

# METABOLIČNI SINDROM - ZDRAVLJENJE

## METABOLIC SYNDROME - TREATMENT

AVTORJI / AUTHORS:

Matej Rakuša dr. med.<sup>1</sup>,  
doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.<sup>2</sup>,  
prof. dr. Andrej Janež dr. med.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo,  
UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup> Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in  
bolezni presnove, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000  
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrej.janez@kclj.si

## 1 UVOD

Pri zdravljenju bolnikov z metaboličnim sindromom se osredotočimo na preprečevanje in zdravljenje debelosti, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, sladkorne bolezni tip 2 (SB2) in s tem preprečevanje srčno-žilnih bolezni (SŽB). Na voljo imamo nefarmakološko in farmakološko zdravljenje. Bolnike spodbujamo k spremembi življenjskega sloga, zmanjšanju telesne teže in povečanju telesne aktivnosti (1).

## POVZETEK

Metabolični sindrom poveča tveganje za srčno-žilne bolezni. Pred zdravljenjem je potrebno oceniti tveganje, za kar obstajajo uveljavljene enačbe tveganja. Z zdravljenjem posameznih sestavnih delov metaboličnega sindroma, kot so debelost, hiperlipidemija, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen tipa 2 zmanjšamo tveganje za obolevnost in umrljivost. Ključen ukrep je zmanjšanje telesne teže, s čimer vplivamo na vse bolezni, ki sestavljajo metabolični sindrom. Zmanjšanje telesne teže dosežemo z zmanjšanjem kaloričnega vnosa in povečano telesno aktivnostjo. Vedno večji pomen dobivajo bariatrični posegi. Novo poglavje v zdravljenju debelosti odpirajo nova zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ki imajo tudi ugoden učinek na telesno težo. Za zdravljenje povišanega krvnega tlaka in hiperlipidemije obstajajo učinkovita zdravila z jasno dokazanimi učinki. Za preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2, pa so najbolj učinkoviti nefarmakološki ukrepi.

## KLJUČNE BESEDE:

*debelost, ocena tveganja, srčno-žilne bolezni*

## ABSTRACT

Metabolic syndrome increases risk for cardiovascular disease. Before treatment we should assess risk with established risk equations. With treatment of each part of metabolic syndrome like obesity, hyperlipidemia, hypertension, diabetes type 2, we reduce risk for morbidity and mortality. The most important measure to influence all parts of metabolic syndrome is reducing the body weight. To reduce body weight, we have to lower caloric intake and increase physical activity. Also bariatric procedures have been recognised for their increasing importance. In the future we could also use new drugs for the treatment of diabetes with beneficial effect on body weight to reduce it. We have efficient drugs with proved benefits for treatment of hypertension and hyperlipidemia. Non pharmacological measures are the most important for prevention of diabetes type 2.

## KEY WORDS:

*obesity, risk assessment, cardiovascular disease*



## 2 ZDRAVLJENJE

Vsi bolniki z metaboličnim sindromom imajo povišano tveganje za SŽB, nekateri od teh bolnikov pa so še bolj ogroženi in imajo zelo povišano tveganje za SŽB v naslednjih 10 letih. Te bolnike moramo obravnavati intenzivneje in prej uvesti zdravljenje z zdravili. Dejavniki tveganja se med seboj prepletajo in delujejo sinergistično, zato se tudi njihove napovedna vrednost najbolje odraža z enačbami tveganja. Poznamo več enačb, kot je SCORE, ki je v uporabi v Evropi in Framinghamski točkovnik, ki ga uporabljajo v ZDA. Razporedimo jih v skupino z nizkim (10 letno tveganje <10 %), zmernim (10 letno tveganje 10 % do 20 %) ali visokim (10 letno tveganje >20 %) tveganjem (2,3). Visoko tveganje imajo tudi vsi bolniki z že znano SŽB in s sladkorno boleznijo tip 2.

### 2.1 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Najpomembnejši ukrep pri bolnikih z metaboličnim sindromom je hujšanje. Zmanjšanje in vzdrževanje telesne teže najlažje dosežemo s kombinacijo zmanjšane kalorične vnosa in povečane telesne aktivnosti. Dolgoročno vzdrževanje telesne teže je možno z vedenjsko terapijo in s spremembo navad.

Primarni cilj je shujšati za 7 do 10 %, v 6 do 12 mesecih. Bolniki, ki imajo ITM med 27 in 35 kg/m<sup>2</sup>, morajo zmanjšati energetski vnos za 300 do 500 kalorij na dan, bolniki z ITM nad 35 kg/m<sup>2</sup> pa za 500 do 1000 kalorij na dan. Prehrana mora vsebovati veliko sadja, zelenjave in polnozrnatih žit. Priporočene so beljakovine iz stročnic, pustega mesa in rib. Delež maščob mora obsegati 25 do 35 % celotnega kaloričnega vnosa, z nizko vsebnostjo nasičenih in trans maščobnih kislin ter manj kot 300 mg holesterola na dan. V primeru velikega vnosa ogljikovih hidratov se lahko poslabša dislipidemija. Izogibati se je potrebno hranil z visokim glikemičnim indeksom. V primeru da dosežemo primarni cilj je potrebno učinkovito vzdrževanje telesne teže, ki je boljše kot hitro hujšanje in nato ponovna pridobitev telesne teže. Več kot 6 mesečno uspešno hujšanje je težko izvajati, saj se bazalni metabolizem zmanjša z nižanjem telesne teže in manjšim vnosom hrane. Ljudje dolgoročno tudi težko upoštevajo stroge ukrepe. V obdobju vzdrževanja telesne teže, je cilj da teža ne poraste za več kot 3 kg v 2 letih in da se obseg pasu ne poveči za več

kot 4 cm. Po fazi vzdrževanja lahko ponovimo postopek hujšanja.

Za začetno telesno aktivnost je priporočena počasna hoja ali plavanje. Svetujemo hojo 10 minut na dan, 3 dni v tednu. Nato postopoma povečamo aktivnost na 30 do 45 minut, vsaj 5 dni v tednu. S tem se porabi dnevno 100 do 200 kalorij. Sčasoma telovadbo stopnjujemo glede na zmanjšanje telesne teže in telesno pripravljenost. V poštev pride: nordijska hoja, kolesarjenje, veslanje, ples. Končni cilj je vsaj 30 minut zmerne telesne aktivnosti na večino, v najboljšem primeru pa vse dni v tednu. Spodbujamo vključitev gibanja v vsakodnevne aktivnosti, kot npr. hoja v službo ali hoja po stopnicah namesto vožnje z dvigalom.

Za uspešnost hujšanja in vzdrževanja telesne teže je ključna edukacija o zdravi prehrani in spodbujanje spremembe vedenja z vedenjsko terapijo. Izobražujemo o energetski vrednosti in sestavi hranil. Spodbujamo: kupovanje živil z malo kalorijami, branje deklaracij živil, zdravo pripravo hrane, zmanjševanje porcij, zadosten vnos vode in zmanjšanje pitja alkohola (4).

Od zdravil za zdravljenje debelosti ostaja na tržišču samo orlistat. Deluje tako da zavre delovanje črevesnih lipaz in s tem preprečuje privzem maščob v telo. Od stranskih učinkov so v ospredju predvsem gastrointestinalne težave, ki so blage in ponavadi prehodne. Po priporočilih Nacionalnega zdravstvenega inštituta (National Institute for Health) se orlistat predpiše pri bolnikih z ITM  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> in vsaj še 1 dejavnikom tveganja ali bolnikom z ITM >30 kg/m<sup>2</sup>. Izdelan mora biti celoviti načrt hujšanja. Po 3 mesecih moramo oceniti uspeh zdravljenja. V kolikor bolnik ne uspe shujšati za 5 % začetne telesne teže, zdravilo ukinemo. Pri bolnikih s SB2 so smernice manj stroge (5).

Uspešen način zdravljenja debelosti so bariatrični kirurški posegi. V poštev pridejo pri bolnikih z ITM >40 kg/m<sup>2</sup> ali ITM >35 kg/m<sup>2</sup> in spremljajočimi boleznimi, po tem ko so bili nekirurški načini zdravljenja vsaj dvakrat neuspešni. Bolniki morajo biti sposobni za anestezijo in operacijo, dobro informirani in motivirani za upoštevanje navodil in dolgoročno kontrolo v uveljavljenem centru za kirurško zdravljenje debelosti (5).

Bariatrične posege delimo na restriktivne, restriktivno-malabsorbcijske in malabsorbcijske, ki se samostojno redko uporabljajo. Opravijo se lahko laparoskopsko. Z malab-

sorpcijskimi metodami poskušajo zmanjšati absorpcijo hranil iz prebavil. Namen restriktivnih operacij je oblikovanje majhnega rezervoarja, ki se ob hranjenju hitro napolni in daje občutek sitosti. obroki so manjši in pogostejši, kalorični vnos se zmanjša. Telesna teža se zmanjša za 25 – 50 % (izguba čezmerne telesne teže). Pri vertikalni gastroplastiki z obročem oblikujejo majhen rezervoar z vertikalno predelitvijo želodca s spenjalnikom in horizontalnim zažemom z obročem. Zažetje želodca s prilagodljivim obročem je še manj invaziven poseg. Obseg obroča se lahko prilagaja preko manšete napolnjene s tekočino. Možna je tudi vzdolžna resekcija želodca, s katero zmanjšajo prostornino želodca. To metodo se lahko kombinira s kasnejšimi dodatnimi malabsorpcijskimi metodami operacije.

Želodčni obvod po Rouxu in razširjeni želodčni obvod sta kombinacija restriktivno-malabsorpcijskega posega. Naredijo 20 – 30 cm<sup>3</sup> velik krn želodca, ki je povezan z Rouxovo vjugo jejunuma dolžine 100 – 150 cm. Malabsorbcija je odvisna od dolžine vjuge. Preostali del želodca, dvanajstnik in biliopankreatični del prebavil anastomozirajo na jejunum. Bolniki v prvem letu po operaciji povprečno izgubijo 77 %, 10 – 14 let po kirurškem posegu vztrajajo pri 50 – 60 % čezmerne telesne teže. Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika predstavlja povezava krna želodca prostornine 200 – 500 cm<sup>3</sup>, z 250 cm dolgo Rouxovo vjugo tankega črevesa in povezavo dolgega biliopankreatičnega obvoda z distalnim ileumom 50 – 100 cm proksimalno od ileocekalne valvule. Opravi se tudi protektivna holecistektomija in divertikulizacija dvanajstnika.



Slika: Biliopankreatični obvod z vzdolžno resekcijo želodca.  
Figure: Biliopancreatic bypass with partial resection of stomach

V 2 letih se zmanjša čezmerna telesna teža za 80 % in v 8 letih vztraja pri 70 %. Bariatrične operacije vplivajo tudi na bolezni, ki so pridružene debelosti in vplivajo na obolevnost in smrtnost. V tabeli 1 so prikazani ugodni učinki bariatričnih operacij na spremljajoče bolezni (6).

Tabela 1: Učinek bariatrične operacije na spremljajoče bolezni (6).

	Incidenca (%)	Odsotnost bolezni (%)	Izboljšanje (%)	Nespremenjenost (%)
Povišan KT	25,3	52,5	37,4	10,1
Hiperholesterolemija	20,7	100		
Hipertrigliceridemija	13,2	88,4	11,6	
Sladkorna bolezen 2	16,3	90,6	9,4	
Hiperurikemija	51,4	86	9,6	4,4
Artropatije	16,6	36,9	52,4	10,7
Oligo-amenoreja	38,3	94	6	
Obstruktivna apneja med spanjem	72,1	85,4	14,6	

Novo poglavje v zdravljenju bolnikov s SB-2 v zadnjih letih odpirajo t.im. inkretinska zdravila. Inkretini so polipeptidni hormoni, ki se izločajo iz endokrinih celic gastrointestinalnega trakta in vplivajo na več kot 70 odstotkov izločanja insulina iz trebušne slinavke ob obroku hrane (inkretinski učinek). Ta učinek je pri bolnikih s SB2 močno oslabiljen, kar pomembno prispeva k postprandialni hiperglikemiji. Glavna predstavnik inkretinov sta GLP-1 (glucagon-like peptid-1) in GIP (glucose-dependent insulinotropic polipeptid). Oba hormona uravnava procese, ki pomembno vplivajo na regulacijo glikemije. Dokazano je, da infuzija endogenega GLP-1 pri zdravih preiskovancih spodbuja od glukoze odvisno izločanje insulina iz trebušne slinavke. Z infuzijo GLP-1 pri bolnikih s SB2 se poveča koncentracija insulina na tešče in po obroku, kar zmanjša nivo glukoze na tešče in po obroku brez tveganja za hipoglikemijo. GLP-1 močno zavira izločanja glukagona iz celic alfa, kar skupaj z učinkom na izločanje insulina iz celic beta, vpliva na inhibicijo glukoneogeneze v jetrih in posledično ugodno vpliva na regulacijo glikemije. Pomembno je, da ob hipoglikemiji GLP-1 zaviralnega učinka na izločanje glukagona nima, kot tudi ne moti odgovora ostalih hormonov. Znano je, da GLP-1 zmanjša gastrointestinalno motilnost, praznjenje želodca in spodbuja sitost, slednje najverjetneje preko učinka na GLP-1 receptorje v možganih. Zdravljenje z GLP-1 analogi zato vodi v znižanje telesne teže. Prav tako študije poročajo o njihovih ugodnih učinkih na ledvice (natriureza,

znižanje sistolnega tlaka), pri čemer klinični pomen teh ugotovitev še ni pojasnjen. Nedavno so ugotovili tudi, da terapija z GLP-1 ugodno vpliva tudi na srčnožilni sistem, saj izboljša iztisni delež levega prekata pri bolnikih po prebolelem miokardnem infarktu, pri sladkornih bolnikih tipa 2 s koronarno boleznijo pa endotelno disfunkcijo.

V bodoče je pričakovati, da se bodo mimetiki inkretinov uporabljali tudi pri bolnikih s prekomerno telesno težo, brez SB2. Liraglutid je analog glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1), ki je najpomembnejši inkretin. V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi prekomerno prehranjenih bolnikov brez SB2 je liraglutid v odmerku 3,0 mg v 20 tednih zmanjšal telesno težo za 7,2 kg, kar je bilo statistično pomembno več kot placebo (2,8 kg) in orlistat (4,1 kg) (7). Dipeptidil peptidaza-4 je encim, ki razgrajuje GLP-1. Zdravila inhibitorji DPP-4 zavrejo delovanje DPP-4 in povečajo koncentracijo GLP-1. DPP-4 so zdravila, ki nimajo velikega potenciala za znižanje telesne teže (8).

Dapagliflozin je reverzibilni inhibitor natrij-glukoze kotransporterja (*ang.* sodium-glucose cotransporter-2; SGLT2) prepreči ponovno absorpcijo glukoze iz proksimalnega tubula ledvic. S tem se izgubi 200 – 300 kalorij dnevno. V raziskavah opravljenih pri bolnikih s SB2 je telesna teža upadla do 3,2 kg v 24 tednih (9).

## 2.2 ZDRAVLJENJE HIPERLIPIDEMIJE

Hiperlipidemija poveča doživljensko tveganje za SŽB. Hiperlipidemijo zdravimo glede na 10 letno tveganje za SŽB. Cilj je znižati tveganje, ob največji možni varnosti in cenovni učinkovitosti. Zdravljenje je usmerjeno v znižanje lipoproteinov, ki vsebujejo ApoB protein. Primarni cilj je znižanje LDL holesterola, sekundarni znižanje ne-HDL holesterola, terciarni povišanje HDL holesterola. Bolniki z visoko ogroženostjo in zmerno visoko ogroženostjo za SŽB (tveganje  $\geq 10\%$ ) imajo ciljno vrednost LDL  $< 2,6$  mmol/l, ne-HDL  $< 3,4$  mmol/l. Pri bolnikih z zmerno visoko ogroženostjo so možni tudi milejši kriteriji, ki so sicer veljavni za zmerno tveganje za SŽB. Bolniki z zmernim tveganjem za SŽB (tveganje  $< 10\%$ ) imajo ciljno vrednost LDL  $< 3,4$  mmol/l, ne-HDL  $< 4,1$  mmol/l. Pri bolnikih z zmernim tveganjem so najprej potrebne spremembe navad, hipolipemična dieta, hujšanje in telesna aktivnost. Za zmanjšanje tveganje za SŽB je nujno potrebno takojšne prenehanje kajenja. Glede na smernice Odbora zdravljenja odraslih III (Adult Treatment Panel III) je uvedba zdravil za nižanje holesterola potrebna če je LDL  $\geq 4,1$  mmol/l ali ne-HDL  $\geq 4,9$  mmol/l. Pri

bolnikih z višjim tveganjem so pravtako potrebni nefarmakološki ukrepi, zdravila pa uvedemo že, ko je LDL  $\geq 3,4$  mmol/l (10).

Obstaja več zdravil za nižanje lipidov v krvi. Najpogosteje uporabljamo statine – zaviralce HMG-CoA, ki učinkovito znižajo vrednosti celokupnega in LDL holesterola, poleg tega dokazano zmanjšajo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, zato so prednostna zdravila. LDL zniža tudi ezetemib, ki zavira absorpcijo holesterola iz prebavnega trakta. Razi-skav glede preprečevanja srčno-žilnih dogodkov še ni (11). Fibrati imajo ugoden učinek na raven trigliceridov in HDL ter kakovost LDL. Vendar je fibrat v raziskavi FIELD dosegel samo mejno ugoden učinek na zmanjšanje tveganja SŽB (12). Niacin je povišal HDL holesterol, ugodno je vplival tudi na druge lipide, vendar je zaradi pomanjkanja učinkovitosti in trenda večje umrljivosti (tako vaskularne kot evaskularne) bil umaknjen iz tržišča (13).

## 2.3 ZDRAVLJENJE POVIŠANEGA KRVNEGA TLAKA

Povišan krvni tlak je dejavnik tveganja za SŽB. Povečana je obolevnost, tako za ishemično možgansko kap, kot ishemično bolezen srca. Priporočene vrednosti krvnega tlaka (KT) so pod 140/90 mmHg, primeru da je prisotna še kronična ledvična bolezen ali SB tipa 2 so željene vrednosti pod 130/80 mmHg. Nefarmakološki ukrepi so zmanjšanje vnosa soli na maksimalno 100 mmol/l (2,4 g), opustitev kajenja in omejitev vnosa alkohola na 2 enoti dnevno za moške in 1 enoto dnevno za ženske.

V kolikor ciljnih vrednosti ne dosežemo z nefarmakološkimi ukrepi in hujšanjem, uvedemo zdravila (14). Obstajajo dokazi, da imajo določena zdravila dodatne, od nižanja KT neodvisne, ugodne učinke. V raziskavi LIFE so primerjali zdravljenje z losartanom in atenololom. Ob podobnem znižanju KT, je v skupini zdravljeni z losartanom manj preiskovancev doseglo sestavljeni primarni cilj (smrt, miokardni infarkt, možganska kap), manj je bilo tudi možganskih kapi. Ni pa bilo razlik glede miokardnega infarkta in smrtnosti zaradi SŽB (15). V multicentrični randomizirani raziskavi ASCOT-BLPA so med seboj primerjali učinek kombiniranega zdravljenja z amlodipinom 5-10 mg in perindoprilom 4-8 mg ter kombinacije atenolola 50-100 mg in diuretika bendroflumetiazida 1,25-2,5 mg. Raziskavo so prekinili predčasno. V skupini zdravljeni z amlodipinom in perindoprilom je bilo značilno manj možganskih kapi, srčno žilnih

dogodkov, revaskularizacijskih posegov na koronarnih arterijah in skupne umrljivosti (16).

## 2.4 ZDRAVLJENJA PROTROMBOTIČNEGA STANJA

Metabolični sindrom je protrombotično stanje s povišanimi koagulacijskimi in znižanimi fibrinolitičnimi faktorji. Hujšanje učinkovito zmanjša protrombotično stanje. Zavedati se moramo da lahko pri majhnem deležu ljudi pri zdravljenju z acetilsalicilno kislino, pride do epizod večjih krvavitvev, vključno z intrakranialnimi krvavitvami. Kljub temu Endokrinološka zveza (Endocrine society) in Ameriška zveza za srce (American heart association) svetujeta da se bolnikom nad 40 let, z 10 letnim tveganjem za SŽB  $\geq 10$  % s ciljem primarne preventive uvede nizek odmerek acetilsalicilne kisline (17,18).

## 2.5 PREPREČEVANJE SLADKORNE BOLEZNI

Dokazi iz randomiziranih kliničnih raziskav kažejo, da zmanjšanje telesne teže za 5-10 % izhodiščne, zmanjšajo pojavnost SB2 in dejavnike tveganja SŽB. V manjši meri so uspešna tudi zdravila kot npr. metformin in tiazolidinioni. Nejasnosti obstajajo tudi glede dolgotrajne varnosti in stroškovne učinkovitosti zdravil.

V raziskavi »Finnish Diabetes Prevention Study« so preiskovance, ki so bili prekomerno prehranjeni in imeli moteno toleranco na glukozo, randomizirali v skupini z običajno obravnavo in skupino z individualizirano obravnavo. V intenzivni skupini je bil povdarek na zmanjšanju telesne teže za 5 % z zmerno telesno aktivnostjo vsaj 4 ure na teden in manj kalorično dieto, nizkim deležem maščob in visokim deležem vlaknin. Po 3,2 letih so ugotavljali znižanje tveganja za nastanek SB2 za 58 %. V kolikor so preiskovanci uspeli shujšati za 5 %, je bilo tveganje manjše za 74 %. Če je bil dosežen še cilj ustrezne telesne aktivnosti se je tveganje zmanjšalo za 80 %. (19) V randomizirani multicentrični raziskavi »Diabetes Prevention Program«, so bili vključeni preiskovanci z moteno toleranco na glukozo. Kriterije za metabolični sindrom je izpolnjevalo 53 % preiskovancev. Razdeljeni so bili v skupino z intenzivnimi nefarmakološkimi ukrepi, ki so zajemali dieto in telesno aktivnost vsaj 150 minut tedensko. Skupino, ki je prejela metformin do 850 mg in kontrolno skupino, ki je prejela placebo. Cilj intenzivne skupine je bil shujšati za vsaj 7 %. V tej skupini se je tveganje za razvoj SB2 zmanjšalo za 60 % glede na kontrolno skupino. V skupini zdravljeni z metforminom, se je tveganje zmanjšalo za 31 %. (20) Nefar-

makološki ukrepi so tudi najbolj učinkoviti za preprečevanje metaboličnega sindroma. V kontrolni skupini je v 4 letih kar 60 % preiskovancev razvilo metabolični sindrom. Preventivno zdravljenje z metforminom je zmanjšalo tveganje za 17 %, intenzivna sprememba življenjskega stila pa za 41 % (21). Raziskovali so tudi zdravila iz skupine tiazolidinonov. V Sloveniji je v preteklosti bil na voljo rosiglitazon, vendar ga zaradi povečanega tveganja za umrljivost ne uporabljamo več. V randomizirani študiji DREAM, ki je trajala 3 leta, so primerjali učinek rosiglitazona pri bolnikih z mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco na glukozo in brez SŽB. Skupen primarni cilj je bil razvoj SB2 ali smrt. V skupini, ki je prejela rosiglitazon je primarni cilj doseglo 11,6 % bolnikov, v kontrolni skupini 26,0 %. Normalizacija glikemije je bila v skupini, ki je prejela rosiglitazon 50,5%, v kontrolni skupini 30,3 % (22).

## 3 SKLEP

Bolniki z metaboličnim sindromom so bolj ogroženi za SŽB. Vzročnega zdravljenja ni. Najbolj uspešni ukrepi so hujšanje, telesna aktivnost in zdrava prehrana, ki zmanjšajo tveganje za nastanek SŽB, preprečijo ali celo ozdravijo bolezn, ki so sestavni del metaboličnega sindroma. Pri bolj ogroženih uvedemo zdravila s katerimi zdravimo povišan KT, hiperlipidemijo ali SB2.

## 4 LITERATURA

1. *International diabetes federation.* [www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf). Dostop: 18-05-2014.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24:987-1003.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
4. *National Heart, Lung, and Blood Institute.* [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/ob\\_gldns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/ob_gldns.pdf). Dostop:18-05-2014.
5. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11000/30365/30365.pdf>. Dostop:18-05-2014.

6. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdravniški vestnik*. 2013;82:474-486.
7. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374:1606-16.
8. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:753-68.
9. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metabolic Syndrom and Obesity*. 2012;5:135-48.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
11. Fras Z, Jug B, Cevc M, Medvešček M. Za delovno skupino za preventivo bolezni srca in žilja Združenja kardiologov Slovenije. Smernice za obravnavo dislipidemij – slovenski prevod in prilagoditev. *Slov Kardiol* 2012; 2: 25-47.
12. JDBrunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31:811-22.
13. European Medicines Agency [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000889/WC500143412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000889/WC500143412.pdf). Dostop: 18-05-2014.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>. Dostop: 18-05-2014.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
16. Dahlöf B(1), Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
17. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(10):3671-89.
18. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. 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(4):551-566.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1343–1350.
20. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
21. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:611–619.
22. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105.