

ЛЕЧЕЊЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА

Ljiljana HASTREITER¹, Драган МИЦИЋ²¹Institut für Pharmakologie, Universität Erlangen-Nuremberg, Немачка;²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Метаболички синдром, као синдром савременог друштва, одликују следеће компоненте: абдоменска гојазност, дислипидемија, артеријска хипертензија, хипергликемија, хиперинсулинемија, односно резистенција на инсулин, дисфункција бубрега и микроалбуминурија. Све компоненте синдрома су познати фактори ризика за настанак кардиоваскуларних обољења. Познато је такође да је код особа с метаболичким синдромом већа предиспозиција за настанак дијабетеса. Зато лечење метаболичког синдрома представља важну окосницу у процесу превенције поменутих компликација. Фармаколошко лечење метаболичког синдрома подразумева примену неколико група лекова, у које се убрајају антихипертензивни лекови, орални антидијабетици, инсулин, статини, односно фибрати, као и лекови против гојазности.

Кључне речи: метаболички синдром; фармаколошко лечење

УВОД

Метаболички синдром представља кардиоваскуларни фактор ризика са типичном констелацијом липидних и нелипидних поремећаја, блиско повезаних с резистенцијом на инсулин [1]. Ради стандардизације дефиниције, Светска здравствена организација (СЗО) и *ATP III* [*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)*] су објавили пет критеријума за клиничку дијагнозу метаболичког синдрома [2, 3] (Табела 1). За постављање клиничке дијагнозе метаболичког синдрома, према дефиницији СЗО, неопходне су две, односно три компоненте из дефиниције *ATP III*, услед чега фокус лечења може да варира [4]. Заједничко присуство артеријске хипертензије, гојазности, дислипидемије и резистенције на инсулин захтева вишеструко медикаментно лечење, које подразумева примену антихипертензивних лекова, антилипидемика, лекова који побољшавају периферну осетљивост на инсулин (тзв. *insulin sensitizers*) и лекова против гојазности [5].

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКОВИ

Циљ лечења артеријске хипертензије је смањење инциденције оштећења циљних органа, настанка кардиоваскуларних компликација и цереброваскуларних инсульта [6]. Као што се види из табеле 1, критеријуми за дијагностиковање артеријске хипертензије према два дефиницијама су различити.

АСЕ инхибитори и AT_1 антагонисти

Повишена активност система ренин–ангиотензин–алдостерон једна је од одлика резистенције на инсулин. АСЕ инхибитори, као и антагонисти AT_1 рецептора (AT_1), поред антихипертензивног дејства, испољавају повољан метаболички ефекат и смањују оштећење циљних органа [7]. Структурно слични,

АСЕ инхибитори имају исти антихипертензивни ефекат, али су њихови ефекти на осетљивост на инсулин различити. Раније је преовладало мишљење да метаболички ефекти нису заједничка одлика читаве фармаколошке групе, већ да зависе од структуре сваког појединачног лека из исте групе [9]. Када се, међутим, анализирају резултати неколико студија, постаје јасно да хронична примена АСЕ инхибитора доводи до побољшања периферне осетљивости на

ТАБЕЛА 1. Дијагностички критеријуми Светске здравствене организације и *ATP III* за метаболички синдром код особа са нормалном толеранцијом гликозе.

TABLE 1. Dignostic criteria of World Health Organization and *ATP III* for metabolic syndrome in persons with normal glucose tolerance.

Критеријуми СЗО WHO criteria
Резистенција на инсулин Insulin resistance
Базна гликемија $\geq 6,1$ mmol/l Fasting glycemia ≥ 6.1 mmol/l
Артеријска хипертензија $\geq 160/90$ mm Hg Arterial hypertension $\geq 160/90$ mm Hg
Хипертриглицеридемија $\geq 1,7$ mmol/l или HDL-холестерол $< 0,9$ mmol/l (m) / $< 1,0$ mmol/l (ж) Hypertriglyceridemia ≥ 1.7 mmol/l or HDL-cholesterol < 0.9 (m) mmol/l / < 1.0 mmol/l (f)
BMI > 30 kg/m ² или обим струк-кук > 90 cm (m) / 85 cm (ж) BMI > 30 kg/m ² or waist-to-hip circumference > 90 cm (m) / 85 cm (f)
Албуминурија ≥ 20 μ g/минут Albuminuria ≥ 20 μ g/minute
Критеријуми <i>ATP III</i> ATP III criteria
Базна гликемија $\geq 6,1$ mmol/l Fasting glycemia ≥ 6.1 mmol/l
Артеријска хипертензија $\geq 130/85$ mm Hg Arterial hypertension $\geq 130/85$ mm Hg
Хипертриглицеридемија $\geq 1,7$ mmol/l или HDL-холестерол $< 0,9$ mmol/l (m) / $< 1,0$ mmol/l (ж) Hypertriglyceridemia ≥ 1.7 mmol/l or HDL-cholesterol < 0.9 (m) mmol/l / < 1.0 mmol/l (f)
Обим струк-кук 102 cm (m) / > 88 cm (ж) Waist-to-hip circumference 102 cm (m) / > 88 cm (f)
HDL-холестерол $< 1,0$ mmol/l (m) / $< 1,3$ mmol/l (ж) HDL-cholesterol < 1.0 mmol/l (m) / < 1.3 mmol/l (f)

BMI – индекс телесне масе; m – мушкарци; ж – жене
BMI – Body Mass Index; m- male; f – female

инсулин и да је то одлика читаве групе ACE инхибитора, а не појединачних препарата из поменуте групе [10]. Повећање индекса осетљивости на инсулин за једну јединицу доводи до смањења ризика за настанак артеријске хипертензије за 10% [8].

Резултати већине студија су недвосмислено показали улогу ACE инхибитора у превенцији кардиоваскуларних компликација код особа с метаболичким синдромом: *HOPE*, *MICRO-HOPE*, [11] *ONTARGET/TRANSCEND* [12] и *SECURE* [13]. С друге стране, студија *DIABHYCAR* [14] није показала превентивну улогу ACE инхибитора у настанку кардиоваскуларних компликација код особа оболелих од дијабетеса. Студија *ALPINE* [15] је показала да лосартан испољава позитивна метаболичка дејства, укључујући побољшање осетљивости на инсулин и дислипидемије код људи. Превенција кардиоваскуларних компликација код болесника са метаболичким синдромом и дијабетесом је потврђена за лосартан и кандесартан [16]. За сада су објављени резултати побољшања осетљивости на инсулин током примене валсартана код мачака са шећерном болешћу [17]. Ирбесартан, осим хипотензивног дејства, испољава и антиатеросклеротска дејства код особа с хипертензијом [18].

Тиазидни диуретици

Дејства тиазидних диуретика на осетљивост на инсулин су контроверзна: студија *CROSS* [19] је, на пример, показала погоршање осетљивости на инсулин током лечења хидрохлортиазидом, док је током извођења студије *ALLHAT* [20] забележено побољшање осетљивости на инсулин. Велике дозе тиазида смањују преузимање гликозе стимулисано инсулином, чиме смањују осетљивост на инсулин и повећавају концентрацију атеросклеротске липидне фракције. Мање дозе тиазида (6,25-25 mg) показују метаболичку неутралност [9].

Студије *INSIGHT* и *ALLHAT* нису показале предност калцијумског антагониста наспрам ACE инхибитора у поређењу с тиазидним диуретиком у превенцији кардиоваскуларних компликација [21]. Тиазиди су посебно ефикасни у превенцији можданих инсульта [22], али изгледа да повећавају ризик за настанак инфаркта миокарда због погоршања осетљивости на инсулин, повећања концентрације проинсулина и базне гликемије [23].

Бета-блокатори

Чињеница је да се бета-блокатори (β -блокатори) примењују више од три деценије у лечењу артеријске хипертензије, као што је и чињеница да резултати ниједне студије у којој су примењени класични β -блокатори нису показали смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета током примарне превенције у поређењу са плацебом [24]. Неразјашњене контроверзе о ефектима β -блокатора на липопротеине плазме и метаболизам гликозе могле би се тумачити структурним разликама препарата из ове групе. β -блокатори са интринзичком симпатикомимет-

ском активношћу и селективни β_1 -блокатори у знатно мањој мери изазивају поменуте поремећаје [25]. Неселективни β -блокатори, због периферне вазоконстрикције, оштећују преузимање гликозе и смањују периферну осетљивост на инсулин [26].

Резултати компаративне, тзв. карведилол-метопролол студије [27] су после три месеца показали да метопролол смањује осетљивост на инсулин за 14%, снижава вредности HDL-холестерола и повећава вредности триглицерида, док је карведилол изазвао незнатно побољшање осетљивости на инсулин, без значајних промена у вредностима липида. Метаболичка неутралност карведилола се приписује његовој компоненти α_1 [25]. Студија *COMET* [28] је показала да је ризик за настанак дијабетеса значајно мањи код болесника лечених карведилолом него код испитаника лечених метопрололом.

Пропранолол, као неселективни β -блокатор, изазива повишење нивоа триглицерида и смањење концентрације HDL-холестерола. С друге стране, пропранолол смањује 24-часовни профил вредности крвног притиска, са задовољавајућим вредностима у раним јутарњим сатима, као најосетљивијем периоду [29]. Целипролол, β_1 -блокатор са делимичном β_2 селективном агонистичком активношћу, побољшао је индекс осетљивости на инсулин за 35%, толеранцију гликозе, уз метаболичку неутралност у односу на базну инсулинемију, вредности триглицерида и HDL-холестерола после годину дана примене [30].

Алфа-блокатори

У односу на ефекте доксазосина на осетљивост на инсулин, забележено је или неутрално дејство [31] или побољшање периферне осетљивости на инсулин које је било праћено снижењем концентрације холестерола, *TNF- α* и лептина [32]. Истовремено, доксазосин доводи до побољшања вазодилатације зависне од ендотела, што би могло да допринесе смањењу инциденције атеросклерозе код инсулин-резистентних облика есенцијалне хипертензије [31]. Доксазосин (у дози од 4 mg дневно) после шест недеља лечења значајно је смањио амбулантне вредности систолног и дијастолног притиска, без значајних промена у вредностима пулса код болесника са првим и другим степеном артеријске хипертензије [33].

Резултати студије *ALLHAT* [20] су показали да лечење особа с хипертензијом и оштећеном толеранцијом гликозе доксазосином нема предности над лечењем хлорталидоном у односу на ризик од настанака коронарне болест, независно од побољшања гликозне кинетике. Смањена примена доксазосина и других α -блокатора коинцидира с првим објављеним резултатима студије *ALLHAT*, што оставља отворено питање оправданости овакве консеквенце у клиничкој пракси [34].

Калцијумски антагонисти

Због структурне хетерогености и различите фармакокинетице, улога калцијумских антагониста у

превенцији кардиоваскуларних морбидитета и морталитета је у последњих неколико година контроверзна [35]. Одговор на питање да ли калцијумски антагонисти могу да преципитирају настанак кардиоваскуларних компликација су дале студије *ALLHAT* [36], *INVEST* [37] и *CONVINCE* [38], током којих претпостављена хипотеза није потврђена.

Током осмонедељног извођења студије *TRIS* [39] изостало је побољшање осетљивости на инсулин код гојазних испитаника с хипертензијом лечених нифедипином, за разлику од позитивних ефеката трандолаприла. Студијска група *CaptISM* [40] је, поредећи ефекте каптоприла и никардипина, показала побољшање осетљивости на инсулин код болесника лечених каптоприлом и њено погоршање код испитаника с хипертензијом и андронидним типом гојазности лечених никардипином.

Спороделујући калцијумски антагонисти II генерације дихидропиридинског типа нифедипин *SR/GITS* и барнидипин значајно побољшавају осетљивост на инсулин [41, 42]. Антихипертензивни ефекат амлодипина (III генерација) може се упоредити с ефектом рилменидина, уз изостанак побољшања осетљивости на инсулин код болесника лечених амлодипином [43]. Укупни 24-часовни антихипертензивни профил током примене I и II генерације калцијумских антагониста праћен је флукуацијама антихипертензивног ефекта, за разлику од III генерације, која има другачију фармакокинетику: ефекат наступа постепено и продуженог је дејства [44].

Имидазолински агонисти

Моксонидин и рилменидин припадају II генерацији антихипертензивних лекова са централним дејством, који делују као селективни агонисти имидазолинских (I_1) рецептора на нивоу *nucleus reticularis lateralis* у ростровентролатералном делу медуле облонгате (*NRL/RVLM*), без дејства на α_2 -рецепторе [45]. Артеријска хипертензија и метаболички синдром су праћени симпатичком хиперреактивношћу, а имидазолински агонисти делују симпатиколитички [46]. Рилменидин изазива побољшање осетљивости на инсулин, снижење концентрације укупног холестерола, *LDL*-холестерола и триглицерида [47], док моксонидин, осим добре контроле крвног притиска и побољшања осетљивости на инсулин, изазива смањење концентрације адреналина, норадреналина и ренина у плазми [48]. Повећање лучења инсулина из панкреаса стимулисаног гликозом, поред симпатиколитичког дејства, доприноси побољшању осетљивости на инсулин током лечења имидазолинским агонистима код особа с хипертензијом резистентних на инсулин [49].

Ради поређења метаболичких ефеката рамиприла и моксонидина код особа с хипертензијом и оштећеном осетљивошћу на инсулин, у току је извођење студије *MARRIAGE* [50], чији резултати још нису објављени. Антихипертензивну ефикасност моксонидина и рилменидина су потврдиле мање клиничке студије. Засад недостају веће рандомизирани компаративне студије с осталим групама антихипертензи-

ва [51]. Постмаркетиншка студија посматрања је, поред доброг хипотензивног одговора (број респондера је чак 94%), забележила просечно смањење телесне тежине за 1,4 kg после осмонедељне примене моксонидина [52].

ТИАЗОЛИДИНЕДИОНИ, ГЛИТАЗОНИ ИЛИ ТЗВ. ИНСУЛИН-СЕНЗИТИЗЕРС

Тиазолидинедиони, у које се убрајају троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон, релативно су нова група лекова уведена 1997. године у клиничку праксу као додатна терапија код болесника са нерегулисаним дијабетесом. Ниједан од поменутих лекова у почетку није био регистрован за монотерапијску примену, већ само у комбинацији с препаратима сулфонилуреје или метформином. Троглитазон је три године касније избачен из употребе због израженог хепатотоксичног нежељеног дејства [53].

Глитазони своја фармаколошка дејства испољавају кроз селективну активност *PPAR*-у рецептора [54]. Метаболичка дејства се манифестују повећањем периферне осетљивости на инсулин, смањењем лучења инсулина, смањењем концентрације триглицерида, вредности *LDL*-холестерола у плазми, као и повећањем концентрације *HDL*-холестерола и *Lp(a)*. Васкуларни ефекти подразумевају настанак вазодилатације стимулисане инсулином, чиме се смањује периферна васкуларна резистенција и снижава крвни притисак [55]. Антиатерогена дејства су вишеструка: снижење концентрације *PAI-1*, инхибиција агрегације тромбоцита путем супресије активације фосфоинозитолног сигналног пута у тромбоцитима стимулисане тромбином, инхибиција пролиферације и миграције васкуларних глатких мишићних ћелија из медије у интиму и смањење дебљине интима-медија, као мере напредовања атеросклеротског процеса [56].

Росиглитазон већ после две недеље монотерапије доводи до побољшања осетљивости на инсулин, уз снижење вредности базне инсулинемије, триглицерида, *LDL*-холестерола, али и *HDL*-холестерола, *PAI-1*, *CRP*, систолног и дијастолног крвног притиска код особа с хипертензијом и нормалном толеранцијом гликозе [57]. Васкуларно дејство росиглитазона у смислу смањења пречника медија-интима и ране поновне ендотелизације после васкуларне интервенције потврђено је на мачкама [58]. Росиглитазон је код особа оболелих од дијабетеса истовремено с повећањем осетљивости на инсулин изазвао снижење нивоа асиметричног диметиларгинина (*ADMA*), биолошког параметра ендотелне дисфункције [59]. После монотерапије росиглитазоном (у дози од 4 mg дневно) током 26 недеља побољшана је периферна осетљивост на инсулин, а амбулантне вредности систолног и дијастолног крвног притиска су биле значајно ниже. Претпоставља се да глитазони делују хипотензивно, независно од свог метаболичког дејства [60].

После монотерапије пиоглитазоном (у дози од 30 mg дневно) током три месеца забележени су побољшања осетљивости на инсулин, снижење концентрације базне инсулинемије и *C*-пептида и побољшање

преузимања стимулисано инсулином код особа с хипертензијом које пате од дијабетеса [61].

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ГОЈАЗНОСТИ

Фармаколошко лечење гојазности је индиковано код особа с индексом телесне масе (*BMI*) већим од 30 kg/m^2 , уз присуство додатног коморбидитета (*diabetes mellitus*, хиперхолестеролемија и артеријска хипертензија), код којих дијететски режим не даје задовољавајуће резултате. Циљ фармаколошког лечења гојазности јесте губитак 5-10% телесне масе у периоду од шест до 12 месеци [62]. Ако се преписаним леком не оствари смањење телесне масе од 2 *kg* током првог месеца лечења, индиковано је или повећање дозе преписаног лека или примена другог лека [63]. За сада су само два лека против гојазности препоручена за дуготрајну примену: силбутрамин и орлистат. Остали лекови против гојазности који се налазе на тржишту намењени су краткотрајној примени (до три месеца).

Силбутрамин

Силбутрамин инхибира поновно преузимање норадреналина и серотонина на нивоу пресинаптичких неурона, чиме потенцира централни анорексични ефекат оба трансмитера. Студија *STROM* [64] је показала просечно смањење телесне масе за 12,4% после примене силбутрамина (10-20 *mg* дневно) током шест месеци. Друга студија са силбутрамином (15 *mg* дневно) примењеним током 48 недеља показала је просечан губитак телесне масе од 7,9 *kg* током периода извођења студије [65].

Силбутрамин изазива повишење крвног притиска и пулса, и то: систолног у просеку за 4 *mm Hg*, дијастолног за 2-4 *mm Hg* и пулса за четири откуцаја у минути. Контраиндикована је истовремена примена силбутрамина с антидепресивима из група *MAO*-инхибитора и инхибиторима преузимања серотонина (*SSRI*) [63].

Орлистат

Орлистат инхибицијом панкреасне и гастроинтестиналне липазе смањује ресорпцију масти из унете хране у просеку за 30%. Током шестомесечне рандомизираних студије орлистат (у дози од $3 \times 120 \text{ mg}$ дневно) је код гојазних особа оболелих од дијабетеса, поред умереног смањења телесне масе (4,2%), довео и до клинички значајног побољшања гликозне контроле, која се манифестује снижењем вредности гликозилираног хемоглобина (0,54% *HbA1c*). Поред тога, забележено је снижење *LDL*-холестерола за 7,2% и снижење дијастолног притиска за 7 *mm Hg* у поређењу са контролном групом [66]. Поред пролазних гастроинтестиналних поремећаја, орлистат успорава ресорпцију липосолубилних витамина, због чега се мултивитаминска суплементарна терапија препоручује два сата пре или после примене орлистата [63].

Лептин

Када је средином деведесетих година откривен, лептин је описан као сигнални фактор пореклом из адипоцита који после везивања за своје рецепторе изазива низ ефеката: смањење хиперинсулинемије, побољшање осетљивости на инсулин, повећано преузимање гликозе од стране мишићног и масног ткива, оксидацију слободних масних киселина, контролу телесне тежине и повећање потрошње енергије. Примена екзогеног лептина довела је до смањења хиперфагије и телесне тежине само код деце с урођеним недостатком лептина [67].

Масно ткиво је ендокрини орган чији хормони лептин, грелин, адипонектин и резистин учествују у регулацији енергетског метаболизма [68]. Лептин контролише унос хране усходном регулацијом рецептора анорексигених пептида, као што је α -меланоцитни стимулирајући хормон (α -*MSH*), и нисходном регулацијом орексигених (фактора који стимулишу апетит), као што је неуропептид *Y*. Генетско оштећење у анорексигеном сигналном путу, мутација меланокортинског или лептинског рецептора, изазива гојазност [69]. Познато је да су гојазне особе резистентне на лептин, али није позната етиологија те резистенције. Претпоставља се да би хиперинсулинемија могла да изазове лептинску резистенцију, а да би нормализација инсулинемије могла да доведе до смањења телесне тежине као последице побољшања осетљивости на лептин [70].

Према недавно објављеној концепцији, меланокортни неурони су медијатори у дејствима повратне спреге (енгл. *feedback*) лептина и инсулина. Гликокортикоидни и минералокортикоидни рецептори у хипокампусу имају улогу у одржавању равнотеже између дотока гликозе до мозга и уноса хране [71]. Примена великих доза рекомбинантног лептина сушкитано је после 24 недеље условила просечан губитак од 5,8 *kg* телесне тежине, али је била праћена бурном локалном реакцијом на месту примене [72]. Ради заобилажења резистенције на лептин, могућа је примена рекомбинантне варијанте цилијарног неуротропног фактора (*rhcCNTF*), који своје дејство испољава посредством сигналног пута сличног лептину [73]. Алтернативно је могућа примена пегелованог хуманог рекомбинантног лептина (*PEG-OB*) [74].

Агонисти β_3 -адренергичких рецептора

Тринаест новосинтетисаних деривата фенетиламина и феноксипропаноламина имају снажан потенцијал у смањењу телесне тежине. Међутим, изражена адренергичка нежељена дејства ограничавају ширу примену ових лекова. Током њихове примене забележено је повећање осетљивости на инсулин [75].

Антагонисти канабиноидних рецептора

Канабиноидни (*CB₁*) рецептори у хипоталамусу стимулишу апетит. Римонабант, антагонист *CB₁* ре-

цептора, онедавно је у клиничкој примени. У периоду од годину дана код 44% испитаника је забележен губитак телесне тежине за 10% [76].

Остали лекови против гојазности и даље перспективе

У четвртој фази клиничког испитивања налазе се и два антиепилептика – топирамат и зонисамид, као и антидепресив бупропион, као потенцијални лекови у лечењу гојазности [63]. Код људи је идентификован велики број хормона који се луче пре, током и после узимања хране и учествују у регулацији осећаја глади и ситости. Као контролори апетита се означавају холецистокинин (ССК), гастрин-ослобађајући пептид (GRP), пептид сличан глугагону 1 (GLP-1), ентэростатин, амилин, пептид YY (PYY) и грелин. Даљи развој лекова против гојазности иде у правцу фармаколошких модулација хормонских система који регулишу осећај глади и ситости [77]. Недавно су откривени орексин-неурони и хипокретин, као њихов неуротрансмитер, за које се претпоставља да имају улогу у контроли апетита [78].

АНТИЛИПИДЕМИЦИ

Као што се из види табеле 1, референтне вредности за HDL-холестерол се разликују у двама дефиницијама метаболичког синдрома, за разлику од вредности триглицерида, које су исте у обе дефиниције. Најчешћа комбинација која се јавља код болесника са метаболичким синдромом је артеријска хипертензија с повишеним вредностима HDL-холестерола и сниженом концентрацијом триглицерида [79].

АТP III препоручује снижење LDL-холестерола као примарни циљ у лечењу метаболичког синдрома. Код болесника са вишеструким кардиоваскуларним ризиком (артеријска хипертензија, вредности HDL-холестерола мање од 40 mg/dl, пушење и старост од најмање 45 година за мушкарце) терапијски треба достићи вредност LDL-холестерола мање од 130 mg/dl. Иницијално лечење је терапијска промена стила живота. Ако овај метод ни после три месеца не да задовољавајуће резултате (LDL-холестерол већи од 130 mg/dl), примена антилипидемика је индикована ради смањења кардиоваскуларних фактора ризика за настанак коронарне болести [3]. Снажан показатељ резистенције на инсулин и кардиоваскуларних фактора ризика јесте однос триглицерида и HDL-холестерола, који би у оптималним околности-ма требало да буде мањи од 1,85 mmol/l [80].

Деривати фибринске киселине

Примена ове групе антилипидемика је индикована код мешовите дислипидемије, која се често јавља код болесника са метаболичким синдромом: хипертриглицеридемија или снижена концентрација HDL-холестерола с повишеним вредностима укупног или LDL-холестерола. Примена фибрата није пре-

поручљива код болесника с инсуфицијенцијом рада бубрега [81]. Фибратима се лакше постиже циљна вредност HDL-холестерола (≥ 40 mg/dl). Изгледа да се фармаколошка дејства фибрата остварују везивањем за PPAR- γ . Тенденција повећања нивоа хомоцистеина у плазми током примене фибрата за сада није повезана са настанком нежељених дејстава. Смањењем концентрације слободних масних киселина у плазми, фибрати смањују потенцијално компетитивно дејство масних киселина са гликозом у процесу апсорпције и оксидације, чиме се смањује гликемија [82]. О превентивној улози деривата фибринске киселине у настанку коронарне болести постоји мање доказа него о превентивној улози статина. Студија VA-HIT [16] је показала да гемфибозил (1200 mg дневно) после годину дана примене просечно повећава концентрацију HDL-холестерола за 3,6 mmol/l, уз непромењене вредности LDL-холестерола, смањење укупног холестерола у просеку за 4% и триглицерида за 31%, чиме се инциденција кардиоваскуларних морталитета смањује за 21,7%. Студија DAIS [83], током које су испитаници лечени фенофибратом (200 mg дневно) током три године, показала је да фенофибрат значајно смањује проценат коронарне стенозе код особа оболелих од дијабетеса. Ефекат се највећим делом приписује повећању концентрације HDL-холестерола и снижењу концентрације триглицерида. Резултати студије FIELD [82] су показали превентивну улогу фенофибрата у смањењу ризика од кардиоваскуларних болести код особа са дијабетесом.

Аципимокс

Аципимокс је аналог никотинске киселине дугог дејства који инхибира липолизу и тиме смањује ниво слободних масних киселина у плазми. Краткотрајно дејство никотинске киселине је праћено ефектом поновног везивања (енгл. rebound effect), који се манифестује парадоксалним повишењем концентрације слободних масних киселина у плазми и погоршањем толеранције гликозе. Известан број студија у којима су испитаници лечени аципимоксом је показао побољшање периферне осетљивости на инсулин и побољшано преузимање гликозе стимулирано инсулином код гојазних особа с оштећеном толеранцијом гликозе или дијабетесом [84].

Статини

Актуелни антилипидемци који смањују концентрацију LDL-холестерола углавном кроз повећање активности хепатичних LDL-рецептора су статини, резини и инхибитори ресорпције холестерола. У току је развој нових статина, аналога фитостанола, који делују као инхибитори синтезе сквалена [85].

Експанзија клиничке примене статина је настала после објављивања резултата Студије за заштиту срца (Heart Protection Study) [36], током које је примена симвастатина (у дози од 40 mg дневно) током пет година смањила код испитаника ниво LDL-холестерола у просеку за 1 mmol/l, стопу коронарног мортали-

тета за 18% и стопу нефаталног инфаркта миокарда за 38%. Смањење кардиоваскуларног морбидитета се приписује снижењу концентрације *LDL*-холестерола, мада је забележено и снижење нивоа триглицерида, као и позитивни ефекти на ендотелну функцију. Студија *PROSPER* [86], током које је три године примењиван правастатин (у дози од 40 mg дневно) у лечењу особа старих од 70 година до 82 године с анамнезом о васкуларном обољењу, показала је снижење нивоа *LDL*-холестерола за 34% и тиме смањење инциденције коронарне болести за 19% и фаталног инфаркта миокарда за 24%, док је инциденција церебралних инсульта остала непромењена. Студија *ASCOT-LLA* [87], током које је три године примењиван аторвастатин (у дози од 10 mg дневно), показала је просечно снижење *LDL*-холестерола за 1,2 mmol/l и снижење инциденције настанка фаталног инфаркта миокарда, „тихог“ инфаркта миокарда и коронарне болести за 36% код особа с хипертензијом код којих су утврђена још најмање три кардиоваскуларна фактора ризика. Студија *4S* [88], где је примењиван симвастатин, забележила је смањење инциденције коронарне болести за 35,9% код особа са метаболичким синдромом које су имале повећану концентрацију *LDL*-холестерола и триглицерида и смањену концентрацију *HDL*-холестерола.

Повољна кардиоваскуларна прогноза током примене статина се не може приписати само њиховом антилипидемијском ефекту. Плеиотропни ефекти статина подразумевају њихово дејство на коагулацију и фибринолизу, који делују адитивно с антилипидемијским дејством [89]. Подаци у вези са дејством статина на осетљивост на инсулин и даље недостају. Осим једне студије са симвастатином, која је показала побољшање преузимања гликозе стимулисаног инсулином и хепатичне супресије гликозе код старих особа које пате од дијабетеса, остале студије нису узимале индекс осетљивости на инсулин у разматрање [85].

Како је висцерална гојазност често удружена са хипертриглицеридемијом, снижењем *HDL*-холестерола и повишеном концентрацијом аполипопротеина *B* и како монотерапијом није могућа адекватна регулација дислипидотемије, фиксне комбинације статина и деривата фибринске киселине, статин и ниацин су у процесу испитивања [90]. Засада на тржишту западноевропских земаља постоји фиксна комбинација ниацина и ловастатина, а очекује се комбинација антилипидемика и једног од лекова против гојазности [85].

Омега-3 масне киселине

Препарати омега-3 масних киселина би могли да буду ефикасни у лечењу тешких облика хипертриглицеридемије. Међутим, у тим индикацијама је неопходна примена већих доза (2-4 g дневно), које би могле да доведу до поремећаја гликозне контроле код особа с дијабетесом. Такође, забележено је повећање концентрације *LDL*-холестерола током примене ових препарата [91]. Према новим истраживањима, примена високопречишћених облика омега-3 ма-

сних киселина у секундарној превенцији поновног инфаркта заједно са β -блокаторима и стагинима могла би да смањи додатно проценат настанка напрасних смрти. Изгледа да омега-3 масне киселине имају и антиаритмогено дејство [92].

ЗАКЉУЧАК

Метаболички синдром је предиктор настанка кардиоваскуларних компликација и дијабетеса. Лечење метаболичког синдрома, било да је нефармаколошко или фармаколошко, има улогу у превенцији настанка поменутих компликација. За сада не постоји консензус о лечењу метаболичког синдрома, већ се свака компонента синдрома лечи према препорукама за фармаколошко лечење датог поремећаја, тј. дате компоненте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27:1011-2.
2. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-81.
3. 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.
4. Girmann CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-41.
5. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, et al. WHO and ATP III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:383-7.
6. Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92:351-42i.
7. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44:12-9.
8. Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, Saad MF. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2003; 26:805-9.
9. Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9:150S-4S.
10. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003; 196:171-9.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253-9.
12. Unger T. The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. *Am J Cardiol* 2003; 91:28G-34G.
13. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103:919-25.
14. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328:495.
15. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and

- Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-74.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. 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.
 17. Shiuchi T, Iwai M, Li HS, et al. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 2004; 43:1003-10.
 18. Waeber B, Burnier M. AT1-receptor antagonism in hypertension: what has been learned with irbesartan? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:23-33.
 19. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21:1761-9.
 20. Barzilay JL, Davis BR, Bettencourt J, et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 116-25.
 21. Williams B. Drug specific benefits and cardiovascular and stroke outcomes. *J Hypertens* 2003; 21:1609-10.
 22. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26:631-48.
 23. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326:681.
 24. Fonarow GC. Role of in-hospital initiation of carvedilol to improve treatment rates and clinical outcomes. *Am J Cardiol* 2004; 93: 77B-81B.
 25. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004; 93:7B-12B.
 26. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ, et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press* 1999; 8:261-8.
 27. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14:489-94.
 28. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
 29. Sica DA, Neutel JM, Weber MA, Manowitz N. The antihypertensive efficacy and safety of a chronotherapeutic formulation of propranolol in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:231-41.
 30. Malmiemi K, Lahtela JT, Huupponen R. Effects of celiprolol on insulin sensitivity and glucose tolerance in dyslipidemic hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33:156-63.
 31. Courtney CH, McCance DR, Atkinson AB, et al. Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism* 2003; 52:1147-52.
 32. Ueshiba H, Miyachi Y. Effect of doxazosin on insulin resistance in hypertensive patients with obesity. *Horm Metab Res* 2003; 35:532-6.
 33. Lemmer B, Nold G. Effect of doxazosin GITS on 24-hour blood pressure profile in patients with stage 1 to stage 2 primary hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8:119-25.
 34. Stafford RS, Furburg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegn T, Ma J. Impact of clinical trial results on national trends in alpha-blocker prescribing, 1996-2002. *Jama* 2004; 291:54-62.
 35. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116:35-43.
 36. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 37. Kolloch RE. INVEST: results of combined strategies to control blood pressure. *Clin Cardiol* 2001; 24:V12-13.
 38. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *Jama* 2003; 289:2073-82.
 39. Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B, et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17: 439-45.
 40. Raccach D, Pettenuzzo-Mollo M, Provendier O, et al. Comparison of the effects of captopril and nicardipine on insulin sensitivity and thrombotic profile in patients with hypertension and android obesity. CaptISM Study Group. Captopril Insulin Sensitivity Multicenter Study Group. *Am J Hypertens* 1994; 7:731-8.
 41. Koyama Y, Kodama K, Suzuki M, Harano Y. Improvement of insulin sensitivity by a long-acting nifedipine preparation (nifedipine-CR) in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:927-31.
 42. Kosegawa I, Inaba M, Morita T, Awata T, Katayama S. Effect of the vasodilatory beta-blocker, nipradilol, and Ca-antagonist, barnidipine, on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20:751-61.
 43. De Luca N, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 18:1515-22.
 44. Luscher TF, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs* 1998; 55:509-17.
 45. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15:S9-23.
 46. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Chronic I(1)-imidazoline agonist: sympathetic mechanisms in hypertension. *Hypertension* 2000; 35:1264-9.
 47. Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14:322S-4S.
 48. Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35:S53-6.
 49. Bousquet P. I1 receptors, cardiovascular function, and metabolism. *Am J Hypertens* 2001; 14:317S-21S.
 50. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3):359-67.
 51. van Zwieten PA. Centrally acting imidazoline I1-receptor agonists: do they have a place in the management of hypertension? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:321-6.
 52. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; 18(9): 669-75.
 53. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-5.
 54. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(Suppl 2):S10-5.
 55. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62:1463-80.
 56. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med* 2001; 52: 239-57.
 57. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26:172-8.
 58. Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy. *Circulation* 2004; 109: 1392-400.
 59. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-6.
 60. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertens* 2004; 22:1769-77.
 61. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:265-94.
 62. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160:898-904.
 63. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2616-21.

64. van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr* 2003; 78:209-14.
65. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1331-9.
66. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert JM, Valensi P. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6:375-83.
67. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
68. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-25.
69. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410:822-5.
70. Lustig RH, Sen S, Soberman JE, Velasquez-Mieyer PA. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10):1344-8.
71. Fehm HL, Born J, Peters A. Glucocorticoids and melanocortins in the regulation of body weight in humans. *Horm Metab Res* 2004; 36:360-4.
72. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568-75.
73. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *Jama* 2003; 289:1826-32.
74. Hukshorn CJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:771-6.
75. Kim OY, Cho EY, Park HY, Jang Y, Lee JH. Additive effect of the mutations in the beta3-adrenoceptor gene and UCP3 gene promoter on body fat distribution and glycemic control after weight reduction in overweight subjects with CAD or metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:434-41.
76. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5:389-94.
77. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004; 5:221-40.
78. Burdakov D. Electrical signaling in central orexin/hypocretin circuits: tuning arousal and appetite to fit the environment. *Neuroscientist* 2004; 10:286-91.
79. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2399-403.
80. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106:286-8.
81. Farnier M. Combination Therapy with an HMG-CoA Reductase Inhibitor and a Fibrin Acid Derivative : A Critical Review of Potential Benefits and Drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:169-78.
82. Despres JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001; 88:30N-6N.
83. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905-10.
84. Allick G, Sprangers F, Weverling GJ, et al. Free fatty acids increase hepatic glycogen content in obese males. *Metabolism* 2004; 53: 886-93.
85. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1901-38.
86. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
87. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
88. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. 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.
89. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs* 2003; 63:1821-54.
90. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity : mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:227-46.
91. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70:133-40.
92. Lee KW, Hamaad A, MacFadyen RJ, Lip GY. Effects of dietary fat intake in sudden death: reduction of death with omega-3 Fatty acids. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6:371-8.

THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Ljiljana HASTREITER¹, Dragan MICIĆ²

¹Institute of Pharmacology, University Erlangen-Nuremberg, Germany;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a common syndrome affecting 20%-25% of the population whose features include abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperglycemia, hyperinsulinemia/insulin resistance, renal dysfunction and microalbuminuria. All these components of the syndrome are known cardiovascular risk factors. There is also clear evidence that the presence of metabolic syndrome presents an increased risk of development of diabetes. Therefore, the treatment of metabolic syndrome should be of great importance for preventing the complications. The pharmacological treatment of metabolic syndrome includes the use of several

groups of drugs such as antihypertensives, oral antidiabetics, insulin, statins/fibrates as well as anti-obesity drugs.

Key words: metabolic syndrome; pharmacological treatment

Ljiljana HASTREITER
Michael-Vogel-Str. 22, 91052 Erlangen
Germany
Tel.: +49 9131 302713
E-mail: halipi@t-online.de