wilkins; 2002, str. 56-135.
24. KAMIDE K, TUCK ML. Renin-angiotensin system and vasculature – focusing on insulin's action. *International Congress Series 1262*, Elsevier (Izd.: Matsuzawa Y, Kita T, Nagai R, Teramoto T.) 2004: str. 462-5.
25. FUKUDA N, SATOH C, HU WY i sur. Endogenous angiotensin II suppresses insulin signaling in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2001;19:1651-8.
26. SOWERS JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1597-602.
27. RUDERMAN N, CHISHOLM D, PI-SUNYER X i sur. The metabolically obese normal weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
28. KAPLAN NM. Primary hypertension: Pathogenesis. U: Kaplan NM, (ur.) Kaplan's clinical hypertension. Philadelphia: Lippincott, Williams i Wilkins; 2002, str 109.
29. RODICIO JL, CAMPO C, RULIOPE LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1998;54 Suppl 68:51-4.
30. PALANIAPPAN L, CARNETHON M, FORTMANN SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16:952-58.
31. MYKKANEN L, ZACCARO DJ, WAGENKNECHT Le i sur. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998;47:793-800.
32. MANGRUM A, BAKRIS GL. Predictors of renal and cardiovascular mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes: a brief overview of microalbuminuria and insulin resistance. *J Diabetes Complications* 1997;11:352-7.
33. BIANCHI S, BIGAZZI R, CAMPESE VM. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:973.
34. KUSISTO J, MYKKANEN L, PYORALA K i sur. Hyperinsulinemic microalbuminuria: A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 90:831.
35. SCAGLIONE R, GANGUZZA A, CORRAO S i sur. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal hemodynamics and function. *Int J Obes Relat Disord* 1995;19:403-9.
36. ABUAISHA B, KUMAR S, MALIK R i sur. Relationship of elevated urinary albumin excretion to components of the metabolic syndrome in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1998;39:93-9.
37. YUDKIN JS. Hyperinsulinemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996;28:433-8.
38. RUILOPE LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 2-5.
39. PEDRINELLI R, GIAMPIETRO O, CARMASSI F i sur. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344:14.
40. STEHOUWER CD, NAUTA JJ, ZELDENRUST GC i sur. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:19.
41. GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH SC Jr i sur. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551.
42. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR i sur. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
43. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
44. SOWERS JR, EPSTEIN M, FROLICH ED. Diabetes hypertension and cardiovascular disease: An update. *Hypertension* 2001;37:1053-9.
45. DENGEL DR, HAGBERG JM, PRATLEY RE i sur. Improvements in blood pressure, glucose metabolism and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese hypertensive middle aged men. *Metabolism* 1998;47:1075-82.
46. VOLLMER WM, SACKS FM, ARD i sur. for the DASH sodium trial collaborative research study group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.
47. DARWIN D. Metabolic syndrome: Time for action. *Am Fam Physician* 2004;69:2875-82
48. Carlson LA. Treatment of hypertension. U: Carlson LA, (ur.) Clinician's manual on the metabolic syndrome. London: Science Press Ltd; 2004, str. 44-6.
49. JULIUS S, MAJAHALME S, PALATINI P i sur. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:310S-316S.
50. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97
51. BROWN MJ, PALMER CR, CASTAIGNE A i sur. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
52. PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM i sur. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
53. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
54. JULIUS S, KJELDSEN SE, WEBER MA i sur. For

- the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
55. KURTZ TW, PRAVENEK M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004;22:2253-61.
 56. SCHUPP M, JANKE J, CLASEN R. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054-57.
 57. BERGER J, MOLLER DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-35.
 58. PARSHADSINGH HA, KURTZ TW. Insulin sensitizing effects of telmisartan: Implications for treating insulin resistant hypertension and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27:1015.
 59. DEROSA G, REGONESI PD, MUGELLINI A i sur. Effects of telmisartan compared with eprosartan in mildly hypertensive, type 2 diabetic patients on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile: a randomised, double blind, placebo controlled 12 months study. *Hypertens Res* 2004;27:457-64.
 60. TEO K, YUSUF S, ANDERSON C i sur. Rationale, design and baseline characteristics of 2 large, simple randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
 61. VIBERTI G, WHEELDON NM. For the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure – independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
 62. IBSEN, H, WACHTELL, K, OLSEN, MH i sur. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805.
 63. The Oxford Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. DREAM overview. www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/dream/protocol.html
 64. PRISANT LM. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2004;44:406-13.
 65. BARZILAY JI, PRESSEL S, DAVIS BR i sur. Risk and impact of incident glucose disorders in hypertensive older adults treated with an ACE inhibitor, a diuretic or a calcium channel blocker: a report from the ALLHAT trial. *Am J Hypertens* 2004;17(5 part2):1A.
 66. WEBER MA. Hypertension, the metabolic syndrome and risk of developing diabetes: Is it time to change the guidelines? *J Clin Hypertens* 2004;6(8):425-7.



STOP!
pušenju
pretilosti
povišenom krvnom tlaku
stresu



Zdravo srce za zdrav život

Posjetite Savjetovalište PLIVE i Poliklinike "Srčana" u Sigetu, Avenija V. Holjevca 22, svake srijede od 15 do 17 sati. Uz mjerenje krvnog tlaka, liječnici specijalisti za bolesti srca i krvožilnog sustava savjetuju kako ukloniti faktore rizika i zdravim životnim navikama utjecati na vlastito zdravlje.



PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Ulica grada Vukovara 49, Zagreb
www.pliva.hr
www.plivazdravlje.hr

