



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Светлана Т. Костић

**УТИЦАЈ АТЕРОГЕНЕ ДИСЛИПИДЕМИЈЕ
НА СУБКЛИНИЧКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАБОЛИЧКИМ
СИНДРОМОМ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ниш, 2024.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Svetlana T. Kostić

**THE INFLUENCE OF ATHEROGENIC
DYSLIPIDEMIA ON SUBCLINICAL
ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH
METABOLIC SYNDROME**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2024.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Проф. др Иван Тасић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу
Наслов:	Утицај атерогене дислипидемије на субклиничку атеросклерозу код пацијената са метаболичким синдромом
Резиме:	Циљеви: Утврдити присуство атерогене дислипидемије (АД) код испитаника са МетС и везу компоненти МетС са присуством и тежином асимптоматске атеросклерозе; Утврдити присуство атерогених липидних субфракција и њихову повезаност са асимптоматском атеросклерозом; Методологија: Истраживањем је обухваћено 130 испитаника, без КВ тега. Клиничку групу чинили су испитанци са МетС, (n=65), а контролну групу испитаници без критеријума за МетС, (n=65). У оквиру група дефинисани су и испитаници за АД. Свим испитаницима је урађена неинвазивна кардиолошка дијагностика: колор доплер сонографија магистралних крвних судова врата уз мерење дебљине интимомедијалног комплекса и детекцију атеросклеротских плакова, ехокардиографски преглед и тест физичким оптерећењем. Урађене су стандардне и специфичне лабораторијске анализе (оксидисани LDL-C, PAI-1, NO метаболити - NO₂/NO₃, iNOS) и одређивање липидних партикула методом нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије. Резултати: Број компоненти које дефинишу МетС добро корелише са субклиничком атеросклерозом каротидних артерија. Просечна дебљина ИМК каротидних артерија, просечан број плакова и просечна стеноза код испитаника са МетС су значајно већи у односу на КГ (p<0.001 за све) као и учесталост задебљалог ИМК≥0.9 mm и каротидних плакова. Дебљина ИМК корелира са компонентама АД. Присуство плакова на каротидним артеријама је повезано са старошћу, масном јетром, вредностима укупног и LDL холестерола, HgA1C, NO метаболитима, iNOS и систолним крвним притиском а најзначајнија повезаност показана са Non-HDL-C. Код испитаника са МетС и АД су заступљени у већем проценту триглицеридима богати липопротеини, VLDL и хиломикрони у односу на особе без МетС (43,91 према 23,91 %, p<0.001) као и укупни садржај свих атерогених липидних субфракција - VLDL, НМ, LDL (67,74 према 50,40 %, p<0.001). Испитаници МетС групе имају више вредности oxLDL-C, PAI-1 и iNOS у односу на КГ. Учесталост масне јетре је статистички значајно већа код пацијената са АД (90,9% према 66,7%, p=0,03). Присуство масне јетре корелира са ремнант холестеролом, PAI-1 и односом струк/кук. Особе са асимптоматском каротидном стенозом чешће имају микроалбуминурију умереног степена, стадијум А2 и виши албумин/креатинин однос. У МетС групи је чешће заступљен поремећај дијастолне релаксације у односу на КГ и имају већу масу леве коморе. Депресија СТ сегмента на ТФО је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом.

Закључак: Код особа са МетС је у високом проценту (63 %) присутна АД. Асимптоматске особе са МетС који је први пут откривен при рутинском прегледу већ имају рана оштећења на крвним судовима (асимптоматска атеросклероза на каротидним артеријама), срцу (нарушена дијастолна релаксација), јетри (неалкохолна масна јетра) и бубрега (микроалбуминурија). Неинвазивне дијагностичке методе колор доплер крвних судова врата и ехокардиографија срца омогућавају идентификацију особа са најранијим промена на циљним органима што пружа могућности за спровођење мера превенције и лечења. Метода нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије омогућава директно одређивање атерогених липидних субфракција што пружа додатни бенефит у процени кардиоваскуларног ризика.

Научна област:
Научна
дисциплина:

Медицина

Кардиологија

Кључне речи:

Метаболички синдром; Атерогена дислипидемија;
Асимптоматска атеросклероза; Кардиоваскуларна превенција.

УДК:

616.13-004.6:616.1-084(043.3)

CERIF
класификација:

Б530: Кардиоваскуларни систем

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. Ivan Tasić, MD, PhD, Full professor, University of Niš, Faculty of Medicine

Title:

The influence of atherogenic dyslipidemia on subclinical atherosclerosis in patients with metabolic syndrome

Abstract:

Objectives: Determine the presence of atherogenic dyslipidemia (AD) in subjects with MetS and the relationship between MetS components and the presence and severity of asymptomatic atherosclerosis; Determine the presence of atherogenic lipid subfractions and their association with the presence of asymptomatic atherosclerosis.

Methodology: The study included 130 subjects with no cardiovascular complaints. The clinical group consisted of subjects with MetS (n=65), and the control group comprised (KG) subjects without MetS (n=65). Within the groups, subjects with atherogenic dyslipidemia were defined. Non-invasive cardiac diagnostics were performed on all participants: Color doppler ultrasonography of the main blood vessels of the neck with measurement of the intima-media thickness and detection of atherosclerotic plaques, echocardiographic examination, and exercise stress test. Standard and specific laboratory analyses were conducted (oxidized LDL-C, PAI-1, NO metabolites - NO₂/NO₃, iNOS) and determination of lipid particles using nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Results: The number of components defining MetS correlates well with subclinical atherosclerosis of the carotid arteries. The average intima-media thickness of the carotid arteries, the average number of plaques, and the average stenosis in subjects with MetS were significantly greater than in the control group ($p < 0.001$ for all), as was the frequency of thickened intima-media thickness ≥ 0.9 mm and carotid plaques. Intima-media thickness correlates with AD components. The presence of plaques in the carotid arteries is associated with age, fatty liver, values of total and LDL cholesterol, HgA1C, NO metabolites, iNOS, and systolic blood pressure, with the most significant association shown with Non-HDL-C. In subjects with MetS and AD, a higher percentage of triglyceride-rich lipoproteins, VLDL, and chylomicrons were present compared to individuals without MetS (43.91 vs. 23.91%, $p < 0.001$), as well as the total content of all atherogenic lipid subfractions - VLDL, HM, LDL (67.74 vs. 50.40%, $p < 0.001$). The MetS group subjects have higher values of oxLDL-C, PAI-1, and iNOS compared to the control group. The prevalence of fatty liver is statistically significantly higher in patients with AD (90.9% vs. 66.7%, $p = 0.03$). The presence of fatty liver correlates with remnant cholesterol, PAI-1, and the waist/hip ratio. Individuals with asymptomatic carotid stenosis more frequently have moderate microalbuminuria, stage A2, and a higher albumin/creatinine ratio. Diastolic relaxation disorder is more common in MetS compared to KG and they have a larger left ventricular mass. ST segment depression on exercise stress testing is statistically significantly more frequent in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis.

Conclusion: A high percentage (63%) of individuals with MetS have AD. Asymptomatic individuals with newly diagnosed MetS at routine check-ups already exhibit early vascular damage (asymptomatic atherosclerosis of the carotid arteries), heart (impaired diastolic relaxation), liver (non-alcoholic fatty liver), and kidneys (microalbuminuria). Non-invasive diagnostic

methods, such as Color doppler of neck blood vessels and echocardiography, enable the identification of individuals with the earliest target organ changes, providing opportunities for implementing preventive and therapeutic measures. The method of nuclear magnetic resonance spectroscopy allows direct determination of atherogenic lipid subfractions, offering additional benefit in cardiovascular risk assessment.

Scientific
Field:

Medicine

Scientific
Discipline:

Cardiology

Key Words:

Metabolic syndrome; Atherogenic dyslipidemia; Asymptomatic atherosclerosis; Cardiovascular prevention.

UDC:

616.13-004.6:616.1-084(043.3)

CERIF
Classification:

B530: Cardiovascular system

Creative
Commons
License Type:

CC BY-NC-ND

Захвалница

Изражавам велику захвалност и поштовање свима који су ми пружили подршку и помоћ током израде ове докторске дисертације.

Највећу захвалност дугујем свом ментору проф. др Ивану Тасићу на несебичној помоћи и корисним саветима приликом конципирања и писања ове докторске дисертације као и у дугогодишњем професионалном раду.

Захваљујем председнику комисије, проф. др Марини Дељанин Илић која је као директор Института Нишка Бања омогућила да се у Институту спроведе потребна лабораторијска и неинвазивна кардиолошка дијагностика као и на корисним саветима при писању тезе.

Хвала члановима комисије за оцену и одбрану докторске дисертације, проф. др Драгану Симићу са Медицинског факултета Универзитета у Београду, проф. др Милици Пешић и проф. др Татјани Јефтовић Стоименов са Медицинског факултета Универзитета у Нишу који су ми својим сугестијама и саветима помогли да успешно завршим ову дисертацију.

Хвала сарадницима са Природно-математичког факултета у Нишу, проф. Нику Радуловићу и асистенткињи Милици Стевановић који су у Лабораторији за нуклеарну магнетну резонанцу ПМФ спровели део истраживања.

Велика захвалност асистенту Николи Стојановићу који је у Лабораторији за функционалну геномику и протеомику Медицинског факултета у Нишу урадио неопходне лабораторијске анализе.

Хвала колегама из Института Нишка Бања на подршци и практичној помоћи при извођењу дијагностичких процедура.

Захваљујем својој породици и пријатељима на подршци, стрпљењу и помоћи током периода истраживања и израде ове дисертације.

Садржај

1.	Увод	1
1.1	Метаболички синдром – настанак концепта и историјске чињенице.....	1
1.2	Дефинисање метаболичког синдрома	2
1.3	Преваленција метаболичког синдрома	9
1.4	Клинички и прогностички значај метаболичког синдрома	11
1.5	Етиопатогенеза метаболичког синдрома	12
1.6	Компоненте метаболичког синдрома.....	15
1.6.1	Атерогена дислипидемија	15
1.6.1.1	Мале густе LDL партикуле (LDL В фенотип)	16
1.6.1.2	Оксидисани LDL холестерол.....	18
1.6.1.3	Снижен ниво HDL партикула.....	19
1.6.1.4	Повишен ниво триглицерида.....	22
1.6.2	Абдоминална гојазност	25
1.6.3	Предијабетес и дијабетес	27
1.6.4	Артеријска хипертензија	29
1.7	Параметри повезани са метаболичким синдромом	31
1.7.1	Проинфламаторно стање.....	31
1.7.1.1	С реактивни протеин	32
1.7.1.2	Азот оксид и индуцибилна азот оксид синтетаза.....	34
1.7.2	Протромботичко стање.....	37
1.7.2.1	Инхибитор плазминоген активатора-1	37
1.7.2.2	Удруженост инхибитора плазминоген активатора-1 и КВБ	38
1.7.2.3	Удруженост PAI-1 и MetC	39
1.7.3	Неалкохолна масна јетра.....	40
1.7.3.1	Дефинисање NAFLD	40
1.7.3.2	Етиопатогенеза NAFLD	42
1.7.3.3	Дијагностиковање NAFLD	43
1.7.3.4	NAFLD и кардиоваскуларне болести	46
2	Циљеви испитивања	48
3	Испитаници и метод рада:	50
3.1	Испитаници.....	50
3.2	Методологија истраживања	51

3.2.1	Анамнестички подаци	52
3.2.2	Антропометријска мерења	53
3.2.3	Неинвазивна кардиолошка дијагностика	53
3.2.3.1	Ехокардиографија	54
3.2.3.2	Колор доплер сонографија магистралних крвних судова врата	54
3.2.3.3	Тест физичким оптерећењем	55
3.2.4	Одређивање липидних партикула методом нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије (^1H NMR)	55
3.2.5	Одређивање микроалбуминурије	56
3.2.6	Неинвазивна процена постојања болести јетре применом препоручених скорова и индекса	56
3.2.7	Одређивање стандардних лабораторијских анализа	57
3.2.8	Одређивање специфичних лабораторијских анализа	58
3.2.8.1	Одређивање концентрације iNOS у плазми	58
3.2.8.2	Одређивање активности PAI-1 у плазми	59
3.2.8.3	Одређивање концентрације oxLDL у плазми	59
3.2.8.4	Одређивање NO метаболита нитрата/нитрита ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$)	59
3.3	Обрада података и статистичка анализа	60
4	Резултати	61
4.1	Дермографске и клиничке карактеристике испитиване популације	61
4.2	Анализа лабораторијских резултата	65
4.3	Присуство атерогене дислипидемије	67
4.4	Анализа липидних супфракција методом NMR	67
4.5	Резултати колор доплер сонографског прегледа каротидних артерија	70
4.6	Повезаност промена на каротидним артеријама са факторима ризика и лабораторијским параметрима	71
4.6.1	Повезаност дебљине ИМК каротидних артерија са факторима ризика и лабораторијским параметрима	71
4.6.2	Повезаност присуства плакова каротидних артерија са факторима ризика и лабораторијским параметрима – резултати униваријантне и мултиваријантне анализе	73
4.7	Присуство масне јетре код испитиваних група	75
4.8	Налаз микроалбуминурије код испитиваних група	76
4.9	Резултати ехокардиографског прегледа код испитиваних група	77
4.10	Резултати теста физичким оптерећењем	79
4.11	Резултати у односу на присуство асимптоматке атеросклерозе на каротидним артеријама	81

4.11.1	Демографске и клиничке карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе.....	81
4.11.2	Фактори ризика и компоненте МетС у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе.....	83
4.11.3	Антропометријски параметри у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе.....	84
4.11.4	Анализа лабораторијских параметара у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе.....	84
4.11.5	Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија.....	87
4.11.6	Микроалбуминурија у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија.....	87
4.11.7	Ехокардиографски параметри у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија.....	88
4.11.8	Тест физичким оптерећењем у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија.....	89
4.12	Резултати у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код испитаника са МетС.....	90
4.12.1	Учесталост традиционалних фактора ризика у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС.....	91
4.12.2	Антропометријске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	92
4.12.3	Ехосонографски налаз на каротидним артеријама у испитиваним групама	93
4.12.4	Лабораторијске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	94
4.12.5	Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	96
4.12.6	Параметри микроалбуминурије у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	96
4.12.7	Ехокардиографски и клинички параметри у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	97
4.12.8	Резултати теста физичким оптерећењем у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС.....	98
5	Дискусија.....	100
5.1	Анализа компоненти метаболичког синдрома.....	100
5.2	Процена кардиоваскуларног ризика.....	102
5.3	Анализа лабораторијских анализа.....	103
5.3.1	Анализа липидног профила.....	103

5.3.1.1	Non-HDL-C.....	104
5.3.1.2	Триглицериди.....	105
5.3.1.3	Ремнант холестерол.....	105
5.3.1.4	Липопротеини велике густине - HDL-C.....	107
5.3.1.5	Оксидисани липопротеини мале густине - oxLDL-C.....	108
5.3.2	Азот моноксид - NO (NO ₃ ⁻ /NO ₂ ⁻) и индуцибилна NOS.....	109
5.3.3	Инхибитор плазминоген активатора-1 (PAI-1).....	111
5.4	Анализа липидних субфракција методом NMR.....	112
5.5	Анализа параметара атерогене дислипидемије.....	114
5.6	Анализа колор доплер сонографије крвних судова врата.....	115
5.7	Анализа присуства неалкохолне масне јетре	120
5.8	Анализа налаза микроалбуминурије	123
5.9	Анализа ехокардиографских параметара.....	126
5.10	Анализа теста физичким оптерећењем	129
6	Закључци	133
7	Литература.....	135
8	Прилози	177
8.1	Листа скраћеница	177
9	Биографија аутора	181

1. Увод

1.1 Метаболички синдром – настанак концепта и историјске чињенице

Метаболички синдром (МетС) представља комплекс узајамно повезаних фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести (КВБ) који значајно повећавају ризик од болести срца, можданог удара и дијабетеса¹. Основне компоненте овог ланца су абдоминална гојазност, хипертензија, инсулинска резистенција и дислипидемија. Типичан липидни профил код особа са МетС карактерише комбинација ниског HDL холестерола, присуство малих густих LDL честица и повишених триглицерида што се дефинише као атерогена дислипидемија². Најновија дефиниција МетС обухвата присуство гојазности и два од три следећа критеријума: хипертензија, поремећај метаболизма глукозе или повишен ниво Non-HDL холестерола². Компоненте метаболичког синдрома су доказани фактори ризика за рану атеросклерозу крвних судова и водећи узроци епидемије КВБ³. У савременом свету МетС има значајну учесталост у развијеним земљама и у земљама у развоју⁴.

У историјату овог синдрома постоји доста контраверзи и полемика који су ипак резултирали прихватањем овог концепта и његове примене у клиничкој пракси. Први подаци о повезаности појединих фактора за кардиоваскуларне болести потичу још из далеке 1923. године када је описана истовремена појава хипергликемије, хипертензије и хиперурикемије код групе болесника од стране шведског доктора Eskil Kyllina⁵. Jean Vague је двадесетак година касније указао на адипозитет горњег дела тела - андрогени тип гојазности као фенотип гојазности који се углавном доводи у корелацију са метаболичким абнормалностима повезаним са дијабетесом типа 2 и кардиоваскуларном болешћу⁶. Samus је 1966. године први употребио назив метаболички (три) синдром, указавши на повећан ризик од болести крвних судова код болесника са дијабетесом, хиперлипидемијом и гихтом⁷. Термин МетС први пут уводи професор дијабетологије у Дрездену Markolf Hanefeld 1981. године. Он је описао удруженост дијабетеса, хиперлипопротеинемије, гихта, хипертензије, гојазности, атеросклерозе, стеатозе јетре и холелитијазе⁸. Професор ендокринологије са Станфорда у Сједињеним Америчким Државама (САД), Gerald Reaven систематизује 1988. године овај концепт удружених

фактора ризика кроз тзв. Синдром X, сугеришући да инсулинска резистенција (ИР) и консеквентна хиперинсулинемија могу механички да објасне већину кластерованих феномена⁹. Професор Ele Ferrannini, италијански дијабетолог са сарадницима 1991. године за наведену асоцијацију фактора ризика предлаже назив "Синдром инсулинске резистенције"¹⁰.

Данас је концепт MetC глобално прихваћен уз још увек присутне разлике у дијагностичким критеријумима од стране различитих међународних асоцијација.

1.2 Дефинисање метаболичког синдрома

У зависности од разлика у погледу патофизиологије и практичне клиничке употребе MetC адултних особа користи се више дефиниција заснованих на различитим критеријума, датих од стране више научних удружења: Светска здравствена организација (eng. World Health Organization, WHO), International Diabetes Federatoin (IDF), American Heart Associaton and National Heart, Lung and Blood Institute (АНА/ННЛБИ), The National Cholesterol Education program, Adult Treatment Panel (NECP/ATP III), Europen Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).

Прву радну дефиницију за метаболички синдром увела је Светска здравствена организација (СЗО) 1998. године (ревидирана је 1999. године) која као најважнију компоненту MetC истиче инсулинску резистенцију и интолеранцију глукозе. Ова дефиниција укључује следеће параметре: дијабетес мелитус типа 2 (ДМТ2), повишену вредност гликемије ناشте, интолеранцију глукозе или инсулинску резистенцију потврђену НОМА индексом и постојање два или више од наведених структуралних елемената синдрома: централна гојазност изражена кроз индекс масе тела (ИМТ) или однос струка/кука, вредност серумских триглицерида, ниво HDL холестерола (eng. High-density lipoprotein); микроалбуминурија; повишен крвни притисак¹¹, табела 1.

Табела 1. Критеријуми Светске здравствене организације за постављање дијагнозе метаболичког синдрома

Дијабетес мелитус тип 2, повишена вредност глукозе наше, интолеранција глукозе или инсулинска резистенција потврђена НОМА* индексом и ≥ 2 од следећих критеријума:	
Однос струк/кук	> 0.9 код мушкараца односно >0.85 код жена
или ИМТ	$> 30 \text{ kg/m}^2$
Серумски триглицериди	$\geq 1,7 \text{ mmol/L (150 mg/dl)}$
HDL холестерол	$< 0.9 \text{ mmol/l (35 mg/dl)}$ код мушкараца, $< 1.0 \text{ mmol/l (39 mg/dl)}$ код жена
Микроалбуминурија	$> 20 \text{ mcg/min}$
Крвни притисак	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$

*Homeostasis model insulin resistance assessment index

Као одговор на дефиницију СЗО 1999. године Европска група за проучавање инсулинске резистенције (EGIR) доноси своје критеријуме¹². Као меру инсулинске резистенције, EGIR дефиниција предлаже одређивање инсулина наше али су искључене особе већ оболеле од дијабетеса, табела 2.

Табела 2. EGIR критеријуми за постављање дијагнозе метаболичког синдрома

Хиперинсулинемија наше и ≥ 2 од следећих критеријума:
1. Глукоза наше $\geq 6,1 \text{ mmol/L}$ али не укључује особе оболеле од дијабетеса
2. Крвни притисак $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ или коришћење антихипертензивне терапије
3. Триглицериди $> 2 \text{ mmol/L}$ или HDL холестерол $< 1 \text{ mmol/L}$ или коришћење хиполипемика
4. Гојазност централног типа: обим струка $>94 \text{ cm}$ код мушкараца или $>80 \text{ cm}$ код жена

Ограничење критеријума СЗО јесте да су поред рутинских клиничких испитивања неопходни посебни тестови за статус гликемије што није једноставно увек

спровести у свакодневној клиничкој пракси. Дефиниција метаболичког синдрома по EGIR доступнија је за рутински скрининг болесника.

Клиничка дефиниција Националног програма у Америци (The National Cholesterol Educational Programm Adult Treatment Panel NCEP – АТР III), објављена 2001. године и допуњена од стране АНА (American Heart Association) 2004. године¹³. Заснива се на присуству три од следећих пет критеријума: абдоминална гојазност, хипертриглицеридемија, низак HDL холестерол, повишен крвни притисак и хипергликемија, табела 3. Напушта се обавезно присуство резистенције на инсулин па је ова дефиниција једноставнија за свакодневну употребу.

Табела 3. Критеријуми за дијагнозу метаболичког синдрома према NCEP– АТР III

Присуство најмање три од следећих пет компоненти:

1. Централна – абдоминална гојазност: обим струка ≥ 102 cm за мушкарце, односно ≥ 88 cm за жене
2. Повишен ниво триглицерида: ≥ 1.7 mmol/L
3. Снижен HDL холестерол: <1.03 mmol/L код мушкараца, тј < 1.29 mmol/L код жена
4. Повишен крвни притисак: систолни >130 mmHg и/ или дијастолни >85 mmHg, или већ лечена хипертензија
5. Повишен ниво глукозе на таште: > 5.6 mmol/L, или већ постојећи ДМ тип 2

Дефиниција Интернационалне федерације за дијабетес (International Diabetes Federation – IDF) датира из 2005. године¹⁴. На основу ове дефиниције неопходан критеријум за дијагнозу МетС код одраслих је централна (абдоминална) гојазност која се процењује на основу обима струка уз најмање два од преостала четири критеријума: триглицериди ≥ 1.7 mmol/l или специфични третман поремећаја; HDL-холестерол <1.03 mmol/l код мушкараца односно <1.29 mmol/l код жена или специфични третман поремећаја; крвни притисак $\geq 135/85$ mmHg или коришћење антихипертензивне терапије; гликемија наше ≥ 5.6 mmol/l и/или претходно дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Истакнуто је и да је вредност обима струка зависна од пола и расне припадности што треба имати у виду при анализи, табела 4.

Табела 4. Референтне вредности обима струка за одређене етничке популационе групе испитаника

Етичка група	Обим струка	
	Мушкарци	Жене
Европа	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Северна Америка	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Азија	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Кина	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Јапан	≥ 90 cm	≥ 85 cm
Јужна и Централна Америка	Користе вредности азијске популације	
Африка	Користе вредности европске популације	
Источни Медитеран и блиски исток - арапска	Користе вредности европске популације	

Да би се смањиле разлике међу понуђеним дефиницијама метаболичког синдрома и избегле велике разлике при процени учесталости МетС у зависности од коришћених критеријума постигнут је консензус на састанку IDF и АНА/NHLBI¹⁵. Обе стране су се сложили да абдоминална гојазност не би требало да буде основа дијагнозе МетС, већ представља 1 од 5 критеријума. На тај начин присуство три од пет фактора ризика представља дијагнозу метаболичког синдрома, табела 5.

Табела 5. Критеријуми за клиничку дијагнозу метаболичког синдрома према IDF/АНА/NHLBI консензусу

Присуство најмање три од следећих пет компоненти:

1. Абдоминална гојазност - обим струка: специфичне дефиниције у зависности од популације
2. Повећан ниво триглицерида: $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$
3. Снижен HDL холестерол: $<1 \text{ mmol/L}$ код мушкараца, $tj < 1.3 \text{ mmol/L}$ код жена
4. Повећан крвни притисак: систолни $>130 \text{ mmHg}$ и/или дијастолни $> 85 \text{ mmHg}$, или већ лечена хипертензија
5. Повећан ниво глукозе на таште: $> 5.55 \text{ mmol/L}$, или већ постојећи дијабетес мелитус тип 2

NCER–АТР III и IDF критеријуми нису искључили хипергликемију у дијабетесу као један од 5 критеријума за дијагнозу метаболичког синдрома. Према овим критеријумима већина пацијената са дијабетес мелитусом типа 2 има метаболички синдром и они су у вишем дугорочном ризику од развоја КВБ¹⁵. Сваког пацијента са дијабетес мелитусом који има и друге метаболичке факторе ризика треба озбиљно лечити променама животног стила и фармаколошком терапијом како би се модификовале све компоненте синдрома. Дијагнозом MetC идентификујемо особе са повишеним ризиком од настанка КВБ у поређењу са општом популацијом, ако је једна компонента присутна, спроводи се систематска претрага за осталим факторима ризика.

На основу IDF консензуса истичу се и други параметри који су повезани са MetC које треба анализирати приликом утврђивања везе MetC и ризика од настанка КВБ и/или ДМТ2³, табела 6.

Табела 6. Одређивање параметара повезаних са МетС

- Поремећај дистрибуције масног ткива: Одређивање дистрибуција масног ткива DEXA методом или путем СТ/MRI; Одређивање биомаркера масног ткива: лептин и адипонектин; Масна јетра;
- Атерогена дислипидемија: Одредити ниво аро В, Non-HDL-Hol, мале LDL партикуле;
- Поремећај гликорегулације: Урадити OGTT;
- Инсулинска резистенција: Одредити инсулин наше, HOMA-IR;
- Васкуларна дисфункција: Мерење ендотелне дисфункције; Утврдити присуство микроалбуминурије.
- Проинфламаторно стање: Повећан ниво CRPa; Повећан ниво инфламаторних цитокина (TNF alfa, IL-6);
- Протромботичко стање: Анализирати фибринолитичке факторе (PAI-1) и факторе згрушавања;
- Хормонски статус: Испитати хипофизно-адrenalну осовину.

*АроВ – аполипопротеин Б; LDL - Low-density lipoprotein, липопротеин ниске густине; OGTT – орални тест толеранције глукозе; CRP – Ц-реактивни протеин; TNF alfa - фактор туморске некрозе алфа; IL 6 - интерлеукин 6; PAI 1 – инхибитор плазминоген активатора 1;

Примећено је у АТР III научном програму¹⁶ да неке особе испољавају особине инсулинске резистенције и метаболичког синдрома са само умереним повећањем обима струка (тј. између 94 и 101 cm код мушкараца или 80 и 87 cm код жена). Карактеристике које могу предиспонирати ИР и МетС код таквих особа су следеће: (1) дијабетес мелитус типа 2 код рођака првог степена пре 60 година¹⁷; (2) болест полицистичних јајника¹⁸; (3) масна јетра¹⁹; (4) С-реактивни протеин (CRP)> 3 mg /L²⁰; (5) микроалбуминурија²¹; (6) оштећена толеранција глукозе²²; (7) повишен укупни ароВ^{23,24}.

Јуна 2014. године у Вашингтону је организован стручни састанак од стране водећих америчких асоцијација као „позив на акцију“ усредсређен на дефинисање нових модела приступа пацијентима са МетС и решавање савремених питања везаних за кардиометаболички ризик²⁵. Експерти који су представљали више од 20 струковних организација су учествовали на овом округлом столу. Постигнут је консензус да је МетС

сложено патофизиолошко стање које се састоји од скупа фактора ризика, које је прогресивно у свом току и повезано са озбиљним и опсежним коморбидитетима али клинички недовољно препознато. Предложен је нови модел приступа МетС који уводи афирмисане и нове концепте који ће захтевати даљи развој консензуса, валидацију и оптимизацију у будућности. На основу патофизиолошких механизма предложена су четири подтипа МетС:

1. Доминантно липидни подтип кога карактерише атерогена дислипидемија;
2. Доминантно васкуларни подтип који укључује протромботско и проинфламаторно стање и хипертензију;
3. Доминантно гојазни подтип који обухвата поремећаје спавања и неалкохолну масну јетру;
4. Доминантно са инсулинском резистенцијом подтип који укључује дијабетес типа 2, гестацијски дијабетес и синдром полицистичних јајника.
5. Подтип са осталим факторима ризика као што су: хормонска дисфункција, хронична болест бубрега, хиперурикемија.

Предлаже се скрининг, стратификација ризика и алгоритамско вођење пацијената према одређеном подтипу и стадијуму промена. Треба идентификовати ризичне особе пре него што се МетС развије, морају бити препознати подтипови и фазе МетС ради ефикаснијег усмеравања мера превенције и терапије²⁵.

У консензус документу из 2022. године група пољских аутора предлаже да је за дијагнозу МетС потребно присуство гојазности и два од три следећа критеријума: хипертензија, поремећај метаболизма глукозе или повишен ниво Non-HDL холестерола тј. присуство атерогене дислипидемије². Истиче се да осим главних компоненти МетС такође обухвата додатна стања као што су: оштећена функција бубрега, стеатоза јетре, опструктивна апнеја у сну, срчана инсуфицијенција са очуваном ејекционом фракцијом, синдром полицистичних јајника, хронична инфламација, симпатичка активација и хиперурикемија.

1.3 Преваленција метаболичког синдрома

Преваленцију МетС је тешко одредити с обзиром да она значајно варира у зависности од коришћених критеријума²⁶. Показано је да је већа у оним студијама које су користиле IDF критеријуме у односу на преваленцију која је добијена коришћењем NCEP ATP III критеријума²⁶. Ова разлика је последица ниже вредности коришћене за обим струка у циљу дефинисања абдоминалне гојазности у IDF критеријумима. Према литературним подацима учесталост се креће у распону од 10-40%²⁷. Процењује се да приближно једна четвртина одрасле европске популације има метаболички синдром, са сличном преваленцијом у Латинској Америци²⁷. Према подацима епидемиолошке студије рађене у Пољској - WOBASZ у старосној популацији од 20 до 74 година преваленција МетС је била 33% код жена и 39% код мушкараца². Подаци великог испитивања NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) које је укључило 8.814 мушкараца и жена сугеришу да је око 20–30% одраслих у развијеним земљама имало метаболички синдром²⁸. Интернационална федерација за дијабетес процењује да 25% светске адултне популације има МетС а од компликација овог синдрома годишње у свету умире 3,2 милиона људи²⁹.

На основу до сада објављених података уочава се да преваленција метаболичког синдрома расте паралелно са глобалном епидемијом гојазности и нездравог начина живота који укључује и физичку неактивност. Weiss и сарадници су показали да преваленција МетС расте у зависности од степена гојазности достижући чак 50 % код веома гојазних младих људи³⁰. Са вишим индексом масе тела драматично се повећава се преваленција МетС³¹. За мушкарце који су учествовали у NHANES III преваленција МетС је била 4,9 односно 13 пута већа за оне особе које су класификоване као прекомерна тежина или гојазност у поређењу са онима нормалне тежине. Сличан тренд је примећен и код жена, са повећаном преваленцијом од 4,5 и 8,1 пута респективно. У популационој студији коју је описао Everson са сарадницима ризик од развоја метаболичког синдрома је повећан за скоро 20% за сваких 5% повећања тежине од 20 до просечно 53 година³².

Утврђене су разлике у преваленци МетС везане за пол, старост, етничку припадност испитаника, нижи социјални статус, физичку неактивност, пушење, посменопаузални статус³¹. Један од најконзистентнијих налаза је да преваленца МетС веома зависи од старости популације²⁶. Ово је показано у Иранској студији где је

преваленца МетС била мања од 10% код мушкараца и жена старости од 20–29 година, са порастом на 38% и 67% у старосној групи од 60 до 69 година³³. Да преваленца расте са годинама нађено је и у NHANES III испитивању, код особа старости 20-29 година МетС имало је 7 % испитаника а код старосне групе 60-69 година 44 %²⁸.

Већи број студија је потврдио утицај етичке припадности на учесталост МетС. У NHANES испитивању највиша преваленца МетС међу етничким групама у САД показана је код Хиспанаца 32%³¹. Мању вероватноћу да имају МетС имали су припадници црне расе мушког пола у односу на не-хиспанске белце док су црне жене чешће имале метаболички синдром од белих. Низак ниво образовања и одмакла животна доб били су независно повезани са повећаном вероватноћом метаболичког синдрома. Сматра се да је учесталост МетС све већа у земљама у развоју источне Азије, укључујући Кину, Јапан и Кореју. Преваленца метаболичког синдрома у источној Азији кретала се од 8-13% код мушкараца и од 2-18% код жена, у зависности од популације и коришћених дефиниција^{34,35, 36}.

Ако се разматра дистрибуција МетС по половима подаци су неконзистентни. Постоје саопштења да се МетС чешће јавља код мушкараца уколико се за дијагнозу овог синдрома користе критеријуми WHO или IDFa, односно међу половима нема значајне разлике уколико се користе критеријуми NCEP-АТРИИ²⁶. У The Botnia студији метаболички синдром дефинисан по критеријумима Светске здравствене организације био је заступљенији код мушкараца у поређењу са женама³⁷. Чини се да се преваленција метаболичког синдрома повећава код жена, нарочито код оних у фертилној доби³⁸. Жене су изложене повећаном ризику због повезаности са стањима као што су трудноћа, употреба оралних контрацептива и синдром полицистичних јајника³⁹. За метаболички синдром и синдром полицистичних јајника заједничка карактеристика је присуство инсулинске резистенције због чега је кардиометаболички ризик повишен у обе групе^{40,41}. Показана је скромна повезаност између метаболичког синдрома и рака дојке, посебно код жена у постменопаузи⁴². Новија истраживања су наговестила могућност повезаности између недостатка тестостерона и метаболичког синдрома⁴³.

Пацијенти са МетС имају 3 до 4 пута повећан ризик за развој ДМТ2^{44,45}. Супротно дефиницији WHO, NCEP дефиниција за дијагнозу МетС не захтева одређивање инсулинске резистенције али више од 95% пацијената који су испуњавали дијагностичке критеријуме имало је ИР потврђену додатним тестовима⁴⁶. У испитивању Ramana и

сарадника анализирана је учесталост метаболичког синдрома код оболелих од ДМТ2. Преваленција МетС била је 73,8% (95% CI 71,5–76,0), а коригована у односу на пол и старост износила је 73,3% (95% CI 73,2–73,3). Преваленција је била виша код жена 83,3% (95% CI 80,4–86,1) него код мушкараца 65,3% (95% CI 61,9–68,7)⁴⁷.

1.4 Клинички и прогностички значај метаболичког синдрома

Скуп фактора ризика који чине МетС се сматра водећим узроком епидемије кардиоваскуларних болести³. Присуство МетС повећава ризик за будући кардиоваскуларни морбидитет и морталитет 2 до 3 пута^{37,48,49}. Анализа повезаности МетС и васкуларних оштећења показала је да је МетС повезан са већим васкуларним оштећењима него што се то очекивало од појединих компоненти овог ланца⁵⁰. Резултати велике студије која је испитивала ефекте фактора ризика на КВ исходе (INTERHEART study) су показали да се дислипидемија, хипертензија, абдоминална гојазност и дијабетес налазе међу девет најзначајнијих фактора ризика који чине заједно 90% популационог ризика за настанак инфаркта миокарда⁵¹. Према Фрамингхамској студији МетС је предиктор новонасталих КВБ у 25% случајева⁵². У Ботниа студији која је обухватила 4483 особа са нормалном толеранцијом глукозе, оштећеном толеранцијом на глукозу или дијабетесом присуство МетС је утростручило ризик за настанак коронарне болести и мозданог удара за 6,9 година праћења³⁷. Код болесника са метаболичким синдромом у поређењу са онима без њега, били су већи и морталитет од кардиоваскуларних болести (12% према 2,2%, $p < 0,001$) и укупни морталитет (18% према 4,6%, $p < 0,001$). Мета-анализа која је укључила 87 студија са 951.083 испитаника показала је да је МетС био повезан са 2 пута већим ризиком за КВБ и кардиоваскуларним морталитетом⁵³. МетС је присутан у око 50% пацијената са дијагностикованом васкуларном болешћу, а превладава међу женама^{54,55}. Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study поредила је 1200 наизглед здравих мушкараца старости од 42-60 година. Током 12-годишњег праћења показано је да је смртни исход услед кардиоваскуларних болести 2,9-4,2 пута чешћи у присуству метаболичког синдрома⁴⁹. The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) је показала да је метаболички синдром био независни фактор ризика за кардиоваскуларне догађаје код испитиване групе 6595 мушкараца старости 45-64 година. МетСу је био присутан код 24% испитаника. Од компоненти МетС хипертензија је

била најзаступљенија (75 %), потом хипертриглицеридемија (49 %) и низак HDL-холестерол (38%)⁵⁶. Анализа података добијених из проспективне студије о дијабетесу The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) показала је да је дислипидемија најзначајнији фактор ризика за настанак коронарне болести код особа са дијабетесом, нарочито код жена⁵⁷. Снижен ниво HDL-холестерола ($< 1,04 \text{ mmol/L}$) и повишен ниво триглицерида ($> 1,7 \text{ mmol/L}$) су јасни маркери повећаног кардиоваскуларног ризика¹³. Бројним је истраживањима показано да су мале густе LDL честице које су карактеристика атерогене дислипидемије повезане са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја^{58,59}. Атерогена дислипидемија била је повезана са повећаним ризиком од неме миокардне исхемије и коронарне болести код пацијената са дијабетесом типа 2 и нивоом LDL-холестерола $< 3.35 \text{ mmol/L}$ у студији Валесија и сарадника која је укључила 1080 асимптоматских пацијената са дијабетесом типа 2⁶⁰.

Метаболички синдром између трудноћа повећава ризик од поновљене прееклампсије, према ретроспективној кохортној студији на 197 жена које су имале прееклампсију током прве трудноће. Од 197 жена, 40 (20%) је имало метаболички синдром између трудноћа. Од ових 40 жена, 18 (45%) је имало прееклампсију током друге трудноће, у поређењу са 27 (17%) од 157 жена без МетС између трудноћа. Ризик од поновљене прееклампсије повећавао се са бројем присутних компонената метаболичког синдрома⁶². Додатна истраживања указују на могућност да МетС негативно утиче на неурокогнитивне перформансе, одговоран за убрзано когнитивно старење^{63,64}.

1.5 Етиопатогенеза метаболичког синдрома

Сматра се да инсулинска резистенција има централно место у патогенези МетС али се све већи значај придаје повећаној концентрацији малих густих, проатерогених LDL партикула код ових особа. Значај ИР је препознат од СЗО која је уврстила овај параметар као примарни дијагностички критеријум¹¹. Инсулинска резистенција (ИР) се дефинише као немогућност инсулина да оствари нормалан биолошки ефекат у концентрацијама које су ефикасне у здравих особа. Инсулинска сензитивност (ИС) изузетно варира и у здравих, нормогликемичних особа а смањена ИС има врло значајну улогу у настанку низа обољења, а нарочито типа 2 дијабетеса^{65,66}. Код особа са ИР постоји значајно већи ризик развоја атеросклерозе, посебно коронарне болести,

есенцијалне хипертензије, синдрома полицистичних оваријума, неалкохолне масне јетре и одређених типова малигнитета⁶⁷.

Сматра се да је за испољавање ИР великим делом је важна генетска предиспозиција али да утицај начина живота и навика у исхрани значајно доприноси њеном испољавању тако да генетски фактори учествују са 50%, гојазност са 25% а начин живота (исхрана и физичка неактивност) са 25%⁶⁸. Прекомерна исхрана, физичка неактивност и процес старења су повезани са повећањем количине масног ткива и нивоа цитокина што фаворизује развој ИР, МетС и ДМТ2⁶⁷. Иако се последњих година знање о регулаторној функцији инсулина, везивању инсулина, функцији инсулинског рецептора и интрацелуларној сигналној каскади дефинитивно повећало, патофизиолошки механизам резистенције на инсулин на молекуларном нивоу још увек није у потпуности разјашњен. Након везивања инсулина за рецептор активира се сложени пут сигналне трансдукције^{69,70}. Теоретски ИР може бити узрокована поремећеним везивањем за инсулин-рецептор, самим дефектима рецептора или поремећајем у сигналној трансдукцији. Ово последње се сматра најважнијим узроком резистенције на инсулин што се манифестује смањеним транспортом глукозе у ћелије услед смањене транслокације GLUT 4 транспортера (глукозни транспортер 4) као и смањене синтезе гликогена⁷¹.

Под нормалним околностима након везивања инсулина за рецепторе долази до аутофосфорилације бета субјединице на шта се надовезује фосфорилација неколико унутарћелијских протеина, укључујући инсулин рецепторски супстрат-1 (eng. insulin receptor substrate 1, IRS-1), који су снажно повезани са ензимом фосфатидил-инозитол-3-киназом (PI-3K). Везивање инсулина за рецептор доводи до значајног повећања активности PI-3K што је од кључног значаја за унутарћелијско преношење сигнала како у кардиоваскуларним тако и у другим инсулин сензитивним ткивима. Повећање активности ензима PI-3K доводи до пораста нивоа азотооксида (NO), активности натријумске пумпе, калијумских канала и сензитивности миофиламената на калцијум, односно вазодилатације, а резистенција на дејства инсулина у васкуларним и другим инсулин-сензитивним ткивима се може повезати са смањеном активношћу PI-3K⁷². Студија Yua и сарадника је показала да је поремећај доминантно на нивоу инхибиције фосфорилације IRS-1 (insulin receptor substrate 1) и њихове интеракције са PI - 3K сигналним путем⁷³.

Инсулинска резистенција на нивоу рецептора онемогућава везивање инсулина за рецептор а самим тим и преузимање глукозе која остаје у екстрацелуларном простору и развија се хипергликемија са последичном компензаторном хиперинсулинемијом. Временом долази до исцрпљивања β ћелија и јавља се хипоинсулинизам. Ово доводи до даље интолеранције глукозе или до клинички испољеног ДМТ2.

Један од најзначајнијих фактора у развоју ИР је повећање нивоа циркулишућих слободних масних киселина (СМК) услед изостајања липолитичког дејства инсулина. У присуству ИР висцерални адипоцити су сензитивнији на метаболичке ефекте липолитичких хормона – гликокортикоида и катехоламина што доводи до повећаног ослобађања СМК у портни систем⁷⁴. Повећан доток СМК са периферије у јетру, у стању ИР, стимулише хепатичку синтезу и секрецију триглицеридима богатих липопротеина веома мале густине (VLDL, eng. very low density lipoprotein), као и хепатичку продукцију АпоВ₁₀₀ – главног аполипопротеина LDL холестерола што резултира повишењем његовог нивоа. У нормалним околностима инсулин супримира формирање великих VLDL партикула и секрецију Апо В₁₀₀, али у стањима инсулинске резистенције високе вредности инсулина чине јетру резистентном на инхибиторни ефекат инсулина на секрецију VLDL⁷⁵ и Апо В₁₀₀. Такође је смањена деградација Апо В₁₀₀ у гранулираном ендоплазматском ретикулуму чиме се стварају услови за већу продукцију VLDL честица које се лакше трансформишу у мале и густе LDL партикуле. У мишићима СМК инхибирају инсулин-посредовано преузимање гликозе, смањују стварање гликогена и повећавају ниво интрамиоцелуларних липида. Акумулација СМК у панкреасним острвцима доприноси настанку поремећаја инсулинске секреције, што доводи до настанка гликозне интолеранције⁶⁷.

Хронична компензаторна хиперинсулинемија остварује ефекте директног оштећења унутрашњих структура зида крвног суда пре свега ендотела, цитотоксичним дејством, повећањем интрамуралне перфузије и локалним метаболичким ефектима⁷⁶. Убрзана атеросклероза каква се виђа код инсулинске резистенције проузрокована је и хиперкоагулабилношћу, поремећеном фибринолизом (због повишеног нивоа инхибитора ткивног плазминоген активатора 1 (ПАИ-1; eng. PAI-1) токсичним оштећењем ендотела хроничном субклиничком инфламацијом, оксидативним стресом и хипергликемијом⁶⁷.

Висцерална маст представља високоактивно метаболичко и ендокрино ткиво које секретује многе адипокине који регулишу бројне физиолошке и патофизиолошке процесе у организму. Са хиперпродукцијом масног ткива долази и до повећања нивоа проинфламаторних цитокина, укључујући интерлеукин 6 (IL-6), резистин, фактор туморске некрозе α (eng. Tumor necrosis factor-alpha; TNF- α), ангиотензиноген, као и CRP^{77,78}. Са друге стране код гојазних особа, особа са MetC и дијабетесом услед смањене системске продукције ниже су вредности адипонектина који има антиинфламаторна, антитромботична и антиатерогена својства што је удружено са настанком убрзане атеросклерозе и са повишеним KB ризиком⁷⁹. Претпоставља се да су адипокини и стање благог степена инфламације веза између MetC, инсулинске резистенције, гојазности и кардиоваскуларних болести⁸⁰. Гојазност је стање које карактерише хронична, системска упала ниског степена што је сигнификантно повезано са падом адипонектина^{81,82}.

1.6 Компоненте метаболичког синдрома

1.6.1 Атерогена дислипидемија

Типичан липидни профил код MetC карактерише комбинација ниског HDL холестерола, присуство малих густих LDL честица и повишених триглицерида (TG) што се дефинише као атерогена дислипидемија (АД)⁸³. Ове фракције липида заједно чине „атерогену липидну тријаду” која је независан фактор ризика за кардиоваскуларне болести. NCEP–АТР III критеријуми за дијагностиковање MetC дефинишу повишене вредности триглицерида као вредности ≥ 1.7 mmol/L а низак HDL холестерол је <1.03 mmol/L код мушкараца, тј. < 1.29 mmol/L код жена¹⁶.

Овакав липидни профил је типичан за болеснике са дијабетесом типа 2, метаболичким синдромом и болеснике са већ постојећом кардиоваскуларном болешћу⁸⁴. Све је већи број доказа да су ниска концентрација HDL холестерола и повишени нивои триглицерида предиктори кардиоваскуларних болести независно од нивоа LDL холестерола^{85,86}. У присуству абдоминалне адипозности или дијабетеса, који обично прате ову липидну комбинацију, отежано је искоришћавање глукозе због инсулинске резистенције⁸⁷. Енергија се добија из депоа масти, уз ослобађање слободних масних киселина киселина, што подстиче повећану хепатичну продукцију триглицеридима

богатих високо атерогених партикула врло ниске густине - VLDL. Један од седморо испитаника са овом комбинацијом анализа (триглицериди $> 2,26 \text{ mmol/L}$ и HDL холестерол $<0,91 \text{ mmol/L}$) имао је инфаркт миокарда у the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study⁸⁸. Код пацијената са дијабетесом типа 2 кардиоваскуларни ризик повезан са повишеним триглицеридима и ниским HDL холестеролом је једнако висок као код пацијената са коронарном васкуларном болешћу потврђено је у ACCORD студији⁸⁹. Регулисање вредности LDL холестерола не смањује преостали васкуларни ризик тзв. резидуални ризик који је повезан с ниским нивоима HDL холестерола и повишеним триглицеридима. У PROVE IT-TIMI 22 студији (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction Study) је показано да повишен ниво TG повећава ризик од коронарног догађаја, упркос постигнутим циљним вредностима LDL холестерола испод $1,8 \text{ mmol/L}$ за 27 %⁹⁰. Присуство атерогене дислипидемије било је повезано са већим преосталим кардиоваскуларним ризиком у два велика клиничка испитивања PERFORM (Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin With Terutroban in Patients With a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack) и SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) која су укључила особе са преживелим можданом ударом или транзиторним исхемијским атакон након чега су били на оптималној статинској терапији⁹¹.

Код особа са АД повећана је концентрација триглицеридима богатих липопротеина (ТБЛП) - VLDL, IDL, хиломикрона који су повезани са повећаним ризиком од КВБ. Директно измерени ТБЛП су били у корелацији са повећаним ризиком од атеросклеротских кардиоваскуларних догађаја у Framingham Heart Study и Jackson Heart Study⁹². ТБЛП су снажне проинфламаторне честице што вероватно доприноси њиховом укупном атерогеном профилу⁹³.

1.6.1.1 Мале густе LDL партикуле (LDL В фенотип)

Бројна истраживања спроведена последње деценије показала су да је за развој атеросклерозе, коронарне болести срца и исхемијског можданог удара важан и квалитет LDL партикула као честица са највећим атерогеним потенцијалом а не само њихов број како се раније сматрало⁸³. У MetC ниво LDL-холестерола је благо повишен или у

границама нормале али је састав LDL партикуле измењен у смислу да оне постају мале и густе. Ове промене у композицији LDL честице повезане су са повећаним ризиком од кардиоваскуларних догађаја нарочито са високим ризиком од коронарне болести и инфаркта миокарда⁹⁴. Такође је доказано да је управо количина малих густих LDL честица добар предиктор кардиоваскуларног и цереброваскуларног ризика код болесника са МетС⁹⁵.

Узрок ове абнормалности у грађи LDL партикуле је хипертриглицеридемија. Овакав облик LDL партикуле не виђа при вредностима триглицерида мањим од 1.5 mmol/L⁹⁶. Из повећане количине слободних масних киселина у јетри настаје више триглицерида и последично више VLDLа који се у делипидационој каскади конвертује у још атерогенији IDL (Intermediary Density Lipoprotein) уз пад HDL-холестерола. IDL честице се задржавају у плазми 2-6 сати и брзо се трансформишу у LDL чији је полуживот дуг 3-4 дана. Главни састојци LDL партикула су холестерол естри и ApoB₁₀₀. Повећан ApoB₁₀₀ је независан фактор ризика атеросклерозе док повећани нивои ApoA имају заштитну улогу⁹⁷. Резултати неких испитивања указују да повишени ниво ApoB код болесника са МетС представља бољи предиктор КВБ него апсолутна вредност LDL холестерола⁹⁸.

У условима триглицеридемије VLDL честице остају у крвотоку дуже због чега долази до већег преноса естера холестерола између липопротеинских честица уз помоћ беланчевине преносника естера холестерола (cholesterol ester transfer protein, CETP)⁸³. Естри холестерола из HDL честица појачано прелазе у VLDL и LDL партикуле повећавајући њихову густоћу па тако и повећана активност CETP-а доприноси настанку густих триглицеридима богатих LDL честица⁹⁹. Овако измењене честице су добар супстрат за деловање ензима јетрене липазе који хидролизира њихове триглицериде па настају мале густе LDL-честице. Структуралне промене LDLа доводе до негативног набоја и повећања густине, цитотоксичности и хемостатског дејства посебно ка моноцитима и макрофагама⁹⁷.

Једна од карактеристика ових честица је да имају мању склоност везивања за LDL-рецепторе због чега дуже бораве у крвотоку и лакше се инфилтрирају у зидове артерија узрокујући таложење липида у њој. Оне су такође осетљивије су на оксидацију а управо оксидативна модификација LDL честица и њихова фагоцитоза у интиму од стране макрофага представља иницијални догађај у процесу атеросклерозе¹⁰⁰.

У пероксидацији LDL честица најважније су промене на ApoB₁₀₀ јер у њему настаје фрагментација и смањење аминокиселина као што су хистидин, лизин, пролин а стварају се алдехиди⁹⁷. Хипергликемија доводи до гликозилације LDL партикула на ApoB лизинском остатку и повећане продукције завршних продуката (AGE продукти – „advanced glycosylation end-product“) који су генератори слободних радикала који потенцирају даље ендотелно оштећење¹⁰¹.

1.6.1.2 Оксидисани LDL холестерол

Метаболички синдром је удружен са израженим оксидативним стресом у зидовима крвних судова. Један од биомаркера оксидативног стреса и ендотелне дисфункције је оксидисани LDL холестерол (oxLDL-C). Оксидисане LDL партикуле показују велику атерогеност и значајан су фактор у настанку ендотелне дисфункције и прогресији атеросклерозе. Трансформација LDL честице у форму оксидативно модификоване LDL партикуле одиграва се у зиду крвог суда у који ове честице продиру између оштећених ендотелних ћелија. Први корак оксидативне модификације LDL честице јесте пероксидација незасићених масних киселина у фосфолипидима као и естерификованих са глицеролом и холестеролом¹⁰². Оксидацијом лецитина у LDL честици настаје лизолецитин који је хемотаксички агенс за циркулишуће моноците и Т лимфоците¹⁰¹. OxLDL садржи модификовани Apo B, кога не може да препозна LDL рецептор, па се oxLDL из циркулације уклања алтернативним путем везивањем за „scavenger“ рецептор на макрофагима. Форсирано преузимање OxLDL преко ових рецептора доводи до повећања количине липида у цитоплазми ћелија које попримају пенушави изглед по чему су и добиле име. Препуњеност пенушавих ћелија липидима доводи до њиховог пропадања а од ћелијског детритуса формира се липидно језгро атероматозног плака¹⁰³. Из макрофага се ослобађају проинфламаторни цитокини (IL-1, TNF-α) што води у васкуларну инфламацију и дисфункцију ендотела¹⁰⁴. Такође под дејством oxLDL појачана је секреција инхибитора плазминоген активатора-1 и ендотелина-1 што доприноси прокоагулантним својствима. Смањена активност фибринолитичког система, активација тромбоцита, хронична инфламаторна реакција ендотела разлози су за повећану склоност ка тромбози¹⁰⁵.

Постоје бројни докази који указују на значај имунолошких дешавања у настанку атеросклеротских плакова. OxLDL и гликозилирани LDL са измењеним Apo B испољавају антигена својства. Покрећу се аутоимуни механизми са стварањем имуних комплекса који се одстрањују из циркулације путем Fc рецептора на макрофагима доприносећи даљој акумулацији липида у њима¹⁰⁵.

Већ је истакнуто да се оксидативна модификација LDL честице у потенцијално проинфламаторни, имуногени и цитотоксични oxLDL сматра данас кључном компонентом у развоју атеросклерозе. Повишени нивои oxLDL партикула нађени су у плазми оболелих од кардиоваскуларних болести, дијабетеса, код тешке гојазности, Алзхеимерове болести, код старих особа, код особа са MetC. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study (CARDIA) која је укључила 1889 испитаника старости 18 до 30 година који су праћени 20 година је показала да је већа концентрација oxLDLa удружена са метаболичким синдромом у целини, али и његовим компонентама - абдоминалном гојазношћу, хипергликемијом и хипертриглицеридемијом¹⁰⁶. Особе са повишеним oxLDL имају 3,5 пута већу склоност да развију MetC у наредних 5 година¹⁰⁶. У студији која је укључила 3987 особа без дијабетеса веће концентрације oxLDL биле су повезане са MetC и његовим компонентама независно од централне гојазности и инсулинске резистенције¹⁰⁷.

Присуство повишених нивоа oxLDL повезано је са повећаним ризиком од кардиоваскуларних болести. Према резултатима студије Холвета (Holvoet) и сарадника повишена вредност oxLDL нађена је код особа са коронарном болешћу¹⁰⁸. Концентрације oxLDL у плазми могу бити значајно више код болесника са стабилном или нестабилном ангином пекторис, односно акутним инфарктом миокарда него код здравих особа. У раду Ехара (Ehara) и сарадника показана је удруженост и позитивна корелација OxLDLa са тежином акутног коронарног синдрома¹⁰⁹. Код особа старије животне доби нађена је повезаност метаболичког синдрома са вишим нивоом циркулишућег oxLDL што је било удружено са већом диспозицијом према коронарној болести (The Health, Aging, and Body Composition study)¹¹⁰.

1.6.1.3 Снижен ниво HDL партикула

HDL честице су најмање липопротеинске честице са централним језгром састављеним од холестерол естра које је обложено различитим аполипопротеинима.

Синтетишу се у јетри и танком цреву а настају такође и разградњом липопротеинских партикула богатих триглицеридима у циркулацији. Насцентна HDL честица секретована из јетре дискоидног је облика, састављена из двоструког слоја фосфолипида, ApoA1 и AII и слободног холестерола. Она се трансформише у зрелу HDL партикулу захваљујући активности ензима лецитин-холестерол-ацил-трансферазе (LCAT), хепатичне липазе (HL) и фосфолипид-трансфер протеина¹¹¹. Попуњава се холестеролом, постаје сферична, најпре као мања HDL 3 потом настаје већа HDL2 честица⁹⁷. У зависности од изабране лабораторијске методе, различите субфракције HDL честица могу се разликовати. Методом ултрацентрифугирања издвојене су према величини следеће подкласе од малих густих до великих честица: HDL3c, HDL3b, HDL3a, HDL2a, HDL2b које се разликују величини, саставу али и атерогеном потенцијалу. Велики број студија се бавио испитивањем антиатерогеног потенцијала различитих субфракција HDL-C. Иако резултати студија нису у потпуности конзистентни прихваћено је мишљење да мање HDL честице (HDL3 субфракције) које су сиромашније липидима имају већи капацитет код здравих особа да преузму холестерол из периферних ткива у процесу реверзног транспорта холестерола, а тиме и већи антиатерогени учинак.

Један од основних механизма антиатерогеног дејства HDL-C јесте управо реверзни транспорт холестерола тј. пренос вишка холестерола из зидова крвних судова, макрофага и пенастих ћелија у јетру где се даље метаболишу или уграђују у друге липопротеинске честице¹⁰¹. HDL честице поседују велики антиоксидативни потенцијал који углавном потиче од аполипопротеина A-I (ApoA1), који има способност уклањања оксидативних фосфолипида са површине LDL честица, чиме се инхибира њихова оксидација¹¹². Антиоксидативном профилу HDL честица доприносе ензими који се налазе на њиховој површини и спречавају оксидативну модификацију LDL честица – параоксоназа 1, глутатион пероксидаза (GSPx), фактор активације тромбоцита ацетилхидролаза (PAF-AH, eng. platelet activating factor acetylhydrolase). HDL-C штити LDL честице од слободних радикала и њихове оксидације што превенира хемотаксу и адхезију моноцита на ендотелне ћелије, миграцију у субендотелни простор и даљу трансформацију и учествује у интраваскуларној разградњи триглицеридима богатих липопротеинских честица¹¹¹. Појачавањем ендотелне синтезе азот-оксида (NO), снажног вазодилататора, HDL може ублажити ендотелну дисфункцију¹¹³. HDL-C смањује ризик од тромбозе инхибирањем активације и агрегације тромбоцита¹¹⁴. Ове честице имају и ендотелну антиапоптотичку функцију која укључује активацију фосфатидил-инозитол 3

киназе (PI3K)/Akt и појачану регулацију апоптотског протеина Bcl-2-like protein 1 (такође познатог као регулатор апоптозе Bcl-xL)¹¹⁵.

Литературни подаци указују да је низак ниво HDL холестерола јак, независан и инверзни предиктор ризика за прерану атеросклерозу и КВБ¹¹⁶ али концентрација и величина HDL-C нису најбољи показатељи њиховог антиатерогеног потенцијала. Студије такође указују да дисфункционални HDL који се среће код особа са АД може бити значајнији за развој атеросклерозе од самог нивоа HDL-C^{117,118}. У стањима оксидативног стреса, инфламације, хипергликемије, хипертриглицеридемије HDL3 субфракције су подложније структурним и функционалним модификацијама у односу на веће HDL 2 субфракције. Тако измењене HDL честице губе на свом антиатерогеном потенцијалу, долази до промене биолошке активности и оне прелазе у такозване "дисфункционалне HDL честице"^{119,120,121}. Једна од најзначајнијих промена је структурна модификација HDL честица која настаје као последица смањене синтезе аро А-I у јетри и замене аро А-I са површине HDL честица серумским амилоидом А (SAA), протеином акутне фазе инфламације. Као резултат ових метаболичких промена, HDL честице садрже мање ароА-I¹¹⁹. Са друге стране повећан је садржај оксидованих фосфолипида, триглицерида¹²², серумског амилоида А, комплемента С3 и других инфламаторних протеина¹²³ што подстиче инфламацију у артеријама. Разумевање карактеристика дисфункционалног HDL-а или аполипопротеина А-I у клиничкој пракси могло би довести до нових дијагностичких и терапијских приступа атеросклерози.

Интравакуларне ултразвучне студије показују да пацијенти са ниским HDL-C и високим TG имају опсежније промене на коронарним крвним судовима од оних са изолованим повишењем LDL-C¹²⁴. Повезаност између смањених ниво HDL-C и повећаног ризика од болести срца је доказана независно од нивоа TG и других фактори ризика¹²⁵.

Анализа која је користила податке велике базе SCORE пројекта укључила је 104.961 особа (45% жена), без претходног постојања коронарне болести срца из 7 обједињених европских проспективних студија са циљем да утврди протективну улогу HDL-C у настанку КВБ. Мултиваријантна анализа је потврдила снажну везу између HDL-C и морталитета од КВБ и коронарне болести код особа оба пола, у свим старосним групама и на свим нивоима кардиоваскуларног ризика¹²⁶. Због доказа о протективном утицају HDL-C у неколико студија овај параметар се користи у већини система за процену KB ризика, укључујући HeartScore. Са друге стране постоје саопштења да

веома високе вредности HDL-C нису удружене са атеропротекцијом¹²⁷. На основу епидемиолошких студија, ниво HDL-C који је удружен са повећаним КВ ризиком је за мушкарце < 1.0 mmol/L (40 mg/dL) и за жене < 1.2 mmol/L (48 mg/dL). Улога HDL-C у заштити против кардиоваскуларних обољења доведена је у питање у неколико студија користећи Менделиан рандомизацију^{128,129}. Опсервациона кохортна студија CANHEART (Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team) испитивала је везу између HDL-C и кардиоваскуларног и не- кардиоваскуларног морталитета. Укључено је укупно 631.762 особа старости између 40 и 105 година, без претходних КББ или озбиљних коморбидитета. Аутори су закључили да постоје сложене везе између нивоа HDL-C и социодемографије, начина живота, присуства коморбидитета и морталитета. Нижи нивои HDL-C су били независно повезани са већим ризиком од КВ смрти и карцинома и укупним морталитетом у поређењу са референтним вредностима HDL-C али и код појединаца са вишим нивоима HDL-C (> 1,8 mmol/L код мушкараца, > 2,33 mmol/L од жена) такође је нађен повећан ризик од морталитета других узрока. Ови подаци сугеришу да је ниво HDL-C показатељ општег здравственог стања и да можда није независни фактор ризика за КББ¹³⁰.

1.6.1.4 Повећан ниво триглицерида

Хипертриглицеридемија (HTG) је врло чест проблем у клиничкој пракси са преваленцијом од око 10% у одраслој популацији са знатном међурегионалном варијабилношћу¹³¹. Преваленца благе до умерене хипертриглицеридемије расте паралелно са епидемијом гојазности и дијабетеса типа 2¹³². Дефинисана је горња граница за „нормалне“ вредности TG наше од 1,7 mmol/L (150 mg/dL) док за постпрандијалне вредности TG не постоји прихваћена граница. Код испитаника са нормолипемеијом вредности TG након оброка ретко прелазе 4,6 mmol/L (400 mg /dL) чак и након масног оброка¹³³. Сматра се да су вредности TG веће од 2,3 mmol/L (200 mg/dL) повезане са повећаним КВ ризиком и представљају ниво када треба започети лечење код високоризичних особа према актуелним препорукама за лечење дислипидемија (класа I препорука)¹³⁴. Триглицеридима богати липопротеини и њихови остаци – ремнант честице се акумулирају у плазми већ при нивоима триглицерида наше > 1,2 mmol/L (>100 mg/dL)¹³⁵.

Тешка форма НТГ дефинисана као концентрација TG у плазми $>10 \text{ mmol/L}$ ($> 885 \text{ mg /dl}$) је ређа са преваленцијом у распону од 0,10 до 0,20% док се врло озбиљна хипертриглицеридемија са вредностима TG $>20 \text{ mmol/L}$ ($>1770 \text{ mg /dL}$) још ређе региструје са преваленцијом 0,014%¹³⁶. Поред КВ ризика вредности TG веће од 10 mmol/L носе велики ризик од настанка акутног панкреатитиса. По литературним саопштењима 15-20% испитаника са TG $> 11.3 \text{ mmol/L}$ ($>1000 \text{ mg/dL}$) развило је ову озбиљну компликацију^{137,138}.

У клиничкој пракси повишени серумски триглицериди најчешће су присутни код особа са МетС али је велики број болести и фактора који могу бити удружени са хипертриглицеридемијом. Фактори који доприносе повишењу TG у општој популацији су гојазност, пушење, физичка неактивност, исхрана богата угљеним хидратима, прекомерни унос алкохола, узимање појединих лекова (кортикостероиди, естрогени, тиазидни диуретици, ретиноиди, неселективни бета блокатори, циклофосфамид...). Повишени серумски TG могу се наћи код оболелих од дијабетеса, нефротског синдрома, хроничне бубрежне инсуфицијенције, хипотиреозе, системског еритемског лупуса, урођених генетских поремећаја. Као узроци примарних урођених НТГ описују се биалелне (хомозиготне или сложене хетерозиготне) мутације у једном од шест гена: LPL (у 80% случајева), APOC2, APOA5, LMF1, GPIIBP1 и GPD1^{131,134}.

Улога триглицерида као фактора ризика за настанак КВБ у прошлости је била предмет полемике али је великим епидемиолошким испитивањима потврђен њихов значај као фактора ризика за настанак КВБ¹³⁴. Резултати великих проспективних студија указују на то да вредности TG након оброка представљају прецизнији предиктор ризика за настанак КВБ у поређењу са вредностима у стању гладовања (наште)¹³⁴.

У једном од новијих саопштења анализирана је повезаност између нивоа триглицерида и кардиоваскуларних догађаја (појава инфаркта миокарда, нестабилне ангине, možданог удара или транзиторног исхемијског напада, коронарне реваскуларизације или кардиоваскуларне смрти). У анализу је укључено 2 424 865 одраслих особа узраста ≥ 40 година. Атеросклеротски КВ догађај имало је 196 717 испитаника, просечне старости 69 година, 30 % су биле жене. У овој групи хипертриглицеридемија (дефинисана у распону $1.52\text{--}5.63 \text{ mmol/L}$) уз постигнуте циљне вредности LDL холестерола је регистрована код 25,4 % особа. У поређењу са особама са нивоима TG $< 1,0 \text{ mmol/L}$, повећање концентрације TG било је повезано са повећањем

стоје примарног композитног КВ исхода тако да је у групи са $TG > 4,0 \text{ mmol/L}$ била је 52% већа ($p < 0,0001$) него у најнижој категорији нивоа TG ¹³⁹.

У проспективном испитивању које је укључило 6394 мушкараца и 7587 жена са периодом праћења од 26 година (Copenhagen City Heart Study) постпрандијални нивои TG били су повезани са повећаним ризиком од инфаркта миокарда, исхемијске болести срца и КВ смрти након прилагођавања за старост, укупни холестерол, ИМТ, хипертензију, дијабетес, пушење, конзумацију алкохола, физичку неактивност, примену хиполипемичке терапије, постменопаузални статус и хормонску терапију код жена¹⁴⁰. У анализи 17 популационих проспективних студија, повећани нивои TG у плазми били су повезани са повећаним ризиком од коронарне болести и код мушкараца и код жена, након прилагођавања за вредности HDL холестерола и друге факторе ризика¹⁴¹.

На основу резултата великих студија донет је закључак да је у процени укупног индивидуалног ризика важан ниво укупног холестерола али је као циљ терапије липидских абнормалности узета вредност LDL холестерола ($LDL-C$). Код особа које имају повишене вредности триглицерида бољу предиктивну вредност за будуће кардиоваскуларне догађаје има вредност $Non-HDL$ холестерола ($Non-HDL-C$) и ниво Апо В па су ови параметри означени као секундарни терапијски циљеви. $Non-HDL-C$ се израчунава као разлика укупног холестерол и HDL холестерола а практично је показатељ тоталног збира атерогених липопротеина у плазми ($VLDL$, $VLDL$ остатака, IDL , LDL , $Lp(a)$). У мета анализи Пуриа и сарадника анализирано је 9 клиничких студија са 4957 испитаника. Утврђено је да су вредности $Non-HDL-C$ значајније корелирале са прогресијом коронарног плака у односу на LDL -холестерол¹⁴². Ако се $Non-HDL-C$ користи као секундарни терапијски циљ треба тежити следећим циљним вредностима: $<2.2 \text{ mmol/L}$ ($<85 \text{ mg/dL}$), $<2.6 \text{ mmol/L}$ ($<100 \text{ mg/dL}$) и $<3.4 \text{ mmol/L}$ ($<130 \text{ mg/dL}$) за особе веома високим, високим и умереним КВ ризиком¹³⁴. Специфичан циљ за $Non-HDL-C$ би требало да буде $0,8 \text{ mmol/L}$ (30 mg/dL) већи од одговарајуће циљне вредности за $LDL-C$. Клиничари који употребљавају АпоВ у својој пракси могу да користе циљне вредности од $<65 \text{ mg/dL}$, $<80 \text{ mg/dL}$ и $<100 \text{ mg/dL}$ за особе веома високим, високим и умереним КВ ризиком (класа I препорука).

Повећани нивои TG повезују се са повишеним нивоима малих, густих LDL честица учествујући тако у настанку и прогресији атеросклерозе. Поред великог удела у атерогенези ови липиди имају значајан утицај на поремећаје коагулационог система. Доказано је да ендогени триглицериди подстичу ендотелне ћелије да појачано секретују

инхибитор плазминоген активатора (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI 1) што успорава процес фибринолизе¹⁴³. Повишене вредности PAI 1 нађене су код мушкараца млађе животне доби који су доживели акутни инфаркт миокарда а скок вредности у постинфарктој фази маркер је реинфаркта¹⁴³.

На повећану коагулабилност утиче и повећење синтезе VII, VIII и X фактора коагулације у условима НТГ. Смањењем концентрације TG у плазми долази до пада вредности ових чинилаца коагулације и PAI-1 а фибринолитички механизми успостављају нормалну функцију¹⁴³. НТГ доводи до промене структуре ћелијских мембрана и активирања аденил циклазе са настанком оксидативног стреса у ендотелним ћелијама, моноцитима и лимфоцитима што стимулише агрегацију и адхезију тромбоцита и пролиферацију глатко мишићних ћелија.

1.6.2 Абдоминална гојазност

Гојазност подразумева прекомерну количину масног ткива у организму. Данас се сматра мултифакторијалном хроничном болешћу која је узрокована неуједначеним односом између енергетског уноса, представљеним дневним уносом хране и других високоенергетских супстанци и енергетском потрошњом¹⁴⁴. Гојазност је метаболичка болест која је попримила епидемијске размере. Светска здравствена организација прогласила је гојазност највећом глобалном хроничном болешћу код одраслих који се све више претвара у озбиљнији проблем од неухрањености¹⁴⁵. Извештај СЗО за 2015. показује да је у европском региону укупна стопа гојазности код одраслих 21,5% код мушкараца и 24,5% код жена¹⁴⁶. Прекомерна телесна телесна тежина је удружена са настанком кардиоваскуларних болести, дијабетес мелитуса, остеоартритиса и малигнитета као што је карцином колона и ендометријума¹⁴⁷. Доводи до низа метаболичких (дислипидемија, ендотелна дисфункција, хиперурикемија) и ендокриних поремећаја (инсулинска резистенција, дијабетес, стерилитет).

Најшире коришћен метод у процени степена ухрањености је индекс масе тела (ИМТ, енгл. Body mass index, BMI). Индекс масе тела представља однос телесне тежине (у kg) и квадрата телесне висине (у м²) а вредности су изражава у kg/m². Светска здравствена организација дефинисала је телесну тежину и гојазност кроз следеће категорије индекса телесне масе у kg/m²: неухрањеност: <18, нормална тежина: 18.5–

24.9, повећана тежина: 25–29.9, гојазност првог степена: 30.0–34.9, гојазност другог степена: 35.0–39.9, гојазност трећег степена: ≥ 40 ¹⁴⁸. ИМТ не даје информацију о дистрибуцији масног ткива па су дефинисана два типа гојазности са различитим утицајем на развој метаболичких и КВ поремећаја: висцерална (централна, абдоминална, мушка) и гиноидна (гојазност доњег дела тела, периферна, женска). Централни тип гојазности карактерише се прекомерним наслагама масног ткива у пределу струка и стомака при чему је повећано субкутано и висцеларно масно ткиво које је најважнији носилац повишеног кардиоваскуларног ризика. Главни показатељ који дефинише овај тип гојазности је обим струка и израчунавање односа струк/кук. Међународна федерација за дијабетес (IDF) консензусом је дефинисала централну гојазност код Европљана као обим струка ≥ 94 cm код мушкараца и ≥ 80 cm код негравидних жене. Ниже граничне вредности за централну гојазност се предлажу за различите етничке групе¹⁴. Високе вредности односа струк/кук за мушкарце су преко 1.0 а за жене преко 0.85 и означавају већи ризик за појаву кардиоваскуларних болести.

Висцеларно масно ткиво се данас не сматра само депоом енергије и термоизолатором организма већ представља динамичан ендокрини орган који синтетише низ проинфламаторних медијатора и цитокина¹⁴⁹.

Централни тип гојазности и хиперинзулинемија су водећи чиниоци развоја КВ обољења код гојазних¹⁵⁰. Доказано је да и блага хиперинсулинемија повећава ризик од коронарне болести. Дисфункционално масно ткиво код гојазних испољава проинфламаторне и проатеросклеротске ефекте. Због смањења броја инсулинских рецептора које је пропорционално степену гојазности настаје смањење одговора периферних ткива на инсулин што доводи до повећања његове секреције. Хиперинсулинемија утиче на повећану секрецију слободних масних киселина у јетри и синтезу атерогених липидних честица. Такође делује атерогено на ендотел крвних судова, подстиче прелазак моноцита у макрофаге и пенасте ћелије, стимулише миграцију глатко мишићних ћелија у зону фиброзне капе атеросклеротског плака, активира синтезу инхибитора активатора плазминогена што кочи процес фибринолизе и доводи до прокоагулантног стања¹⁵⁰. Смањено је лучење заштитних адипоцитокина пре свега адипонектина а појачана секреција лептина – хормона ситости који поред осталог има проинфламаторни и протромботички ефекат. Адипонектин има инсулин сензитизирајуће, антиинфламаторно, кардиопротективно и антиатерогено дејство¹⁵¹. Најзначајнији утицај на метаболизам има у регулацији метаболизма глукозе и липида

стимулацијом оксидације масних киселина, инхибицијом отпуштања глукозе из јетре и побољшањем инсулинске сензитивности у јетри и скелетним мишићима. Повећана концентрација адипонектина у серуму повезана је са повећаном осетљивошћу на инсулин и толеранцију глукозе. Вредност адипонектинемije инверзно корелира са индексом телесне масе и висцералном гојазношћу. Смањене концентрације адипонектина повезане су са инсулинском резистенцијом, хиперинсулинемијом, ДМТ2 док високе концентрације корелирају са смањењем ризика од развоја ДМТ2¹⁵². У присуству абдоминалне гојазности долази до повећања нивоа проинфламаторних цитокина, укључујући интерлеукин 6 (IL-6), резистин, фактор туморске некрозе α (eng. Tumor necrosis factor-alpha; TNF- α), ангиотензиноген, као и С реактивног протеина^{77,78} што доприноси настанку инфламације.

У студији Абдулаха и сарадника у којој је праћено 5036 учесника Фрамингхамске кохортне студије показано је да се ризик од смртности свих узрока повећавао са бројем година проведених са гојазношћу, независно од тренутног ИМТ. Ова повезаност је била посебно јака за морталитет од КВБ, за сваке 2 године живота са повећаним ИМТ, ризик од морталитета од КВБ значајно се повећавао за 7%¹⁵³.

Аутори CARDIA студије (the Coronary Artery Risk Development in Young Adults) су потврдили удруженост опште и абдоминалне гојазности са субклиничком атеросклерозом коронарних артерија¹⁵⁴. Исти аутори су користећи податке из CARDIA студије закључили да су повећан ИМТ и обим струка бољи предиктори ризика од КВБ него само ИМТ или ОС¹⁵⁵. Повећан обим струка чак и код особа са нормалном телесном тежином представља повишен ризик од КВБ јер је ОС индикатор повећане висцеларне масти у трбуху што је удржено са кардиометаболичким ризиком и предиктор је КВ морталитета¹⁵⁶.

1.6.3 Предијабетес и дијабетес

Дијабетес мелитус је метаболичка болест мултипле етиологије, која се карактерише хроничном хипергликемијом са променама у метаболизму угљених хидрата, липида и протеина које настају као последица дефекта инзулинске секреције, инзулинског дејства или њихове комбинације¹⁵⁷. Предијабетес се може дефинисати као стање поремећене хомеостазе глукозе које се манифестује или повишењем гликемије

наште (impaired fasting glucose, IFG) или смањењем толеранције глукозе (impaired glucose tolerance, IGT). Код особа са преддијабетесом присутна је инсулинска резистенција са примарном или секундарном дисфункцијом бета ћелија што представља ризик за развој ДМ типа 2. По актуелним препорукама вредности гликемије преко 7 mmol/L потврђују се дијагнозу дијабетеса док интермедијарне вредности глукозе у плазми између 6,1 и 6,9 mmol/L указују на поремећај метаболизма глукозе а на интолеранцију глукозе вредности 7,8-11,1 mmol/L два сата након оралног оптерећења са 75 mg глукозе (орални глюкозотолерантни тест - ОГТТ)¹⁵⁸. Доказано је да и поремећај толеранције глукозе представља ризик повезан са прогресијом атеросклерозе. Везу између поремећене толеранције глукозе и повећаног кардоваскуларног ризика потврдила је DECODE студија која је анализирала податке из више од 10 проспективних европских судија са преко 22 000 пацијената. Смањена толеранција глукозе била је значајан предиктор mortalитета од КВ болести¹⁵⁹. Особе са IFG или IGT имају ризик од развоја дијабетеса 5-7 пута већи у односу на оне са нормогликемијом¹⁶⁰ а ризик се додатно повећава у присуству метаболичког синдрома. У DPP студији (Diabetes Prevention Program) прогресија IFG до дијабетеса била је приближно 10% годишње¹⁶¹. У великим проспективним студијама које су укључивале особе са дијабетесом типа 1 или 2, показана је повезаност хипергликемије и повећаног ризика за КВБ (DCCT - Diabetes Control and Complication Trial), EDIC - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, UK Prospective Diabetes Study- UKPDS)^{162,163}. Код особа са ДМТ2 ризик за настанак кардиоваскуларне болести и смрти је 2-4 пута већи у односу на недијабетичаре¹⁶⁴ а ризик од можданог удара 2,5 до 6 пута. The Emerging Risk Factor Collaboration, мета-анализа која је укључила 102 проспективне студије, показала је да ДМ носи двоструко већи ризик од васкуларних исхода (коронарне болести срца, исхемијског можданог удара и васкуларне смрти) у односу на општу популацију, независно од других фактора ризика, релативни ризик био је већи код жена и у млађој животној доби¹⁶⁶. Студије The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart¹⁶⁷ и EUROASPIRE IV¹⁶⁸ су показале да орални тест оптерећења глюкозом може дијагностиковати већи проценат пацијената са КВБ који имају абнормалности метаболизма глукозе од IFG или HbA1c.

Повећан ризик од коронарне артеријске болести почиње са нивоима глукозе испод граничне тачке за ДМ (< 7 mmol/L) и повећава се са повећањем нивоа глукозе¹⁵⁸. По најновијим препорукама за Превенцију КВБ у клиничкој пракси при стратификацији

КВ ризика пацијенти са добро контролисаним ДМ трајања испод 10 година и без оштећења циљних органа имају умерен КВ ризик док је у присуству доказаних оштећења циљних органа и/или преживелог КВ догађаја веома висок КВ ризик¹⁶⁹.

Патофизиолошки механизми одговорни за кардиоваскуларне промене код особа са дијабетесом су сложени. Они укључују инзулинску резистенцију, хиперинзулинемију, хипергликемију, повишену концентрацију слободних масних киселина, атерогену дислипидемију и често присутну артеријску хипертензију¹⁷⁰. Метаболички поремећаји доводе до ендотелне дисфункције, вазоконстрикције, инфламације и протромботичког стања што све води настанку атеросклерозе и њених клиничких манифестација. Фармаколошки агенси који смањују инсулинску резистенцију попут метформина¹⁷¹ и PPAR-γ агониста су показали кардиопротективно деловање али је код појединаца са ДМ неопходна стриктна регулација и осталих КВ фактора ризика: регулација телесне тежине, достизање циљних вредности крвног притиска и липидних параметара уз адекватну дијету и физичку активност.

1.6.4 Артеријска хипертензија

Артеријска хипертензија је болест са највећим преваленцом у одраслој особи популацији, означена као „масовна незаразна болест савременог света“. На основу мерења крвног притиска (КП) у ординацији глобална преваленција хипертензије процењена је на 1,13 милијарди у 2015. години, са преваленцијом од преко 150 милиона у централној и источној Европи¹⁷². Укупна распрострањеност хипертензије код одраслих је око 30 - 45%, са преваленцијом од 24 % код мушкараца односно 20 % код жена у 2015. години¹⁷². Учесталост хипертензије повећава се са старењем, са преваленцом од преко 60% код особа старијих од 60 година¹⁷³. Резултати чувене Фрамингхамске студије су недвосмислено потврдили да су повећане вредности крвног притиска самосталан и независни фактор ризика за настанак коронарне болести, срчане слабости, цереброваскуларне болести и болести периферних артерија код особа оба пола¹⁷⁴. Лонгитудиналне студије, генетске епидемиолошке и рандомизоване студије показују да је повишени крвни притисак главни узрок и атеросклеротских и неатеросклеротских КВБ (посебно срчане инсуфицијенције) одговоран за 9,4 милиона смрти и 7% глобалне инвалидности прилагођене животном добу¹⁷⁵. Постоје докази о

негативној вези КП и когнитивних функција и повезаности хипертензије са повећаном учесталошћу деменције¹⁷⁶.

Хипертензија се дефинише као вредност систолног КП (СКП) ≥ 140 mmHg и/или дијастолног КП (ДКП) ≥ 90 mmHg¹⁷⁷. Препоручује се да се КП класификује као оптималан, нормалан, високо нормалан, или у степенима 1-3 хипертензије према вредностима мереним у ординацији. Код особа старије животне доби издваја се као посебна категорија изолована систолна хипертензија коју карактерише систолни КП већи од 140 mmHg док су вредности дијастолног КП испод 90 mmHg. У последњем водичу за лечење хипертензије који је публикован 2023. године уводи се и категорија изоловане дијастолне хипертензије коју карактеришу вредности дијастолног крвног притиска ≥ 90 mmHg а систолног < 140 mmHg¹⁷⁸.

Код особа са MetC хипертензија је повезана са инсулинском резистенцијом и гојазношћу. У условима инсулинске резистенције губи се нормалан азот оксидом посредовани вазодилаторни ефекат инсулина на крвне судове док ефекат на реапсорпцију натријума остаје. Хиперинсулинемија делује централно на повећање активности централног нервног система што стимулише бубрежну реапсорпцију натријума и пораст волумена. У адипоцитима гојазних особа повећано је лучење ангиотензиногена са последичним порастом ангиотензина II и алдостерона што резултује порастом КП¹⁷⁹. Ангиотензин II поред вазоконстрикторног ефекта може да поспеши интималну инфламацију стимулишући продукцију реактивног кисеоничног радикала, супероксидног анјона у ендотелним и глатко мишићним ћелијама артерија¹⁸⁰ као и повећаном продукцијом проинфламаторних цитокина као што су интерлеукин 6 (IL-6), моноцитни хемотаксични протеин 1 (MCP-1), леукоцитни адхезиони молекул (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1)¹⁸¹. Хипертензија изазвана гојазношћу повезана је са повишењем периферног отпора и кардијалним минутним волуменом, повишеним тонусом симпатичког нервног система, повећаном сензитивношћу на со и инсулин посредованом ретенцијом соли¹⁴⁴.

Кардиоваскуларни ризик одређује тежина и трајање артеријске хипертензије, присуство других фактора ризика за КВБ, хипертензијом посредовано оштећење циљних органа и присуство придружених болести (коронарна болест, цереброваскуларна болест, дијабетес). Хипертрофија леве коморе је честа код пацијената са хипертензијом и повезана је са повећаном инциденцијом срчане инсуфицијенције, аритмија, фаталних инфаркта миокарда и изненадне срчане смрти¹⁸².

Одлука о започињању антихипертензивне терапије треба да се базира на два критеријума: на вредностима систолног и дијастолног крвног притиска и на процењеном укупном кардиоваскуларном ризику. Код особа са инсулинском резистенцијом и МетС повећана је активност система ренин – ангиотензин – алдостерон. Резултати већег броја студија су недвосмислено показали значајну улогу антихипертензива из група инхибитора ангиотензин конвертирајућег ензима и антагониста ангиотензинских рецептора АТ1 у превенцији и лечењу кардиоваскуларних компликација пацијената. Ове класе лекова поред антихипертензивног дејства, испољавају повољан метаболички ефекат и смањују оштећење циљних органа¹⁸³.

Упркос доступности великог броја доказано ефикасних лекова за лечење хипертензије глобални ниво контроле крвног притиска остаје и даље недовољно добар. Студија која је процењивала контролу фактора ризика у 16 земаља Европе EUROASPIRE V (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) открила је да велики проценат људи са високим ризиком од кардиоваскуларних болести има нездрав начин живота и неадекватну контролу крвног притиска, липида и дијабетеса. Циљне вредности крвног притиска према препорукама уз антихипертензивну терапију достигло је 47 % испитаника¹⁸⁴.

1.7 Параметри повезани са метаболичким синдромом

1.7.1 Проинфламаторно стање

Поменуто је да код особа са МетС и гојазношћу постоји стање „ниског степена инфламације“. Инфламација има значајну улогу у иницијацији и прогресији процеса атеросклерозе, увећању атеросклеротских плакова и на крају дестабилизацији плака¹⁸⁵. У процени ризика од кардиоваскуларних болести користе серумски маркери инфламације: високосензитивни С реактивни протеин (*high sensitive* – hs CRP), фибриноген, липопротеинска фосфолипаза 2 (Lp-PLA2), интерлеукин 6, матрикс металопротеиназе и други¹⁸⁶.

1.7.1.1 C реактивни протеин

Мерење CRP је најједноставнији начин да се идентификује проинфламаторно стање у клиничкој пракси. CRP је протеин акутне фазе запаљења који се синтетише у хепатоцитима као одговор на инфламаторно или исхемијско оштећења ткива, након локалне или системске производње проинфламаторних цитокина, попут IL-6, IL-1 и TNF- α . Настаје као резултат неспецифичног акутног одговора организма на оштећење ткива, инфекцију, инфламацију или малигну трансформацију¹⁸⁷. Главна улога CRP-а је активација комплемента и спречавање упале¹⁸⁸. Везује се са високим афинитетом за фосфолипиде на ћелијама у апоптози, оштећене ћелијске мембране, оксидоване липопротеине и ћелије нападнуте микроорганизмима. Такође може се везивати за липопротеине и оштећене ћелије у атеросклеротском плаку индукујући активацију комплемента, промовишући инфламацију и прогресију болести¹⁸⁷. Депозити CRP-а пронађени су у атеросклеротским плаковима што упућује на његову улогу као локалног проатерогеног фактора¹⁸⁹.

Последњих година се све више разматра улога CRPa као маркера кардиоваскуларног ризика. Овај концепт је произишао из сазнања да атеросклерозу одликује хронична артеријска инфламација. Нађено је да су вредности CRPa повезане са повећаним индексом телесне масе, метаболичким синдромом, хипертензијом, шећерном болести, узимањем оралних контрацептива, пушењем, конзумацијом алкохола, LDL-холестеролом¹⁹⁰. Вредности CRP-а расту како расте и број компоненти који се користе као критеријуми за дијагнозу метаболичког синдрома¹⁹¹. Показано је да су вредности CRP-а обрнуто пропорционалне вредностима HDL-холестерола¹⁹². Такође овај маркер је предиктор могућег настанка ДМТ2. Појединци са вредностима CRP-а већ од 3mg/l имају 4 до 6 пута већи ризик настанка шећерне болести у односу на оне са нижим вредностима. Проспективне студије су показале снажну везу између hs-CRP-а и учесталости дијабетеса^{193,194}. Ridker са сарадницима је у великој кохорти (the Women's Genome Health Study) која је укључила 14719 жена које су проспективно праћене 8 година показао да вредности hs-CRP веће од 3 mg/l значајно повећавају релативни ризик од нежељених КВ догађаја¹⁹⁵. Мета-анализа која је обухватила 160.309 испитаника без претходне историје кардиоваскуларних болести потврдила је да је hs-CRP био повезан са повећањем прилагођеног релативног ризика од коронарне болести од 37%, исхемијског možданог удара 27% и кардиоваскуларне смрти од 55 %. Ова иста студија

показала је да је величина таквог ризика била упоредива са ризиком који је повезан са традиционалним факторима кардиоваскуларног ризика, укључујући укупни холестерол (16%), Non-HDL-C (28%) и артеријски крвни притисак (35%)¹⁹⁶.

Познати су резултати JUPITER студије која је анализирала је ефикасност росувастатина у смањењу велики кардиоваскуларних догађаја код 17.802 наизглед здравих испитаника са нормалним нивоима холестерола ($<3,4$ mmol/l), али са високим концентрацијама CRP-а (≥ 2 mg/l). Росувастатин је значајно смањио инциденцу великих КВД (комбиновани исходи били су инфаркт миокарда, мождани удар или КВ смрт) у групи испитаника без хиперлипемije, али са повишеним нивоима hs-CRP¹⁹⁷. Студија REGARDS потврдила је прогностичку вредност CRP-а у примарној превенцији за пацијенте са високим ризиком од кардиоваскуларних болести (дефинисаног као Framingham coronary risk score $\geq 10\%$ или ASCVD risk $\geq 7,5\%$). Од 6.136 високоризичних пацијената у овој студији они са високим LDL-C ($\geq 1,8$ mmol/l) и ниским hs-CRP (< 2 mg/l) имали су мањи ризик од могућег удара (HR 0.69; 95% CI [0.47–0.997]), коронарне болести (HR 0,71; 95% CI [0,53-0,95]) и кардиоваскуларне смрти (HR 0,70; 95% CI [0,50-0,99]), док низак LDL-C ($<1,8$ mmol/l) није био повезан са заштитним ефектима. Ови резултати подржавају улогу инфламације у атерогенези и настанку нестабилног плака¹⁹⁸.

Код пацијената са метаболичким синдромом CRP доприноси прокоагулантном стању индукујући PAI-1 и смањујући ткивни плазминоген активатор (tPA) у ендотелним ћелијама^{199,200}. Сматра се да ово остварује активацијом NF- κ B транскрипционог фактора који игра кључну улогу у ћелијском одговору на разне стимулусе, као што су бактеријске и вирусне инфекције, инфламаторни стимулуси, слободни радикали, карциногени, ендотоксини, цитокини и многи други²⁰¹.

Након низа доказа о улози инфламације као проатерогеног фактора она је препозната као нова мета за превентивни третман са могућим клиничким бенефитима у смислу редукције КВ догађаја. CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) студија је испитивала утицај супресора инфламације у кардиоваскуларној превенцији. Укључени су болесници са стабилном коронарном болешћу, након инфаркта миокарда са повишеним вредностима hs-CRP (≥ 2 mg/l) који су рандомизовани да добију плацебо или инхибитор интерлеукина (IL-1 β) канакинумаб. Примена лека је резултирала статистички значајним смањењем ризика од великих кардиоваскуларних догађаја (MACE), за 15% редуковани су примарни исходи (који су

обухватали нефатални инфаркт миокарда, нефатални мождани удар и кардиоваскуларну смрт) у поређењу са плацебом. ($p = 0,021$). После 48 месеци лечења, смањење hs-CRPa за 35-40% је уочено без промене концентрација LDL-C. Резултати CANTOS-а указују да анти-инфламаторна терапија може побољшати укупне кардиоваскуларне исходе код високо ризичних појединаца²⁰². Друга студија CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) укључила је болеснике након инфаркта миокарда који су имали дијабетес или MetC. Испитивала је ефекат примене малих доза метотрексата (15 или 20 mg) на редукцију KB догађаја. Студија је прекинута након 2,3 године праћења јер примена испитиваног лека није смањила ниво интерлеукина-1 β , интерлеукина-6 или CRPa као ни кардиоваскуларне догађаје у односу на плацебо²⁰³.

CRP је прогностички маркер KB догађаја, морталитета и рекурентних кардиоваскуларних догађаја у примарној и секундарној превенцији и идентификује групу пацијената са резидуалним инфламаторним кардиоваскуларним ризиком упркос адекватној контроли LDL-C. Постизање контроле LDL-C и CRPa повезано је са већим смањењем ризика од нежељених кардиоваскуларних догађаја него само адекватна контрола LDL-C²⁰⁴.

1.7.1.2 Азот оксид и индуцибилна азот оксид синтетаза

У условима инфламације долази до стварања реактивних кисеоничких и нитрогених врста у великим концентрацијама и то узрокује стање које се назива оксидативни и/или нитрогени "стрес". Овакав стрес доводи до промена у особинама молекула који сачињавају ћелију, узрокујући њену смрт. Најважнији учесници овог стреса су у првом реду азотни оксид, по међународној номенклатури означен као NO (engl. nitric oxide, NO) као представник нитрогених врста, пероксидањон као представник оксидативних врста и пероксинитрит као продукт њихове међусобне реакције²⁰⁵. Азот-моноксид је интерцелуларни месинџерни молекул који се сматра регулатором многих физиолошких функција у организму али и значајним медијатором укљученим у молекулске механизме настанка бројних патолошких стања²⁰⁶. NO је нестабилан, брзо се разграђује до стабилних продуката нитрата (NO_3^-) и нитрита (NO_2^-). У циркулацији NO одмах реагује са оксигемоглобином при чему настају метхемоглобин и нитрати²⁰⁷. Сматра се да се

највећа количина створеног NO конвертује у нитрате, који се могу одређивати у плазми и сматрају се мером продукције азот-монооксида.

Континуирано стварање NO-а у ендотелним ћелијама крвних судова доводи до релаксације глатких мишићних ћелија зидова крвних судова и вазодилатације због чега се NO сматра једним од најважнијих регулатора тонуса крвних судова²⁰⁸. NO инхибира агрегацију тромбоцита и на тај начин учествује у регулацији протока крви²⁰⁹. Азот-оксид делује путем регулације тонуса коронарних крвних судова а такође утиче на контрактилност кардиомиоцита, на дозно-зависан начин остварује инотропни ефекат и контролише ћелијску респирацију. Други ефекти азот-оксида у кардиоваскуларном систему су да доводи до хиперполаризације ћелија глатке мускулатуре крвних судова, инхибира адхезију моноцита, инхибира миграцију, адхезију и агрегацију тромбоцита и пролиферацију ћелија глатке мускулатуре и фибробласта. На овим ефектима се заснива антиатеросклеротско дејство азот-оксида²¹⁰.

NO је важан неуротрансмитер у периферном нервном систему. Налазимо га у нервима гастроинтестиналног и урогениталног тракта где учествује у регулацији мотилитета, а један је и од главних медијатора пенилне ерекције. У централном нервном систему NO има улогу неуротрансмитера и учествује у процесима памћења и регулације бола²¹¹. Активација имуног система, посебно макрофага, за последицу има стварање великих количина NO-а, неопходног за одбрану организма од различитих патогена. Сматра се да претерана стимулација имуног система и стварање великих количина NO-а може узроковати тешка оксидативна оштећења организма, хипотензију и шок²¹².

Главна места континуиране синтезе NO-а је ендотелна ћелија крвних судова – артерија и артериола. Синтетишу га још тромбоцити и активирани макрофаги²¹³. Главни физиолошки стимуланс за синтезу NO-а у ендотелним ћелијама јесу силе смицања (engl. shear stress) које настају због протока крви. Азот-моноксид своју активност остварује стимулацијом ензима гванил-циклазе²¹⁴ што доводи до пораста нивоа цикличног гванозин монофосфата (с-GMP) у различитим ткивима. с-GMP је интрацелуларни месенџер који иницира бројне ћелијске функције. Ендогени NO настаје оксидацијом аминокиселине L-arginina у L-citrulin. Синтетише се помоћу фамилије ензима названих синтетаза азотног оксида, а по међународној номенклатури²¹⁵ обележених као NOS (engl. nitric oxide synthase). До сад су познате три изо форме овог ензима, две су конститутивне а трећа се индукује помоћу разних стимулуса²¹⁶.

Конститутивни изоензим који је иницијално откривен у васкуларном ендотелу назван је ендотелни (e-NOS) док је онај који је иницијално откривен у мозгу, периферном нервном систему и кичменој мождини назван нервни (n-NOS). Изоензим који се индукује инфламаторним и имунолошким стимулусима назван је индуцибилни (i-NOS)²¹⁶. Три различита изоензима потичу са три различита гена на хуманим хромозомима (e-NOS је на 7 хромозому, n-NOS на 12, i-NOS на 17), имају различиту молекуларну тежину, разликују се по локализацији и сензитивности на стимулацију јонима калцијума²⁰⁵.

Изоензими e-NOS и n-NOS су конститутивно испољени и нормални су састојци здравих ћелија. Синтезишу NO у кратким временским периодима од неколико минута након активације ензима при повишеним интрацелуларним концентрацијама калцијумових јона²¹⁶. Повећање интраћелијске концентрације Ca^{++} , као одговор на стимулацију одређеним агонистима (на пример, ацетилколином, брадикинином, ендотелином 1), односно деловање сила смицања протока крви тренутно подстичу стварање NO-а. Стварају се мале количине NO које се мере у пикомоларним концентрацијама који своју функцију у ћелијама остварује активирањем солубилне гуанилил циклазе²¹⁷. Индуцибилна NOS није нормални састојак ћелија већ се индукује продуктима инфекције, као што су ендотоксини бактерија, егзотоксини и инфламаторним цитокинима ($\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$) у имунским ћелијама, макрофагама, неутрофилима и моноцитима, али и у ћелијама васкуларног ендотела, глатких мишића, миокарда, плућа, ретине. Индуцибилна NOS је калцијум-независна изоформа и може продуковати азот-оксид у високим, микроларним концентрацијама током дугог периода (сатима, данима) након иницијалног периода потребног за синтезу протеинског молекула ензима. Она је одговорна за цитотоксичне и биоцидне ефекте NO и има посебан значај за екстремну вазодилатацију у септичком шоку²¹⁸. Експресија ове форме ензима је инхибисана кортикостероидима, чиме се може објаснити њихов корисан ефекат на инхибицију хиперемije у инфламацији. Тако створен NO може имати цитотоксично, али и цитопротективно дејство²⁰⁵. Настали NO иако краткоживећи молекул, секундарни је гласник који пролази мембране, активира биохемијске процесе у суседним ћелијама и остварује улогу интерцелуларног месенџера²⁰⁶.

Стварање малих количина NO помоћу n-NOS и e-NOS има физиолошке функције у здравом организму, док се стварање великих количина NO помоћу i-NOS дешава за време инфламације и инфекције. Прекомерна производња азотооксида активацијом индуцибилне синтазе азот-оксида може довести до великих поремећаја функције

кардиомиоцита и срчане инсуфицијенције²¹⁰. Код пацијената са дисфункцијом леве коморе који су били ангажовани у интервалном програму вежбања током три недеље кардиоваскуларне рехабилитације показана је повећана производња азот-оксида и побољшан капацитет вежбања²¹⁹.

1.7.2 Протромботичко стање

1.7.2.1 Инхибитор плазминоген активатора-1

Метаболички синдром повезан је са повећаним ризиком од развоја кардиоваскуларних болести, а прекомерна експресија инхибитора активатора плазминогена-1 (ПАИ-1, *eng. PAI-1*) може учествовати у овом процесу. Веза инхибитора активатора плазминогена-1 са метаболичким синдромом и гојазношћу потврђена је пре много година у епидемиолошким испитивањима тако да се повећани ниво ПАИ-1 може сматрати правом компонентом синдрома²²⁰.

ПАИ-1 представља једноструки ланац гликопротеина са 379 аминокиселина, молекулске масе око 50 kD. Други назив за ПАИ-1 је серпин-1 (од *engl. serine proteinase inhibitors*) јер припада породици инхибитора серин протеаза. Овај гликопротеин регулише фибринолитичку активност, првенствено инхибирајући ткивни и урокиназни активатор плазминогена (tPA и uPA). Активатори плазминогена претварају плазминоген у плазмин, кључни регулатор фибринолизе, који је одговоран за деградацију фибрина а у комбинацији са матрикс металопротеиназама и за ремоделирање строме ткива²²¹. Поред улоге у фибринолизи, ПАИ-1 је укључен у процесе ремоделовања екстрацелуларног матрикса што укључује ћелијску адхезију и миграцију, фиброгенезу, ангиогенезу итд^{222,223}. Многе ћелије могу да синтетишу и секретују ПАИ-1, као што су ендотелне ћелије, макрофаги, адипоцити, глатко мишићне ћелије, хепатоцити и фибробласти а углавном се складишти у тромбоцитима. Циркулирајући ПАИ-1 је везан на витронектин који га штити од инактивације и може га усмерити ка месту васкуларног оштећења²²³.

ПАИ-1 нивои у плазми показују циркадијалне варијације, са највећом концентрацијом у јутарњим сатима, а најмањом у поподне што утиче и на дневне варијације фибринолитичке активности²²⁴. Ангиотензин II подстиче производњу и

ослобађање PAI-1 у култивисаним људским адипоцитима преко рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1 рецептори), а блокада AT1 рецептора смањује базално ослобађање PAI-1 и ослобађање PAI-1 стимулисано ангиотензином II из адипоцита²²⁵. Хомозиготност за D алел у ACE гену повећава експресију PAI-1 гена, а у синергији са 4G полиморфизам додатно повећава ниво PAI-1 у плазми. Примена инхибитора ангиотензин конвертирајућег ензима, антагонизам AT1 и алдостеронских рецептора смањују нивое PAI-1²²⁶. Студије су показале да се нивои срчаног PAI-1 значајно повећавају са старењем²²⁷ и да су виши код мушкараца него код жена²²⁸.

1.7.2.2 Удруженост инхибитора плазминоген активатора-1 и КВБ

Повећани или смањени нивои и експресија PAI-1 су утврђени код различитих болести што сугерише модификујућу улогу у патогенези ових стања (атеросклероза, фиброза, раст и метастазирање тумора, акушерске компликације итд.). Показана је корелација концентрације PAI-1 у плазми са традиционалним факторима ризика за развој атеросклерозе попут гојазности, дијабетеса, хиперинзулинемије и хипертриглицеридемије²²⁹. Велике епидемиолошке студије су показале да је PAI-1 важан фактор ризика за настанак и развој кардиоваскуларних болести. Познато је да су повишени нивои PAI-1 повезани са формирањем венских и артеријских тромбоза и тромбоемболијских компликација²³⁰. Постоје клинички докази да су повећани нивои PAI-1 повезани са атеротромбозом²³¹. У великим епидемиолошким студијама, повишени нивои PAI-1 у плазми су идентификовани као предиктор инфаркта миокарда^{232,233}. Повећани нивои PAI-1 су повезани са фиброзом ткива, док је недостатак PAI-1 повезан са заштитом од стресом изазване фиброзе ткива различитих органа. Примећена је и повећана експресија PAI-1 у раним фазама повреде ткива и реакција на интензивну ћелијску миграцију²³⁰.

У промоторској регији PAI-1 гена који је смештен на људском хромозому 7q21.3-q22 утврђено је постојање специфичног полиморфизма 4G/5G који утиче на експресију PAI-1. Овај полиморфизм укључује делецију, односно инсерцију гванинске базе на -675 pb од промотора PAI-1 гена. Истраживања су показала да хомозиготне особе с генотипом 4G/4G имају концентрацију PAI-1 у плазми значајно већу него особе с генотипом 5G/5G, односно да је 5G алел транскрипцијски мање активан у односу на 4G алел²³⁴. У истраживању Zhanga и сарадника преваленција 4G алела је била већа код особа са

болешћу коронарних артерија, код прееклампсије и плућне тромбоемболије²³⁵. 4G/4G PAI-1 генотип корелира са већим ризиком од тромбозе, посебно у крвним судовима унутрашњих органа као што су као порталне вене²³⁶. У студији која је укључила 1179 здравих субјеката, старост и полиморфизам PAI-1 4G/5G су били независни предиктори породичне историје КВБ²³⁷. Такође, полиморфизам једног нуклеотида SNP у локусу гена PAI-1 је препознат као фактор ризика за коронарну болест срца²³⁸.

Сматра се да PAI-1 доприноси развоју плака стабилизацијом фибриног матрикса што чини основу за мигрирајуће ћелије, стимулацијом пролиферације глаткомишићних ћелија, и/или улива липопротеина ниске густине у лезију²²⁹. Са друге стране постоје студије које су показале да PAI-1 спречава развој атеросклерозе тако да учешће овог протеина у настанку атеросклеротске болести остаје „парадокс“. Каква ће бити улога PAI-1 у процесу атеросклерозе вероватно зависи од његове сложене функције и утицаја васкуларног окружења, састава плака или интеракција са другим протеинима²³⁹.

1.7.2.3 Удруженост PAI-1 и MetC

Циркулишући PAI-1 је повећан код гојазних особа са MetC, као и код пацијената са дијабетесом типа 2, што је MetC тежи, то је виши ниво PAI-1 у плазми²⁴⁰. Хипергликемија делује изразито проагрегаторно на тромбоците, а хиперинсулинемија повећава синтезу и секрецију појединих фактора коагулације и PAI-1 од стране јетре и ендотела²⁴¹. MetC објашњава велики део варијабилности нивоа PAI-1 у плазми, при чему је ова веза јача код мушкараца него код жена (45% према 26%)²⁴². Показано је да предиктивна способност PAI-1 нестаје након прилагођавања параметара MetC као што су индекс телесне масе, триглицериди и HDL-C, што сугерише да је MetC предуслов за високе нивое PAI-1 у плазми код пацијената склоних атеротромбози²²⁰.

Постоји докази да хиперинсулинемија и хипертриглицеридемија доприносе синтези PAI-1. Већина експеримената на култури ћелија потврђује да вишак инсулина или проинсулина, слободне масне киселине или липопротеини веома ниске густине (VLDL) директно повећавају синтезу PAI-1²²⁰. Интервентне студије су показале да се са побољшањем инсулинске резистенције нивои PAI-1 у плазми смањују. Смањене концентрације PAI-1 у плазми су примећене након смањења телесне тежине хипокалоричном исхраном и биле су повезане са смањењем телесне масти²⁴³. Такође,

третман лековима који сензибилизирају инсулин као што су метформин или троглитазон смањује нивое PAI-1 у плазми код особа са дијабетесом типа 2 и у одређеној мери код нормалних гојазних субјеката^{244,245}.

Већи број аутора је нагласио значајну повезаност између високог нивоа PAI-1 у плазми и висцералне гојазности. Показано је да нивои PAI-1 у плазми током програма за смањење телесне тежине корелирају са променама у депоу висцералне масти, али не и у депоу поткожних масти²⁴⁶. Ектопична акумулација масти у људској јетри је такође повезана са снажном експресијом PAI-1 око масних ћелија²⁴⁷. Код гојазних пацијената, абдоминална висцерална маст експримира 5 пута више PAI-1 него поткожно ткиво²⁴⁸.

Механизми који повезују PAI-1 са MetC су комплексни а на основу досадашњих клиничких и експерименталних саопштења предложено је да се повећани ниво PAI-1 сматра компонентом MetC²⁴⁹.

1.7.3 Неалкохолна масна јетра

Повезаност између неалкохолне масне јетре (engl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) и метаболичког синдрома позната је већ дуги низ година тако да се ова честа, асимптоматска болест јетре сматра хепатичком манифестацијом MetC. Утврђено је да су најзначајнији примарни фактори ризика за развој NAFLD управо компоненте MetC: гојазност, ДМ тип 2, дислипидемија. Chituri и сарадници су показали да 87% пацијената са NAFLD има карактеристике MetC: 94 % централну гојазност, 82 % дислипидемију, 50% интолеранцију глукозе, 98% инсулинску резистенцију²⁵⁰. Ризик од настанка NAFLD се повећава са порастом компоненти MetC, а присуство бар једног параметра повећава ризик 3,6 пута²⁵¹.

1.7.3.1 Дефинисање NAFLD

Први пут овај ентитет описали су далеке 1980. године истраживачи са Mayo Clinic, Ludwig и сарадници код мале групе пацијената са хистолошким налазом „неименоване“ болести јетре коју карактерише акумулација масти у јетри, некроинфламаторна активност и фиброза, у одсуству историје конзумирања алкохола

у значајним количинама. Болест је названа неалкохолни стеатохепатитис²⁵². У раду Schafera и сарадника 1986. године описана је „патолошка слика која одговара алкохолним променама јетре а јавља се код пацијената који не конзумирају алкохол“²⁵³.

Неалкохолна масна болест јетре је најчешћа хронична болест јетре у развијеним земљама света која се јавља у 25%-30% опште популације²⁵⁴. Више од 50% особа са дијабетесом типа 2 и 90% екстремно гојазних особа има NAFLD^{255,256}. Ултрасонографска студија код пацијената са ДМ типа 2 показала је преваленцију NAFLD од 69%²⁵⁷. Преваленција NAFLD код особа са дислипидемијом креће се око 50%²⁵⁸.

Имајући у виду тренутно разумевање патогенезе масне јетре међународни експертски тим 2020. године предлаже да се уместо термина неалкохолна болест масне јетре уведе нови назив: болест масне јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (engl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, MAFLD)²⁵⁹. Ова номенклатура боље дефинише патофизиологију овог обољења јетре и његову повезаност са метаболичким абнормалностима. Према овој дефиницији за дијагнозу је довољно постојање стеатозе јетре потврђене хистолошки (биопсијом), визуелним методама или серолошким биомаркерима код болесника који имају прекомерну телесну тежину или преддијабетес/ДМТ2 или друге показатеље метаболичке дисфункције: повећан обим струка, артеријску хипертензију, дислипидемију, инсулинску резистенцију или оштећену толеранцију глукозе .

Овај ентитет обухвата спектар болести јетре код особа без значајног конзумирања алкохола: једноставну стеатозу која представља акумулацију масти у јетри, неалкохолни стеатохепатитис са присутном инфламацијом, цирозу и могући настанак хепатоцелуларног карцинома (HCC). NAFLD је дуго сматрана безначајним и бенигним налазом јетреног паренхима са малим ризиком од развоја компликација. Међутим, студије и мета-анализе указале су да и болесници са NAFLD имају повећан ризик прогресије у цирозу јетре и развој HCC^{260,261,262}. Једна од мета анализа је указала да око 35 – 40 % болесника са масном јетром развија одређени стадијум фиброзе, независно од присуства упалне компоненте у јетри тј. неалкохолног стеатохепатитиса²⁶⁰. Показано је да 10% до 28% случајева неалкохолног стеатохепатитиса прогредира до цирозе или хепатоцелуларног карцинома²⁶³.

Неалкохолна масна болест јетре се хистолошки категоризује у две категорије: неалкохолна масна јетра и неалкохолни стеатохепатитис (engl. *Non-Alcoholic Steatohepatitis*, NASH)²⁶⁴. Неалкохолна масна јетра је бенигно, непрогресивно

обољење које хистолошки карактерише присуство макровезикуларне стетатозе у више од 5% хепатоцита, без знакова хепатоцелуларног оштећења. Открива се случајно у току рутинских лабораторијских анализа када се нађу повишене вредности јетриних ензима (трансаминазе, гама-глутамил трансфераза, алкална фосфатаза) или ултразвучним прегледом, када се дијагностикује „светла“ јетра. NASH подразумева присуство хепатичне стеатозе, лобуларне инфламације (која може бити акутна и/или хронична) са оштећењем хепатоцита (балонирајућа дегенерација), са или без придружене фиброзе^{264,265}.

1.7.3.2 Етиопатогенеза NAFLD

MetS и NAFLD имају заједничке патофизиолошке механизме са акцентом на инсулинску резистенцију, хиперинсулинемију и висцеларну гојазност. У стању хиперинсулинемије долази до акумулације липида у јетри као последице дисбаланса између уписа, синтезе, разградње и елиминације триглицерида. Улога висцералног масног ткива је битна у етиопатогенези масне јетре јер је оно главни извор слободних масних киселина које доводе до стеатозе јетре²⁶⁶. Циркулишуће слободне масне киселине учествују у највећој мери у синтези јетриних триглицерида, док инсулинска резистенција смањује инхибиторне ефекте инсулина на липолизу, повећавајући на тај начин њихову концентрацију у крви, истовремено стимулишући липолизу у јетри²⁶⁷.

У разјашњењу патогенезе NAFLD и NASH прихваћена је теорија „два удараца“^{268,269}. „Први ударац“ подразумева акумулацију масти у јетри пре свега триглицерида и масних киселина као последице инсулинске резистенције. „Други ударац“ представља прогресију оштећења јетре посредовану инфламаторним цитокинима, митохондријалном дисфункцијом и оксидативним стресом што за последицу има развој стеатохепатитиса и фиброзе јетре. β оксидација масних киселина уз експресију проинфламаторних цитокина доводи до апоптозе или некрозе хепатоцита праћене упалом и последичном фиброзом. Ћелијска смрт и последични регенеративно - репаративни процеси су означени као „трећи ударац“ у прогресији болести јетре²⁷⁰.

Генетски утицаји све се више разматрају у патогенези NAFLD. Идентификовано је неколико гена са могућим утицајем. Студије чији је предмет истраживања био генски полиморфизам код пацијената са NAFLD највише пажње посветиле су генима који

утичу на основне патогенетске промене у NAFLD, као што су IR, метаболизам масних киселина, оксидативни стрес, регулаторни процеси на путу развоја фиброзе²⁷¹.

Генетске студије издвојиле су PNPLA3 ген - Patatin like phospholipase domain containing-3 ген (SNP rs 738409, код I148M), познат и као адипонутрин, као ген са утицајем на настанак промена у јетри. Претпоставља се да I148M варијанта PNPLA3 гена редукује ензимску активност ацил хидролазе липида према глицерол липидима, услед чега долази до акумулације масти у јетри. Полиморфизам PNPLA3 гена подразумева замену нуклеотида цитозина гуанином и промену у положају 148, што има за последицу синтезу метионина уместо изолеуцина. Асоцијација PNPLA3 I148M полиморфизма са степеном фиброзе је доказана у мета анализи Sookoian и сарадника. Резултати ове мета анализе указују да GG хомозиготи имају 3,24 пута већи некроинфламаторни скор и 3,2 пута већи ризик развоја фиброзе у поређењу са CC хомозиготима²⁷². Носиоци PNPLA3 I148M и TM6SF2 E167K варијанте имају већи садржај масти у јетри и повећан ризик од NASHa²⁶⁵. Показано је да ген TM6SF2 такође може имати клиничку корист у стратификацији ризика и удружености кардиоваскуларног морбидитета и болести јетре^{273,274}.

Генотипизација се може размотрити код одабраних пацијената и у клиничким студијама, али се не препоручује рутински у актуелним водичима²⁶⁵.

1.7.3.3 Дијагностиковање NAFLD

Постављање дијагнозе NAFLD темељи се на принципу искључивања. Након искључивања алкохола и хепатотоксичних лекова као могућег узрока стеатозе јетре, серологијом се мора искључити хронично оштећење јетре изазвано вирусима попут HBV, HCV, HIVa. У случају негативних резултата размотрити друге узроке оштећења јетре као што су: аутоимуне болести јетре (аутоимуни хепатитис, примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис) и метаболичке болести (Вилсонова болест, хемокроматоза, дефицит алфа 1-антитрипсина); Постоји могућност појаве NAFLD у трудноћи, током изгладњивања и при парентералној прехрани.

Данас се трага за налажењем неинвазивних биохемијских маркера који би олакшали скрининг пацијената са NAFLD. Лабораториске анализе које се рутински раде у циљу евалуације функције јетре обухватају одређивање: аланин

аминотрансфераза (ALT), аспартат аминокислот-трансфераза (AST), алкалне фосфатазе (ALP), гама-глутамил транспептидазе (GGT), билирубина, албумина, протромбинског времена (PT) и комплетну крвну слику (KKS)²⁷⁵. Аминотрансферазе могу бити повишене 3 до 4 пута изнад горње границе, вредности варирају мада могу бити и у референтном опсегу. Однос AST/ALT већи од 1 предиктор је развоја узнатредовале фиброзе (bridging/cirrhosis)²⁷⁶. Имајући у виду да се у прогресији болести дешава апоптоза хепатоцита мерење плазматских нивоа цитокератина-18 (CK-18) може имати предиктивну вредност у дијагностици NASH (66% сензитивност, 82% специфичност)^{277,278}.

Најшире коришћена “imaging” методе за дијагностиковање NAFLD је ултразвук на којем се масна јетра приказује ехогенијом (светлијом) у односу на кортекс десног бубрега, уз дубинску атенуацију УЗ снопа (тј. смањење резолуције приказа дубљих сегмената јетре)²⁷⁹. Према мета анализи 49 студија на 4720 болесника осетљивост и специфичност УЗ-а у детекцији масне јетре (>20–30% масно промењених хепатоцита) износи 85 % и 94 %²⁸⁰. Ултразвуком се не може препознати блажи облик стеатозе када је мање од 20 –30 % хепатоцита масно трансформирано²⁸¹.

Сензитивније визуелизационе методе од ултразвука су магнетна резонанца (MR), магнетно резонантна спектроскопија (MRS) и транзијентна еластографија (TE) (*FibroScan*)²⁸². Њихова употреба у дијагностици NAFLD лимитирана је високом ценом и тежом доступношћу а са друге стране недовољном специфичношћу и сензитивношћу за степеновање промена код NAFLD и NASH. У The Dallas Heart Study преваленција NAFLD процењена MR спектроскопијом, у општој популацији била је 31%²⁸³ а преваленција NAFLD када се процењује коришћењем само аминотрансфераза, без снимања или хистологије кретала се између 7% и 11%²⁸³. Дефинитивна дијагноза потврђује се биопсијом јетре са патохистолошком верификацијом која представља „златни стандард“^{282,265}. Биопсија јетре је инванзивна метода али омогућава патохистолошко степеновање NASH-а, а касније и фиброзе и цирозе јетре. Према водичу AASLD из 2012. године (Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association) биопсију јетре треба размотрити код пацијената са NAFLD који су на повећаном ризику од стеатохепатитиса и фиброзе, где спадају пре свега пацијенти са MetC и пацијенти код којих резултат NAFLD фиброзног скорa упућује на могуће присуство узнатредовале фиброзе²⁶⁴. Биопсију јетре треба размотрити и код

пацијената са NAFLD код којих остали секундарни узроци стеатозе и хроничне болести јетре не могу бити искључени другим дијагностичким методама.

У циљу неинвазивног прецизнијег дијагностичког сагледавања и скрининга пацијената развијено је неколико дијагностичких панела и скорова за процену фиброзе јетре и дијагностику NASH-а. У групи дијагностичких панела за процену фиброзе најзначајнији су: AST/ALT однос, FIB-4 тест (укључује године, број тромбоцита - TR, AST, ALT), APRI index (AST, TR), BARD скор (BMI, AST/ALT однос, дијабетес), FibroMeter (године, тежина, гликемија, AST, ALT, феритин, TR), NAFLD фиброзни скор и други^{282,284,285,286,287}.

За ове тестове доступне су електронске “online” верзије које омогућавају брзу калкулацију и процену присуства и степена фиброзе. За сваки стадијум фиброзе користе се две вредности од којих она нижа са високом вероватноћом искључује а виша потврђује постојање одређеног стадијума фиброзе. Резултати између ових вредности сматрају се сивом зоном и захтевају примену додатне дијагностике.

Панели који су препоручени у смерницама Америчке асоцијације за проучавање болести јетре и Америчке гастроентеролошке асоцијације су NAFLD фиброзни скор (eng. The NAFLD fibrosis score) и FIB-4 тест²⁸². Angulo и сар. су 2006. године на великој групи испитаника са NAFLD креирали NAFLD фиброзни скор комбинујући 6 варијабли у математичком моделу у циљу издвајања пацијената са унапредовалом фиброзом (F3-F4) или без унапредовале фиброзе јетре (F1-F2). Овај скоринг систем користи следеће варијабле: године, гликемију наше, односно присуство дијабетеса, AST/ALT однос, ИМТ, број тромбоцита и ниво албумина²⁸⁸. У мета-анализи 13 студија која је укључила 3,064 пацијената NAFLD Fibrosis Score имао је AUROC (енгл. area under the receiver operated curve) од 0,85 за предвиђање унапредовале фиброзе. NAFLD Fibrosis Score мањи од -1,455 имао је 90% осетљивости и 60% специфичности за искључење унапредовале фиброзе док је резултат > 0,676 имао 67% осетљивост и 97% специфичности за идентификацију присуства унапредовале фиброзе²⁸⁹. FIB-4 индекс је алгоритам заснован на броју тромбоцита, старости, вредностима AST и ALT и нуди двоструке граничне вредности – ако је вредност <1,45 вероватноћа је мала, док пацијенти са скором >3,25 вероватно имају унапредовалу фиброзу јетре²⁹⁰.

Из базе података the Dionysos Nutrition & Liver Study од стране италијанских истраживача развијен је једноставан алгоритам за предвиђање стеатозе јетре - „Индекс масне јетре“ (eng. "Fatty Liver index" - FLI). „Индекс масне јетре“ је прецизан и лак за употребу а израчунава се коришћењем параметара који се иначе рутински одређују у клиничкој пракси: индекс масе тела, обим струка, нивои триглицерида и GGT. Вредности ниже од 30 искључују а ≥ 60 указују на вероватноћу постојања масне јетре. Потенцијална клиничка корист FLI огледа се у откривању особа које су са високим ризиком од развоја масне јетре и који ће бити упућивани на даље сагледавање ултразвуком и примену превентивних мера попут саветовања о промени начина живота²⁹¹.

1.7.3.4 NAFLD и кардиоваскуларне болести

Протекле деценије публикован је велики број студија које говоре о повезаности NAFLD и КВБ^{292,293,294,295}. КВБ уз саму болест јетре најчешћи су узрок повећаног морталитета код болесника са NAFLD. Три велике студије пресека које су обухватиле више од 20.000 испитаника показале су да је ултразвучно потврђен NAFLD удружен са повећаним ризиком од развоја коронарне болести срца^{295,296,297}. Налаз NAFLD у студији Wonga и сарадника био је удружен са тежим степеном коронарне болести срца детектоване коронарографијом²⁹⁵. Истраживање Al Rifaia и сарадника које је обухватило 3976 болесника показало је да је NAFLD повезан са параметрима упале и ризиком од КВБ независно од осталих кардиометаболичких фактора ризика²⁹⁴.

Данас се верује да NAFLD није само показатељ повећаног кардиоваскуларног ризика него је активно укључен у процес атеросклерозе^{293,294,295,298}. NAFLD може допринети развоју и напредовању КВБ преко атерогене дислипидемије, инсулинске резистенције, повећане продукције глукозе у јетри, инфламираног висцералног масног ткива које је извор бројних патогених медијатора укључених у процес атеросклерозе на пр. проинфламаторних цитокина (TNF- α , TGF- β , IL-6, CRP-а итд.) и прокоагулантних сустанци (инхибитор активације плазминогена, фибриноген итд.)^{298,299,300}.

Истраживања показала су да болесници са NAFLD-ом и патохистолошки верификованим NASH-ом имају неки степен дисфункције ендотела³⁰¹, дијастолну дисфункцију леве коморе³⁰², повећану дебљину интимомедијалног комплекса

каротидних артерија и већу преваленцију каротидних атеросклеротских плакова у компарацији са особама без NAFLD-а³⁰³.

Истраживачи Ротердамске студије (The Rotterdam Study) испитивали су удруженост масне јетре са кардиоваскуларним факторима ризика и субклиничком васкуларном болешћу у општој популацији. Коришћењем мултислајсног СТ скенера евалуиране су промене на коронарним крвним судовима, луку аорте, екстракранијалним и интракранијалним сегментима каротидних артерија, анализирана количина епикардијалне масти и стеатоза јетре (мерена је средња вредност атенуације сигнала у Hounsfield-овим јединицама). Показана је снажна веза између обима струка, дијастолног крвног притиска и дијабетеса са нижим просечним вредностима атенуације сигнала у јетри. Поред тога, централна гојазност, хипертензија, дијабетес мелитус, активно пушење и конзумација више од једне јединице алкохола дневно били су независно повезани са стеатозом јетре. Веће количине масти у јетри биле су повезане са већим количинама епикардијалне масти и калцификацијама коронарних артерија, независно од традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика што подржава улогу масти у јетри као маркера кардиоваскуларних болести³⁰⁴.

2 Циљеви испитивања

На темељу досадашњих литературних разматрања и испитивања поставили смо следећу радну хипотезу из које су и произашли циљеви истраживања:

Хипотеза:

Испитаници без кардиоваскуларних тегоба са МетС имају повишен ризик од субклиничке атеросклерозе и овај ризик је повезан са атерогеном дислипидемијом.

Циљеви научног истраживања:

- Код испитаника без кардиоваскуларних тегоба утврдити постојање компоненти МетС на основу чега дефинисати групу са/без МетС према АТП III критеријумима.
- Утврдити присуство атерогене дислипидемије код испитаника са МетС.
- Утврдити везу броја компоненти МетС са присуством и тежином асимптоматске атеросклерозе.
- Утврдити ниво оксидисаног LDL-холестерола (oxLDL-C) и повезаност са присуством асимптоматске атеросклерозе.
- Утврдити количину липидних субфракција (LDL-C, VLDL-C, хиломикрони - НМ) и њихову повезаност са присуством асимптоматске атеросклерозе.
- Одредити активност индуцибилне синтазе азот оксида (iNOS) и продукцију NO (преко метаболита NO₃–/NO₂–) у плазми пацијената са МетС и утврдити повезаност са асимптоматском атеросклерозом.
- Одредити активност инхибитора ткивног плазминоген активатора (PAI-1) у плазми пацијента са МетС и утврдити повезаност са асимптоматском атеросклерозом.
- Код пацијената са асимптоматском атеросклерозом каротидних артерија утврдити постојање миокардне исхемије на тесту физичким оптерећењем.
- Утврдити повезаност миокардне исхемије на тесту физичким оптерећењем са атерогеном дислипидемијом и њеним компонентама.
- Утврдити постојање неалкохолне масне јетре код испитаника са МетС и њену повезаност са атерогеном дислипидемијом.

Очекивани резултати:

- Код особа са метаболичким синдромом је у високом проценту присутна атерогена дислипидемија.
- Број компоненти које дефинишу метаболички синдром добро корелише са субклиничком атеросклерозом.
- Присуство повишеног нивоа оксидисаног LDL холестерола (oxLDL-C) повезано је са повећаним ризиком од присуства асимптоматске атеросклерозе.
- Количина малих густих LDL-честица је добар предсказатељ асимптоматске атеросклерозе код пацијената са MetC.
- Проинфламаторни медијатори нитрати и нитрити ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) и индуцибилна азот оксид синтаза укључени су у настанак асимптоматске атеросклерозе.
- Инхибитор ткивног плазминоген активатора 1 код особа са асимптоматским MetC корелира са патолошким променама на крвним судовима које прате овај поремећај.
- Метаболички синдром и атерогена дислипидемија су удружени са присуством масне јетре.

3 Испитаници и метод рада:

3.1 Испитаници

Истраживањем је обухваћено 130 испитаника оба пола, који су се јављали на преглед ради контроле свог здравственог стања, а након урађених лабораторијских анализа, без кардиоваскуларних тегоба. Услов за укључивање у даље испитивање био је да до сада нису узимали антилипидну терапију и немају доказану кардиоваскуларну болест.

Клиничку групу чинили су испитанци са МетС, (n=65), а контролну групу испитаници који нису испуњавали критеријуме за МетС, (n=65). За дијагнозу МетС коришћени су АТП III критеријуми¹³. Распон година испитаника био је од 40-65 година (овај распон година користи се у таблицама за процену ризика од умирања (SCORE таблице) у примарној превенцији према Европском водичу за превенцију кардиоваскуларних болести)¹⁶⁹. У оквиру група дефинисани су и испитаници за атерогеном дислипидемијом. За дефинисање атерогене дислипидемије коришћени су критеријуми NCEP– АТП III за повишене вредности триглицерида и низак HDL-C који се налазе у склопу дијагностичких критеријума за МетС: повишен ниво триглицерида $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, снижен HDL холестерол: $<1.03 \text{ mmol/L}$ код мушкараца, тј $< 1.29 \text{ mmol/L}$ код жена.

Основни скрининг и рандомизација испитаника урађена је у Кабинету за хиперлипидемију Института за лечење и рехабилитацију «Нишка Бања» у Нишкој Бањи.

Критеријуми за укључивање испитаника у студију:

1. особе без манифестне КВ болести оба пола који испуњавају критеријуме за МетС;
2. особе оба пола које долазе на преглед а не испуњавају критеријуме за МетС;
3. писмена сагласност за учешће у студији.

Испитаници су потписали информисани пристанак за учешће у студији, чиме су потврдили своју сагласност о употреби анамнестичких података, лабораторијских и дијагностичких налаза у сврху предложеног истраживања. Студија је одобрена од

стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Нишу, одлука број 12-3182-2/6. Истраживање је спроведено у складу са Етичким принципима Хелсиншке декларације и са принципима добре клиничке праксе.

Критеријуми за неукључивање у студију:

1. предходни кардиоваскуларни догађај (инфаркт миокарда, реваскуларизација миокарда, цереброваскуларни инзулт, транзиторни исхемијски атак),
2. доказана коронарна и друга васкуларна болест,
3. доказане срчане мане;
4. секундарна хипертензија;
5. малигне болести;
6. акутне и хроничне инфламаторне болести других органских система;
7. инфективне болести;
8. хронична бубрежна инсуфицијенција.

Израчунавање потребне величине узорка вршено је на основу података о учесталости кардиоваскуларних догађаја код пацијената са метаболички синдромом и код испитаника контролне групе (45% в.с 22,8%), подаци добијени из студије (Novo et al., 2013)³⁰⁵. За жељену снагу резултата студије од 80% и вероватноћу грешке процене мању од 5% израчунато је да је потребна величина узорка 130 испитаника, односно 65 испитаника по групи. За израчунавање величине узорка коришћен је G-power програм.

3.2 Методологија истраживања

Примењене су следеће методе испитивања:

1. Анамнестички подаци са анализом фактора ризика и израчунавањем кардиоваскуларног ризика применом SCORE i SCORE 2 модела за процену ризика Европског водича за превенцију КВБ у клиничкој пракси;
2. Антропометријска мерења;

3. Кардиолошка неинвазивна дијагностика: ехокардиографски преглед срца, колор доплер сонографија магистралних крвних судова врата, тест физичких оптерећењем;
4. Одређивање липидних партикула методом нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије (^1H NMR);
5. Одређивање микроалбуминурује;
6. Неинвазивна процена постојања болести јетре применом препоручених скорова и индекса: NAFLD Fibrosis Score, Fatty Liver index (FLI), AST to Platelet Ratio Index (APRI) ;
7. Одређивање стандардних лабораторијских анализа: комплетна крвна слика, гликемија, уреја, креатинин, CRP, трансаминазе, гама-глутамил трансфераза, мокраћна киселина, албумин, укупни холестерол, триглицериди, липопротеинске фракције (HDL и LDL холестерол, ремнант холестерол, Non-HDL холестерол), HgA1C;
8. Одређивање специфичних лабораторијских анализа: оксидисани LDL холестерол (ox-LDL-Hol), продукција NO ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), индуцибилна азот оксид синтетаза (iNOS) и инхибитор плазминоген активатора-1 (PAI-1).

3.2.1 Анамнестички подаци

На основу анамнезе и медицинске документације анализирано је присуство променљивих и непроменљивих фактора ризика за кардиоваскуларне болести: хипертензија, хиперлипидемија, пушење, дијабетес, гојазност, пол, старост. Хипертензија је дефинисана на основу анамнестичких података, медицинске документације, измерених вредности систолног крвног притиска преко 140 mmHg односно дијастолног преко 90 mmHg или узимања антихипертензивних лекова. Испитаници са вредностима укупног холестерола преко 5,0 mmol/L и/или триглицерида преко 1,7 mmol/L или су детерминисани да имају хиперлипидемију. Присуство

дијабетеса је потврђено на основу анамнестичких података, медицинске документације, измерених повишених вредности гликемије наше или узимања оралних хипогликемика или инсулинске терапије. У категорију гојазних су сврставани испитаници са ИМТ преко 30 кг/м². Верификовано је присуство активног или ранијег пушења. Особе које су пушиле 1 или више цигарета у периоду од 12 месеци пре испитивања су означене као пушачи. За дијагнозу МетС коришћени су АТП III критеријуми а на основу присуства или одсуства компоненти МетС испитаници су подељени у две групе, на испитивану и контролну групу. У оквиру ових група су дефинисани испитаници са атерогеном дислипидемијом. За одређивање ризика од десетогодишњег фаталног и нефаталног кардиоваскуларног догађаја коришћена је интерактивна електронска верзија SCORE2 модела за процену ризика за регионе са веома високим ризиком, на основу најновијих Европских смерница за превенцију КВБ у клиничкој пракси које су публиковане 2021. године.

3.2.2 Антропометријска мерења

Антропометријска мерења која су обухватала мерење телесне тежине, телесне висине и обима струка су урађена код свих испитаника да би се добио увид у стање њихове ухрањености. Мерење је рађено у лаганој одећи, без обуће. Одређиван је индекс масе тела (ИМТ) по следећој формули: $ТТ \text{ u kg} / TV \text{ u m}^2$. Код болесника је на основу обима струка процењивано да ли постоји абдоминална гојазност. Обим струка мерен је нееластичном траком у средњој тачки између врха илијачне кости и доње ивице ребара, у хоризонталној равни, при крају експиријума а обим кука у нивоу великог трохантера у стојећем положају. Израчунаван је и однос обим струка/обим кука и укупна површина тела („body surface area“) као показатељ метаболичке масе према DuBois-овој формули.

3.2.3 Неинвазивна кардиолошка дијагностика

Неинвазивна кардиолошка дијагностика спроведена је на Одељењу за функционалну дијагностику Института “Нишка Бања”.

3.2.3.1 Ехокардиографија

Ехокардиографијом је верификована морфологија миокарда, измерени енд-сistolни и енд-дијастолни дијаметри леве коморе (ЛК), ејекциона фракција леве коморе, дијастолна функција ЛК, дебљина зидова ЛК, дијаметар леве преткоморе уз одређивање постојања хипертрофије леве коморе одређивањем масе леве коморе и индекса масе леве коморе (на основу ACE критеријума и Devereux Reichekove формуле). Прегледи су рађени на ултразвучном апарату Acuson Sequoia C256; Siemens Medical Solutions USA.

3.2.3.2 Колор доплер сонографија магистралних крвних судова врата

Свим испитаницима је урађена колор доплер сонографија магистралних крвних судова врата на апарату Acuson Sequoia C256; Siemens Medical Solutions USA са мултифреквентном линеарном сондом опсега 4-13 MHz. Интралуминалне лезије су детерминисане В-mod приказом и дефинисане променама у виду задебљања интимомедијалног комплекса (ИМК) и појавим плакова као фокалног задебљања интима. Мерена је дебљина интимомедијалног комплекса на постериорном зиду заједничке каротидне артерије 2 cm од врха бифуркације, у регији без фокалних промена. Дебљина ИМК већа од 0,9 mm описана је као патолошки налаз. Атеросклеротски плак је дефинисан на основу Mannheim-овог консензуса³⁰⁶ као интралуминална проминенција већа од 1,5 mm или фокално повећање дебљине зида за 0,5 mm или 50% од околне дебљине интимомедијалног комплекса. Обострано су анализирани лонгитудинални прикази заједничке каротидне артерије и њених грана интерне и екстерне каротидне артерије (ACC, ACI и ACE) уз одређивање дијаметра стенозе и анализирање карактеристика плака. Интерпретација је базирана на комбинацији В-moda односно приказа ткива у реалном времену и доплер спектралне анализе. На основу ехосонографских карактеристика и морфологије плакови су сврстани у једну од следећих категорија: липидни, фибролипидни, фиброзни, фиброкалцификовани и калцификовани. Липидни плакови приказују се као хипоехогени, фиброзни као изоехогени, а калцификовани као хиперехогени (они често дају феномен „акустичке сенке“ што понекад отежава процену дијаметар стенозе).

3.2.3.3 Тест физичким оптерећењем

Испитаници су подвргнути тесту физичким оптерећењем на бескрајној траци по Bruceom-овом протоколу, сукцесивним повећањем нагиба и брзине траке на 3 минута. Срчана фреквенца и крвни притисак мерени су у миру, у току сваког степена оптерећења, на максималном оптерећењу и у фази одмора. Анализирано је трајање теста, достизање субмаксималне срчане фреквенце (дефинисане као 85% максималне срчане фреквенце за године испитаника), функционални капацитет изражаван метаболичким еквивалентом (MET), двоструки производ (DP) на почетку и на крају теста, маркери миокардне исхемије. Тест је прекидан када би испитаник достигао субмаксималну срчану фреквенцу или на основу субјективних тегоба или објективних показатеља (бол у грудима растућег интензитета, лични захтев испитаника, диспнеја, замор, бол у ногама, значајни пораст (>250 mmHg) или пад (>10 mmHg него у миру) систолног крвног притиска, сигнификантна динамика ST сегмента, вентрикуларни поремећаји срчаног ритма и сметње провођења. Тест је дијагностикован као позитиван за исхемију миокарда уколико је регистрована динамика ST сегмента по следећим критеријумима: хоризонтална или нисходна ST депресија $\geq$ од 1 mm на 60 msec од J тачке или усходна ST депресија $\geq$ 1,5 mm на 80 msec од J тачке.

3.2.4 Одређивање липидних партикула методом нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије (^1H NMR)

За одређивање димензија липидних партикула коришћена је нуклеарна магнетна резонантна спектроскопија (^1H NMR). Коришћењем НМР-инструмента са јачином поља од 400 MHz могуће је извршити квантификацију и класификацију више подкласа VLDL, LDL и HDL холестерола за релативно кратко време. Ова метода се базира на различитом (хемијском померању) сигналу који потиче од ангуларних метил-група холестерола који је део различитих подкласа липопротеина у плазми. Обрада добијених података омогућава груписање пацијената на основу заступљености липопротеина различитих димензија, па самим тим и боље предвиђање ризика од кардиоваскуларне болести. Ово

испитивање је спроведено у Лабораторији за нуклеарну магнетну резонанцу и Лабораторији за гасну хроматографију Природно математичког факултета у Нишу.

3.2.5 Одређивање микроалбуминурује

Одређивање микроалбуминурује ради процене микроваскуларних оштећења бубрега код особа са МетС, хипертензијом и предиабетесом извршено је применом тест трака (Cubow2AC) семиквантитативном методом. Траке дају концентрације албумина од 10, 30, 80 и 150 mg/L и креатинина 10,50,100,200 и 300 mg/dl. Мерење два теста у исто време из појединачног узорка урина омогућава и одређивање односа микроалбумина и креатинина (eng. albumin-to-creatinine ratio - ACR). Одређивање ACR и стадијума оштећења бубрега вршено је интерактивним калкулатором на страници <http://www.scymed.com/en/smnxps/psdjb222.htm>. Категорисање је урађено по критеријума KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease³⁰⁷. ACR <10 mg/g (<1 mg/mmol) се сматра нормалним; 10-30 mg/g (1-3 mg/mmol) високо нормалним а >2200 mg/g (>220 mg/mmol) “нефротским опсегом”. Стадијум A1 подразумева нормалне до благо повишене вредности екскреције албумина (енг. AER, Albumin Excretion Rate) до < 30 mg/24h и ACR испод 30mg/g односно < 3 mg/mmol. A2 одговара микроалбуминурији која се описује као умерено повећана, ACR 30-300 mg/g (3-30 mg/mmol) а A3 указује на тешко оштећену бубрежну функцију, ACR >300 mg/g (>30 mg/mmol). Ове анализе су урађене у биохемијској лабораторији Института “Нишка Бања”.

3.2.6 Неинвазивна процена постојања болести јетре применом препоручених скорова и индекса

Постојање болести јетре процењивано је одређивањем индекса масне јетре (FLI) и скорова за процену присуства и тежине фиброзе јетриног паренхима (NAFLD Fibrosis Score, APRI) коришћењем интерактивних електронских калкулатора:

<https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>;

<https://www.mdcalc.com/nafl-d-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>;

<https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri>.

„Индекс масне јетре“ (eng. "Fatty Liver index" -FLI) израчунаван је коришћењем антропометријских и лабораторијских параметара: индекс масе тела, обим струка, нивои триглицерида и GGT. Вредности ниже од 30 искључују а ≥ 60 указују на вероватноћу постојања масне јетре

NAFLD Fibrosis Score комбинује 6 варијабли укључених у математички модел: старост, индекс масе тела, присуство дијабетеса, ниво тромбоцита, албумине, однос AST/ALT. На основу добијене вредности скорa издвојени су пацијенати без фиброзе (F0), са умереном (F1-F2) или узнатредовалом фиброзом (F3-F4).

APRI index (aminotransferase to platelet ratio index) представља однос аспартат аминотрансферазе и броја тромбоцита а израчунава се по формули: $APRI = (AST / \text{горња граница нормалних вредности} \times 100) / \text{број тромбоцита}$. Вредности APRI веће од 0.70 говоре у прилог фиброзе јетре.

На основу добијених резултата лабораторијских анализа одређиван је *AST to ALT ratio* (AAR), као количник аспартат аминотрансферазе и аланин аминотрансферазе. Вредности односа изнад 1 указују на могућу фиброзу јетре.

3.2.7 Одређивање стандардних лабораторијских анализа

Одређивање лабораторијских анализа: комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, CRP, трансаминазе, гама-глутамил трансфераза, мокраћна киселина, албумин, укупни холестерол, триглицериди, липопротеинске фракције (HDL и LDL холестерол), HgA1C урађено је коришћењем стандардних лабораторијских техника (спектрофотометрија; латех турбидиметријски есеј (HgA1C); Biosystems BA 400) у биохемијској лабораторији Института „Нишка Бања“. Non-HDL холестерол одређиван је по формули: укупни холестерол - HDL холестерол а ремнант холестерол по формули: укупни холестерол - (LDL-C+HDL-C).

3.2.8 Одређивање специфичних лабораторијских анализа

Одређивање специфичних лабораторијских анализа: оксидисани LDL холестерол (ox-LDL-C), продукција NO ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$), индуцибилна азот оксид синтетаза (iNOS) и инхибитор плазминоген активатора-1 (PAI-1) извршено је одговарајућим лабораторијским тестовима (ELISA, assay - enzyme-linked immunosorbent assay) у Лабораторији за функционалну геномику и протеомику Научноистраживачког центра за биомедицину, Медицинског факултета у Нишу.

3.2.8.1 Одређивање концентрације iNOS у плазми

Концентрација iNOS одређивана је ензимским имуноесејем (ELISA), у складу са упутством добијеним од произвођача (Human iNOS ELISA Kit, Novusbio, USA; каталогски број NBP2-80255). За одређивање концентрације коришћени су реагенси који су били већ припремљени од стране произвођача или су припремани по упутствима датим од стране истог.

Метода се заснива на квантитативној сендвич техници уз употребу два моноклонска антитела специфична за iNOS (хватајуће и детектујуће). Узорци плазме (коришћени антикоагуланс је био EDTA) додавани су одговарајуће бунариће микротитарске плоче у запремини од 100 μl . Истовремено у одговарајуће бунариће додат је стандард iNOS у 7 различитих концентрација. Током 90 мин инкубације на 37 °C омогућено је везивање iNOS-а из узорка за хватајуће антитело којим су обложени бунарићи микротитарске плоче. Након инкубације, раствор је уклоњен, плоче нису испране, а додато је биотинизовано антитело које је коришћено као детекторско антитело, након чега се инкубација наставила током 60 мин на 37°C. Након испирања додаје се Avidin-HRP (ензимски коњугат) који се за током инкубације од 30 мин на 37 °C везује за детекторско антитело. Детекција iNOS врши се додавањем супстрата TMB (90 μl) који реагује са HRP током 15 min на 37°C у тами. Реакција се заустављавала додавањем 50 μl стоп раствора (азотна киселина) након чега је на апсорбанца раствора у сваком бунарићу прочитана на таласној дужини од 450 nm. На основу апсорбанци стандарда формирана је стандардна крива која је коришћена за прерачунавање

концентрација iNOS у узорцима. Крајње вредности iNOS протеина у плазми дате су као pg/ml плазме.

3.2.8.2 Одређивање активности PAI-1 у плазми

Активности PAI-1 у плазми одређивана је ензимским имуноесејем (ELISA), у складу са упутством добијеним од произвођача (Human Serpin E1/PAI-1 ELISA Kit, Novusbio, USA; каталогски број NBP2-60644). За одређивање концентрације коришћени су реагенси који су били већ припремљени од стране произвођача или су припремани по упутствима датим од стране истог. Сам принцип функционисања ELISA теста је скоро идентичан као онај описан за одређивање активности iNOS.

3.2.8.3 Одређивање концентрације oxLDL у плазми

Концентрација oxLDL-C у плазми одређивана је ензимским имуноесејем (ELISA), у складу са упутством добијеним од произвођача (Human Oxidized LDL ELISA Kit, Novusbio, USA; каталогски број NBP2-79693). За одређивање концентрације коришћени су реагенси који су били већ припремљени од стране произвођача или су припремани по упутствима датим од стране истог. Сам принцип функционисања ELISA теста је скоро па идентичан као онај описан за одређивање активности iNOS.

3.2.8.4 Одређивање NO метаболита нитрата/нитрита ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$)

Количина нитрата/нитрита ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) у узорцима плазме одређена је помоћу Griess-ове методе пратећи протокол методу која се базира на Griess-овом реагенсу (Радуловић и сар., 2015)³⁰⁸. Након депротеинације узорка и редукција нитрата је вршена у присуству кадмијума до нитрита (Navaro-Gonzalez и сар. 1998)³⁰⁹. Једнаки волумени узорка мешани су са једнаким количинама Griess-овог реагенса који се састојао од 1.5% сулфаниламида у 1 М HCl и 0.15% N-(1-naphthyl) етилендиамин дихидрохлорида (ethylenediamin dihidrohlid) у дестилованој води. Након кратке инкубације, апсорбанца узорка вршена је на таласној дужини од 540 nm помоћу спектрофотометра који читава вредности апсорбанце из миктотиарске плоче (Multiscan Ascent, Labsystems, Helsinki,

Finland). Крајња концентрација је израчуната помоћу једначине криве добијене на основу различитих концентрација натријум-нитрита.

3.3 Обрада података и статистичка анализа

Подаци су приказани у виду аритметичке средине и стандардне девијације, медијане и интерквartilне разлике, односно у виду апсолутних и релативних бројева. Код континуираних варијабли рађен је тест нормалности – Shapiro-Wilk-ov тест. Уколико је постигнута нормална дистрибуција података, поређење између две групе вршено је Т-тестом, уколико није Mann-Whitney тестом. Поређење три и више група урађено је АНОВА тестом, односно Kruskal-Wallis тестом. Учесталост категоријских варијабли тестирано је Хи-квадрат тестом, односно Fisher-овим тестом, ако је фреквенција мања од 5. Облик и јачина повезаност две варијабле испитивана је методама регресије и корелације. Тестирање потенцијалних фактора ризика је вршено логистичком регресионом анализом. Нулта хипотеза је тестирана са прагом значајности $p < 0,05$. Анализа података урађена је у програмском пакету СПСС 16.0.

4 Резултати

4.1 Дермографске и клиничке карактеристике испитиване популације

Истраживањем је обухваћено 130 испитаника, просечне старости $52,18 \pm 8,19$ година (мин. 40, макс. 65 година), 54 % било је мушког пола. На основу присуства компоненти МетСу испитаници су подељни у две групе. Прву групу чинили су субјекти са МетС, $n=65$ а другу, контролну групу испитаници који нису испуњавали критеријуме за МетС, $n=65$. Испитиване групе нису се разликовале статистички значајно у односу на пол ($p=0,291$). Просечан број фактора ризика је статистички значајно већи у групи са МетС у односу на контролну групу ($p<0,001$) као и просечан број компоненти МетС ($p<0,001$). Демографске и клиничке карактеристике испитиваних група приказане су у Табели 7.

Табела 7. Демографске и клиничке карактеристике испитиваних група

Карактеристика	Контролна група, No=65		MetC, No=65		p ¹
Старост (године)	50,45±7,7		53,92±8,36		0,015 ²
Пол	No	%	No	%	
Мушки пол	32	49,2	39	60,0	0,291
Женски пол	33	50,8	26	40,0	
Број фактора ризика	No	%	No	%	
0	20	30,8	0	0,0	<0,001
1	22	33,8	4	6,2	
2	16	24,6	12	18,5	
3	7	10,8	31	47,7	
4	0	0,0	17	26,2	
5	0	0,0	1	1,5	
Просечан број фактора ризика	1,15±0,99		2,98±0,87		p<0,001 ²
Број компоненти MetC	No	%	No	%	
0	33	50,8	0	0,0	<0,001
1	10	15,4	0	0,0	
2	22	33,8	0	0,0	
3	0	0,0	21	32,3	
4	0	0,0	24	36,9	
5	0	0,0	20	30,8	
Просечан број компоненти MetC	0,83±0,91		3,98±0,80		p<0,001

¹ Hi-kvadrat test, ² t test,

Анализом фактора ризика показано је да је хипертензија статистички значајно чешћа код пацијената са MetC у односу на контролну групу (75,4% према 9,2%, p<0,001). Хиперлипидемија је такође статистички значајно чешћа код пацијената са MetC у односу на контролну групу (98,5% према 49,2%, p<0,001). Испитаници са MetC имали су и дуже трајање хиперлипидемије у поређењу са контролом (p=0,001). ДМ је значајно чешћи код пацијената са MetC у односу на контролну групу (29,2% према 1,5%, p<0,001), Табела 8.

Табела 8. Поређење присуства промењивих фактора ризика за кардиоваскуларне болести између експерименталне и контролне групе

Карактеристика	Контролна група		МетС		p ¹
	No	%	No	%	
Хипертензија	6	9,2	49	75,4	<0,001
Трајање хипертензије (године)	8,83±8,35		10,62±8,98		0,625 ²
Хиперлипидемија	32	49,2	64	98,5	<0,001
Трајање хиперлипидемије (године)	3,25±2,48		5,56±3,78		0,001
Дијабетес мелитус	1	1,5	19	29,2	<0,001
Трајање дијабетеса	1		6,71±6,71		
Пушење	14	21,5	19	29,2	0,420
Раније пушење	4	6,2	3	4,6	1,000
Гојазност	11	16,9	34	52,3	<0,001
Предгојазност	10	15,4	32	49,2	<0,001
SCORE	3.88±3.11		1.45±1.28		<0.001 ²
SCORE 2	12.53±4.94		7.44±4.47		<0.001 ²

¹ Hi-kvadrat test, ² Mann-Whitney test,

Испитаници са МетС имали су значајно више вредности скорова за процену ризика при чему је показано да нови модел за процену КВ ризика SCORE 2 доноси значајно већи КВ ризик у односу на предходни. Просечна вредност SCORE2 била је у МетС групи 12.53±4.94, у КГ 7.44±4.47, $p<0.0001$. Веома висок КВ ризик на основу SCORE 2 модела имало је 48 испитаника (73,85%) са МетС док је проценом старог SCORE модела то било 5 (7,7 %), $p<0.0001$. У контролној групи веома висок КВ ризика SCORE 2 моделом нађен код 21 (32,3%) значајно мање него у групи са МетС ($p<0.0001$), висок код 29 (44,6%), низак код 15 (23 %), табела 9.

Табела 9. Поређење нивоа КВ ризика између експерименталне и контролне групе

Ниво ризика - SCORE 2 модел	Контролна група, No=65	МетС, No=65	p ¹
Низак ризик No (%)	15 (23 %)	1 (1,5 %)	p<0.001
Висок ризик No (%)	29 (44 %)	16 (24,6 %)	p<0.05
Веома висок No (%)	21 (32 %)	48 (73,8%)	p<0.001
Ниво ризика – SCORE модел	Контролна група	МетС	p ¹
Низак до умерен ризик No (%)	63 (97 %)	39 (60 %)	p<0.001
Висок ризик No (%)	2 (3 %)	21 (32 %)	p<0.0001
Веома висок No (%)	0 (0 %)	5 (7,7 %)	p<0.05

¹ Hi-kvadrat test,

Анализирани антропометријски параметри – телесна тежина, обим струка, обим кука, ИМТ, однос струк/кук и површина тела (eng. Body surface area) су очекивано значајно већи код пацијената са МетС у односу на контролну групу (p<0,001 за све), Табела 10.

Табела 10. Антропометријске карактеристике у односу на испитиване групе

Карактеристика	Контролна група No=65	МетС No=65	p ¹
ТТ (kg)	78,05±20,85	94,45±16,49	<0,001
ТВ (cm)	173,03±10,56	174,06±9,2	0,554
ОС (cm)	89,11±17,93	108,71±13,52	<0,001
ОК (cm)	102,22±10,94	112,74±10,88	<0,001
ИМТ (cm)	25,76±5,26	31,06±4,52	<0,001
Однос струк/кук	0,87±0,11	0,96±0,09	<0,001
Површина тела m2 (Body surface area)	1,89±0,32	2,1±0,22	<0,001

ТТ - телесна тежина, ТВ - телесна висина, ОС - обим струка, ОК - обим кука, ИМТ - индекс масе тела; ¹ t test;

4.2 Анализа лабораторијских резултата

Анализом лабораторијских резултата утврђено је да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у следећим испитиваним параметрима: гликемија у серуму ($p<0,001$), укупни холестерол ($p=0.001$), LDL-C ($p=0.013$), HDL-C ($p<0,001$), Non-HDL-C ($p<0,001$), Remnant-C ($p<0,001$), триглицериди ($p<0,001$), креатинин ($p=0.002$), уреа ($p<0,001$), мокраћна киселина ($p<0,001$), SE ($p<0,001$), албумини ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), AST/ALT ($p=0.001$), HgA1C ($p<0,001$), NO продукти (mikromol/L) ($p<0,001$), iNOS (pg/ml) ($p<0,001$), oxLDL-C (pg/ml) ($p<0,001$), PAI-1 (ng/ml) ($p<0,001$), табела 11.

Испитаници са MetC имали су више вредности јутарње гликемије и HgA1C у серуму, више нивое липидних параметара – укупног холестерола, LDL-C, Non-HDL-C, Remnant-C и триглицерида, а ниже вредности HDL фракције холестерола ($p<0.001$). Такође регистроване су сигнификантно више вредности оксидисаног LDL-C, iNOS и PAI 1 у првој групи испитаника ($p<0.001$) а нижи нивои produkата NO. Није било значајне разлике у вредностима CRP-а и клиренса креатинина (ClCr) између испитиваних група. Просечне вредности микроалбуминурије биле су више у групи са MetC ($p=0,003$), није било значајне разлике у односу албумин/креатинин ($p=0,491$), табела 11.

Табела 11. Лабораторијске анализе у односу на испитиване групе

Карактеристика	Контролна група No=65	MetC No=65	p ¹
Gly (mmol/L)	5,55±0,57	6,63±1,53	<0,001
Hol (mmol/L)	6,16±1,03	6,85±1,38	0.001 ²
LDL-C (mmol/L)	4,04±0,98	4,49±1,1	0.013 ²
HDL-C (mmol/L)	1,57±0,37	1,15±0,27	<0,001 ²
Non-HDL-C (mmol/L)	4,59±1,07	5,7±1,31	<0,001 ²
Remnant C (mmol/L)	0,55±0,31	1,21±0,75	<0,001 ²
Tri (mmol/L)	1,24±0,66	3,26±2,21	<0,001 ²
Creat (μmol/L)	82,15±12,34	91,22±15,65	0.002
ClCr ml/min	95,87±28,76	100,54±25,45	0.263 ²
Urea (mmol/L)	4,78±1,19	5,72±1,49	<0,001 ²
Au (μmol/L)	269,19±93,9	370,46±85,26	<0,001 ²
Se	10,69±8,42	15,43±9,11	<0,001 ²
CRP (mg/L)	1,63±2,63	2,7±5,88	0.413 ²
Albumini (gr/L)	42,36±3,58	45,89±4,12	<0,001 ²
GGT (U/L)	24,09±15,92	29,58±20,53	0.104 ²
AST (U/L)	24,85±7,6	26,54±10,77	0.613
ALT (U/L)	26,51±14,86	34,72±19,49	<0,001 ²
AST/ALT	1,07±0,39	0,84±0,25	0.001 ²
HgA1c %	4,72±1,04	6,18±1,4	<0,001 ²
NO метаболити (mikromol/L)	33,85±30,09	16,76±10,67	<0,001 ²
iNOS (pg/ml)	77,63±49,76	107,84±35,22	<0,001 ²
LDLox (pg/ml)	954,37±336,5	1224,79±381,21	<0,001 ²
PAI-1 (ng/ml)	88,25±58,9	138,58±63,52	<0,001 ²

NO – азотни оксид; iNOS - индуцибилна азот оксид синтетаза; LDLox – оксидисани LDL holesterol; PAI 1 - инхибитор плазминоген активатора-1; CRP – C реактивни протеин, † - Mean standard deviation, ¹ t test, ² Mann-Whitney test

4.3 Присуство атерогене дислипидемије

На основу присуства повишених триглицерида ($\geq 1.7 \text{ mmol/L}$) и снижених вредности HDL-C ($<1.03 \text{ mmol/L}$ код мушкараца, $tj < 1.29 \text{ mmol/L}$ код жена) дефинисано је присуство атерогене дислипидемије (АД). У групи са MetC атерогена дислипидемија је нађена код 41 особе (63,1%) а у КГ код једног испитаника (1,5%), $p < 0,0001$. Повишене вредности триглицерида имало је 62 испитаника у групи са MetC (95,4%) и 11 (17%) испитаника КГ, $p < 0,0001$. Снижене вредности HDL-C нађене су код 42 испитаника у групи са MetC (64,6%) и 4 (6,1%) испитаника КГ, $p < 0,0001$. Учесталост масне јетре је статистички значајно већа код пацијената са атерогеном дислипидемијом (90,9% према 66,7%, $p = 0,030$) као и вредности индекса масне јетре ($p = 0,006$), табела 12.

Табела 12. Клинички параметри у односу на присуство атерогене дислипидемије

	Без атерогене дислипидемије		Атерогена дислипидемија		p ¹
Присуство плакова	18	85,7	23	52,3	0,013
Просечан број плакова	1,48±1,33		1,05±1,20		0,141 ²
% стенозе каротидних плакова	32,07±18,10		20,51±21,69		0,071 ²
Интимомедијални комплекс (mm)	0,77±0,18		0,81±0,22		0,523 ²
Микроалбуминурија	31,90±33,86		35,68±34,94		0,685 ²
FLI – индекс масне јетре	66,43±28,01		83,91±17,41		0,006 ²
Масна јетра (број / %)	14	66,7	40	90,9	0,030
Дијастолна дисфункција (број / %)	9	42,9	20	45,5	1,000

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹Hi-kvadrat test, ²Mann-Whitney test test;

4.4 Анализа липидних супфракција методом NMR

Коришћењем NMR инструмента а базирано на различитом сигналу (хемијском померању) који потиче од ангуларних метил-група холестерола одређене су подкласе липидних партикула - VLDL, хиломикрони, LDL и HDL холестерол у испитиваним групама и њихов процентуални садржај. Утврђено је да се вредности липидних фракција VLDLа и хиломикрона као и скуп атерогених липопротеина (VLDL, HM, LDL)

статистички значајно разликују између пацијената са МетС и контролне групе, табела 13 .

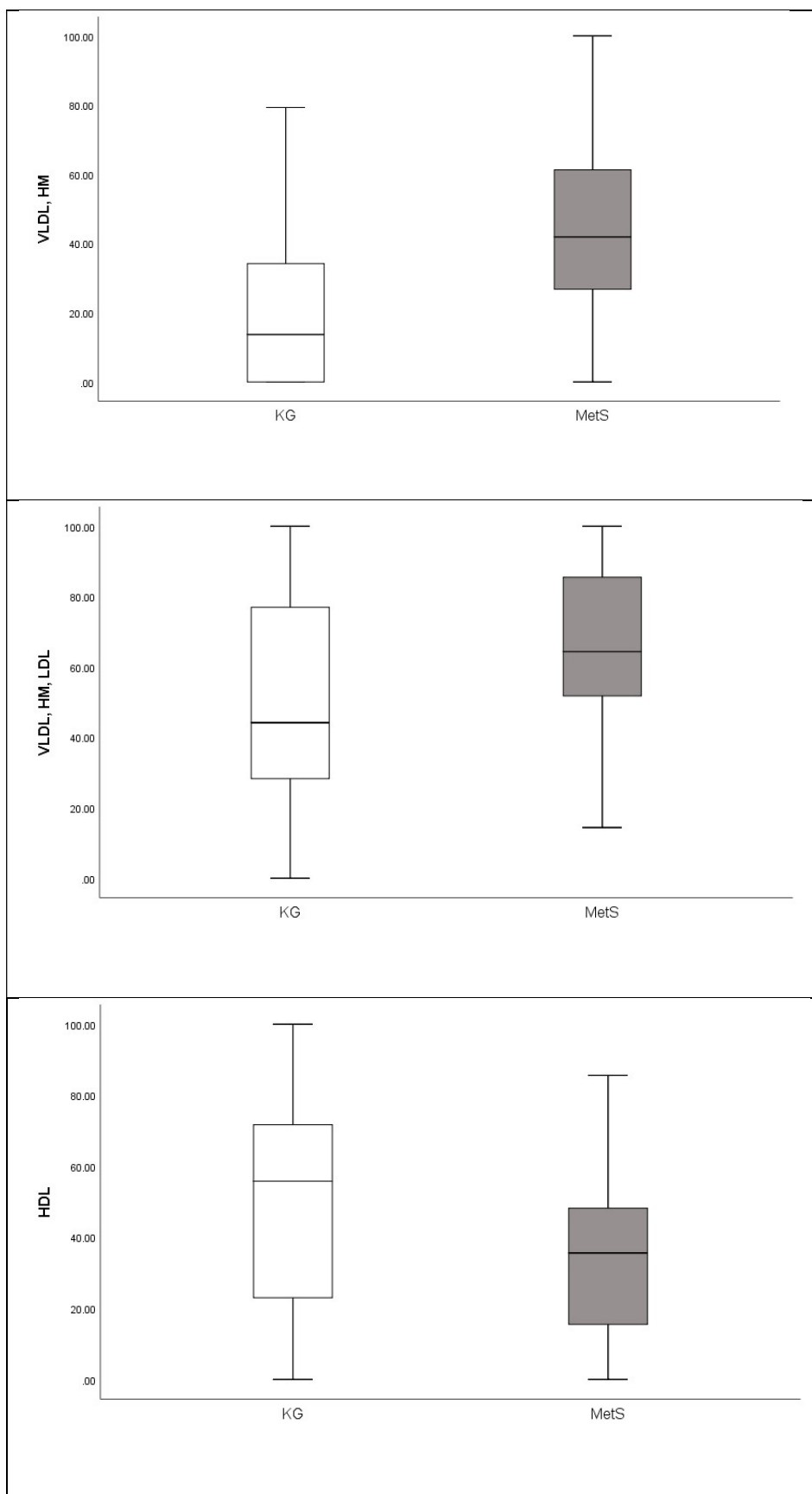
Табела 13. Вредности липидних фракција у односу на испитиване групе

Параметар	МетС, No=65	КГ, No=65	p ¹
VLDL, HM %	43,91±25,5	23,91±27,69	<0,001
LDL %	23,82±27,79	26,49±29,32	0,525
VLDL, HM, LDL %	67,74±21,93	50,4±31,66	<0,001
HDL %	32,29±21,92	49,49±31,61	0,001

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹Mann-Whitney test

VLDL – липопротеини веома ниске густине; HM – хиломикроци; HDL - липопротеини високе густине

Испитаници контролне групе имали су у вишој концентрацији липопротеине високе густине – HDL, који испољавају антиатерогена, антиромбоцитна и антиинфламаторна својства. Код испитаника са МетС и АД су били заступљени у већем проценту триглицеридима богати липопротеини, VLDL и хиломикроци (43,91 према 23,91 %, $p<0.001$) као укупни садржај свих атерогених партикула - VLDL+HM+LDL (67,74 према 50,40 %, $p<0.001$) у односу на КГ, графикон 1.



Графикон 1. Липидне фракције у односу на испитиване групе

4.5 Резултати колор доплер сонографског прегледа каротидних артерија

Сви параметри асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија се статистички значајно разликују између групе са МетС и контролне групе, табела 14. Просечна дебљина ИМК каротидних артерија, просечан број плакова и просечна стеноза код испитаника са МетС су статистички значајно већи у односу на контролну групу ($p < 0.001$ за све). Учесталост повећане дебљине ИМК ≥ 0.9 mm и присуство каротидних плакова су статистички значајно већи код пацијената са МетС ($p < 0.001$ за оба).

Табела 14. Параметри асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија у односу на испитиване групе

Карактеристика	Контролна група No=65		МетС No=65		p ¹
Просечна дебљина ИМК (mm)	0,64±0,12		0,80±0,21		<0,001 ²
Повећана дебљина ИМК $\geq 0,9$ mm број испитаника (%)	0 (0%)		19 (29 %)		<0,001
Присуство каротидних плакова број испитаника (%)	11 (16,9 %)		41 (63,1%)		<0,001
Просечан број плакова	0,35±0,87		1,18±1,25		<0,001
Просечна стеноза (%)	29,48±4,50		38,47±12,20		<0,001
Врста плака (број / %)	No	%	No	%	
Без плакова	54	83,1	24	36,9	<0,001
Липидни плак	0	1,5	4	6,2	
Фиброзни плак	8	12,3	19	29,2	
Фиброкалцификовани плак	3	4,6	15	23,1	
Калцификовани плак	0	0,0	3	4,6	
Локализација (број / %)	No	%	No	%	
Једнострано	6	9,2	18	27,7	<0,001
Обострано	5	7,7	23	35,4	

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Hi-kvadrat test, ² Mann-Whitney test;

4.6 Повезаност промена на каротидним артеријама са факторима ризика и лабораторијским параметрима

Наши подаци указују да постоји веза између фактора ризика за КВБ и испитиваних лабораторијских параметара и дебљине ИМК каротидних артерија и присуства каротидних плакова.

4.6.1 Повезаност дебљине ИМК каротидних артерија са факторима ризика и лабораторијским параметрима

Униваријантна регресиона анализа је показала да је дебљина интимо-медијалног комплекса каротидних артерија била значајно повезана са већим бројем испитиваних параметара: са полом, старошћу, просечним бројем компоненти МетС, присуством компоненти МетС (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, ИМТ, обим струка, повишене вредности триглицерида, низак HDL-C), са скором ризика - SCORE 2, веома високим КВ ризиком, масном јетром, вредностима HgA1C, Remnant-C, оксидисаним LDL-C, NO метаболитима, PAI 1, систолним крвним притиском. Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније факторе повезане са дебљином ИМК издвојила SCORE2 (95 % CI 0,007-0,019; $p < 0,001$), дијабетес (95 % CI 0,03-0,153; $p < 0,01$) и ИМТ (95 % CI 0,003-0,579; $p < 0,05$). Повезаност фактора од интереса и дебљине ИМК каротидних артерија приказана је у табели 15.

Табела 15. Повезаност између фактора ризика и вредности ИМК; резултати униваријантне и мултиваријантне линеарне регресионе анализе

	Univariate analysis				Multivariate analysis (Stepwise method)				
	B	95% CI for B		P	B	95% CI for B		P	
Пол мушки	0.065	0.001 –	0.130	0.048*					
Старост	0.009	0.005 –	0.013	<0.001***					
Број компоненти МетС	0.045	0.028 –	0.061	<0.001***					
Хипертензија	0.137	0.076 –	0.199	<0.001***					
Дијабетес	0.169	0.084 –	0.254	<0.001***	0.091	0.030 –	0.153	0.0040**	
ОС (cm)	0.004	0.002 –	0.005	<0.001***					
Однос струк/кук	0.647	0.370 –	0.923	<0.001***					
ИМТ	0.011	0.005 –	0.016	0.003***	0.291	0.003 –	0.579	0.0478*	
Површина тела (BSA)	0.133	0.024 –	0.242	0.017*					
Триглицериди	0.024	0.007 –	0.041	0.005**					
HDL-C	-0.161	-0.241 –	-0.081	<0.001***					
Глукоза	0.045	0.023 –	0.068	<0.001***					
Систолни КП	0.003	0.001 –	0.005	0.014*					
Дијастолни КП	0.004	-0.001 –	0.008	0.146					
SCORE2	0.018	0.012 –	0.023	<0.001***	0.013	0.007 –	0.019	0.0000***	
Низак ниво ризика	-0.154	-0.249 –	-0.059	0.002**					
Висок ниво ризика	-0.062	-0.130 –	0.006	0.072					
Веома висок ниво ризика	0.123	0.061 –	0.185	<0.001***					
Масна јетра	0.137	0.076 –	0.197	<0.001***					
Укупни холестерол	0.006	-0.020 –	0.032	0.641					
LDL-C	0.010	-0.021 –	0.041	0.520					
Non-HDL-C	0.019	-0.005 –	0.044	0.121					
Remnant C	0.052	0.003 –	0.100	0.039*					
HgA1C	0.051	0.030 –	0.072	<0.001***					
NO (mikromol/L)	-0.002	-0.003 –	0.000	0.030*					
iNOS (pg/ml)	0.001	0.000 –	0.001	0.110					
LDLOx (pg/ml)	0.000	0.000 –	0.000	0.035*					
PAI1 (ng/ml)	0.001	0.000 –	0.001	0.003**					
CRP	0.000	-0.007 –	0.007	0.960					
Константа					0.285	0.035 –	0.535	0.026*	

B – koeficijent regresije, 95%CI – 95% interval poveranje, * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$; BSA – Body surface area; Multiple correlation coefficient (R) is 0.574. Based on the value of R square (R²) it can be concluded that 33% of the variance of IMK is determined by a set of significant factors that are included in the final regression model.

4.6.2 Повезаност присуства плакова каротидних артерија са факторима ризика и лабораторијским параметрима – резултати униваријантне и мултиваријантне анализе

Униваријантна регресиона анализа је показала да је присуство плакова каротидних артерија било значајно повезано са старошћу, просечним бројем компоненти МетС, присуством компоненти МетС (хипертензија, ИМТ, обим струка, низак HDL-C), са скором ризика - SCORE 2, веома високим KB ризиком, масном јетром, вредностима холестерола, LDL-C, Non-HDL-C, HgA1C, NO метаболитима, iNOS, систолним крвним притиском. У мултиваријантни модел су унете следеће варијабле: старост, пол, број компоненти МетС, Non-HDL-C, систолни КП, NO метаболити, iNOS, HgA1C, однос струк/кук и показало се да су старост пацијената (OR 1,058, $p < 0,001$), број компоненти МетС и вредности Non-HDL-C (OR 1,585, $p = 0,031$) статистички значајно повезани са присуством плака, табела 16.

Табела 16. Повезаност присуства плакова каротидних артерија са факторима ризика и лабораторијским параметрима – резултати униваријантне и мултиваријантне анализе

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	OR	95% CI for OR		p	OR	95% CI for OR		p
Пол	0.636	0.313 –	1.292	0.211	1,941	0,474	-7,939	0,356
Старост	1.113	1.059 –	1.170	<0.001***	1,135	1,058	-1,218	0,000
Број компоненти MetC	1.780	1.399 –	2.267	<0.001***	1,639	1,088	-2,471	0,018
Хипертензија	3.857	1.843 –	8.071	<0.001***				
Дијабетес	2.429	0.917 –	6.431	0.074				
ОС (cm)	1.034	1.013 –	1.056	0.001**				
Однос струк/кук					0,727	0,001	-825,199	0,929
0.68-0.87	Референтна група							
0.88-0.97	3.000	1.168-	7.707	0.022				
0.98-1.16	4.550	1.826-	11.339	0.001				
IMT	1.103	1.029 –	1.183	0.006**				
Површина тела (BSA)	2.815	0.787 –	10.069	0.111				
Триглицериди	1.197	0.975 –	1.471	0.086				
HDL-C	0.223	0.077 –	0.646	0.006**				
Глукоза	1.286	0.981 –	1.686	0.068				
Систолни КП	1.041	1.012 –	1.070	0.005**	1,015	0,979	-1,053	0,406
Дијастолни КП	1.046	0.991 –	1.104	0.106				
Масна јетра	3.527	1.687 –	7.375	<0.001***				
Укупни холестерол	1.357	1.008 –	1.825	0.044*				
LDL-C	1.524	1.074 –	2.163	0.018*				
Non-HDL-C	1.518	1.121 –	2.057	0.007**	1,585	1,043	-2,409	0,031
Remnant C	1.640	0.914 –	2.943	0.097				
HgA1C	1.402	1.075 –	1.829	0.013*	0,684	0,448	-1,046	0,080
NO (mikromol/L)	0.971	0.947 –	0.996	0.023*	0,990	0,961	-1,020	0,519
iNOS (pg/ml)	1.011	1.002 –	1.019	0.013*	0,997	0,986	-1,008	0,622
LDLOx (pg/ml)	1.000	1.000 –	1.001	0.297				
PAI1 (ng/ml)	1.003	0.998 –	1.008	0.291	0.988	0.977-	0.999	0,024
CRP	0.912	0.822 –	1.013	0.085	0,849	0,746-	0,966	0,013
Constant					0,000			0,007

OR – unakrsni odnos. CI – interval poveranja, R^2 – R square. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$

BSA - Body surface area

4.7 Присуство масне јетре код испитиваних група

Утврђено је да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у вредностима индекса масне јетре на основу чега је дефинисано присуство масне јетре. Код 54 испитаника са МетС (83,1 %) је утврђено присуство масне јетре према 12 (18,46 %) у контролној групи ($p < 0,0001$). Није било разлике између испитиваних група у скоровима за процену фиброзе јетре (NAFLD, APRI), табела 17.

Табела 17 . Компарација параметара масне јетре

Карактеристика	Контролна група No=65	МетС No=65	p
Масна јетра No (%)	12 (18,46 %)	54 (83,1%)	$<0,001^1$
NAFLD score*	-2,13 $\pm$ 1,1	-1,93 $\pm$ 1,02	0,214 ²
APRI**	0,32 $\pm$ 0,14	0,33 $\pm$ 0,15	0,849 ²
FLI	32,7 $\pm$ 29,78	78,26 $\pm$ 22,73	$<0,001^2$

* NAFLD Fibrosis Score; **APRI (aminotransferase to platelet ratio index); Подаци приказани као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација, ¹ Hi-kvadrat test, ² Mann-Whitney test;

Регресиона анализа испитиваних фактора са развојем масне јетре показала је значајну везу са хипертензијом и односом струк/кук. Ова веза је посебно изражена код групе пацијената са највећим односом куку струк (0.98-1.16) и то на нивоу значајности $p=0.003$. Од испитиваних биохемијских анализа значајна веза добијена је са PAI -1 и ремнант холестеролом, табела 18.

Табела 18. Регресиона анализа за масну јетру

	B	S.E.	Wald	Df	p	OR
Старост	,105	,062	2,871	1	,090	1,111
Пол	-,532	1,240	,184	1	,668	,587
Хипертензија	2,072	1,041	3,961	1	,047	7,943
Однос струк/кук 0,68-0,87	Ref група	8,959	2	,011		
0,88-0,97	3,219	1,298	6,149	1	,013	24,994
0,98-1,16	4,293	1,452	8,741	1	,003	73,177
NO (mikromol/L)	-,047	,032	2,227	1	,136	,954
iNOS (pg/ml)	-,008	,009	,712	1	,399	,992
PAI-1 (ng/ml)	,024	,009	7,134	1	,008	1,025
Remnant C (mmol/L)	4,629	1,402	10,906	1	,001	102,436
Индекс масе леве коморе	,004	,020	,035	1	,851	1,004
Constant	-13,375	5,227	6,549	1	,010	,000

Hosmer-Lemeshow test $p=0.831$, B – koeficijent regresije, SE – standardna greška, OR – unakrsni odnos.

4.8 Налаз микроалбуминурије код испитиваних група

Утврђено је да је микроалбуминурија статистички значајно већа код пацијената са МетС у односу на контролну групу ($p=0,003$), табела 19. Остали параметри раног оштећења бубрега (однос албумина и креатинина у урину - A/C ratio, AER) се не разликују статистички значајно између испитиваних група ($p>0,05$). По препорукама Међународног друштва за нефрологију (KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease) одређена је категорија микроалбуминурије на основу односа албумина и креатинина у урину ACR (mg/g). У категорију A1 (нормална/блага албуминурија) сврстане су особе са ACR <30 mg/g, A2 (умерена албуминурија) $30-300$ mg/g, A3 (тешка албуминурија) >300 mg/g.

Табела 19. Параметри микроалбуминурије код испитиваних група

	Контролна група No=65		MetC No=65		p ¹
Микроалбуминурија (ml/L)	19,38±16,29		34,46±34,37		0,003
Creat (mg/dl)	15,54±13,47		20,46±17,72		0,106
ACR* (mg/g)	177,02±170,24		287,38±360,03		0,491
ACR* (mg/mmol)	20,01±19,23		32,48±40,68		0,491
AER** (mg/d)	177,03±170,24		287,38±360,03		0,491
Стадијум микроалбуминурије	No	%	No	%	p ²
A1 – Нормална/ Блага	6	9,2	6	9,2	0,642
A2 - Умерена	38	58,5	33	50,8	0,378
A3 - Тешка	21	32,3	26	40,0	0,361
Патолошка микроалбуминурија					
Не	6	9,2	6	9,2	
Да	59	90,7	59	90,7	

*ACR, albumin-creatinine ratio – албумин/креатинин однос; **AER, albumin excretion rate; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹Mann-Whitney test, ²Hi-kvadrat test

4.9 Резултати ехокардиографског прегледа код испитиваних група

Ехокардиографским прегледом нађено је да је контрактилна снага тј. EF леве коморе статистички значајно мања код пацијената са MetC ($p=0,001$) у односу на контролну групу. Вредности дијаметара леве коморе, енддијастолни дијаметар - EDD ($p<0,001$) и ендсistolни дијаметар - ESD ($p<0,001$), дебљине интервентрикуларног септума - IVS (mm) ($p<0,001$) и задњег зида - ZZ ($p<0,001$) као и маса леве коморе (МЛК) ($p=0,001$) су статистички значајно више код пацијената са MetC у односу на контролну групу, табела 20.

Табела 20. Ехокардиографски параметри код испитиваних група

Параметри	Контролна група No=65	МетС No=65	p ¹
EF %	67,34±3,73	65,31±3,65	0,001
EDD (mm)	45,49±5,14	49,82±4,48	<0,001
ESD (mm)	30,49±3,96	33,54±3,45	<0,001
IVS (mm)	10,15±1,28	11,51±1,25	<0,001
ZZ (mm)	9,48±1,14	10,36±0,87	<0,001
Лева преткомора (mm)	35,65±5,23	39,22±4,24	<0,001
Маса леве коморе	155,79±53,05	184,17±47,43	0,001
Индекс масе леве коморе	84,75±20,77	90,22±23,75	0,189
Однос Е/а	1,18±0,24	1,04±0,3	0,001
Поремећај дијастолне релаксације No (%)	12 (18,46 %)	29 (44,62 %)	<0,01

EF ЛК - ејекциона фракција леве коморе; EDD - енддијастолни дијаметар леве коморе; ESD - ендсistolни дијаметар леве коморе; IVS – интервентрикулатни септум; ZZ - задњи зид ЛК; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test,

Код испитаника са МетС је чешће заступљен поремећај дијастолне релаксације, p<0,01, имали су ниже вредности Е/а односа и већи дијаметар леве преткоморе, p<0,001;

У мултиваријантном регресионом моделу утврђено је да је дијастолна релаксација повезана са старошћу пацијената (OR 1,476, p=0,008), присуством дијабетеса (OR 28,508, p=0,030), вредностима PAI (OR 1,024, p=0,024), вредностима дијастолног крвног притиска (OR 1,293, p=0,030) и нивом креатинина (OR 1,135, p=0,033), табела 21.

Табела 21. Повезаност дијастолне релаксације са демографским, клиничким и лабораторијским параметрима – мултиваријантна логистичка регресиона анализа

	B	OR	95% CI		p
Старост	0.389	1.476	1.105	1.970	0.008
Пол	-0.432	0.649	0.023	18.693	0.801
Хипертензија	-2.254	0.105	0.009	1.221	0.072
Дијабетес	3.350	28.508	1.388	585.566	0.030
Гликемија	-0.080	0.923	0.285	2.988	0.894
HgA1C	0.143	1.154	0.421	3.163	0.781
oxLDL (pg/ml)	-0.002	0.998	0.996	1.001	0.177
Триглицериди	0.533	1.704	0.815	3.564	0.157
HDL-Hol	1.349	3.854	0.052	284.146	0.539
PAI-1 (ng/ml)	0.023	1.024	1.003	1.045	0.024
Систолни КП	-0.086	0.918	0.808	1.043	0.188
Дијастолни КП	0.257	1.293	1.026	1.631	0.030
Обим струка (cm)	-0.248	0.780	0.582	1.047	0.098
ИМТ (kg/m ²)	0.484	1.623	0.799	3.297	0.180
Креатинин	0.126	1.135	1.011	1.274	0.033
ClCr-клиренс креатинина	0.033	1.034	0.940	1.137	0.493
Constant	-37.655	0.000			0.011

Hosmer-Lemeshow test p=0,844, OR – unakrsni odnos, B – koeficijent regresije, 95% CI – 95% interval poverenja

4.10 Резултати теста физичким оптерећењем

Сви испитаници контролне групе имали су негативан тест физичким оптерећењем (ТФО) док је у групи са MetC код 10 испитаника верификован позитиван ТФО, дефинисан депресијом СТ сегмента и/или болом у грудима, ($p<0,01$). Код испитаника са MetC су чешће забележени поремећаји срчаног ритма ($p=0,011$). Учесници контролне групе имали значајно чешће достигнуту субмаксималну срчану фреквенцу (СМФ) на тесту, вишу достигнуту срчану фреквенцу при прекиду теста ($p<0,001$), дуже трајање теста ($p=0,012$), већи функционални капацитет изражен у јединицама метаболичког еквивалента - METC ($p=0,016$). Није било разлике међу групама у двоструком производу (ДП) на почетку теста док је на крају теста сигнификантно виши ДП забележен у групи са MetC ($p<0,01$). Резултати су приказани у табели 22.

Табела 22. Резултати теста физичким оптерећењем у односу на испитиване групе

Параметри	Контролна група No=65		MetC No=65		p ¹
Тест физичким оптерећењем	No	%	No	%	
Позитиван	0	0,0	10	15,4	0,003
Негативан	65	100,0	55	84,6	
СМФ достигнута					
Не	4	6,2	11	16,9	0,054
Да	61	93,8	54	83,1	
СФ при прекиду теста	149,97±7,42		142,43±12,72		<0,001 ²
Трајање теста	7,99±2,9		7,0±3,78		0,012 ²
METS	9,4±3,71		8,01±3,58		0,016 ²
СТ депресија					
Без СТ депресије	65	100,0	55	84,6	0,003
СТ депресија	0	0,0	10	15,4	
ДП пре	12116,02±11148,62		11140,54±2721,2		0,843 ²
ДП после	21035,28±4137,12		23037,15±4704,9		0,008 ²
Поремећаји срчаног ритма	2	3,1	12	18,5	0,011 ²

ДП – двоструки производ; СМФ – субмаксимална фреквенца; METS јединица метаболичког еквивалента. Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Hi-kvadrat test, ² Mann-Whitney test.

Униваријантна регресиона анализа је показала да постоји статистички значајна повезаност METS са индексом масе тела (Beta=-0,305, p=0,002) и присуством поремећаја дијастолне релаксације (Beta=-0,252, p=0,043), табела 23.

Табела 23. Утицај клиничких параметара на METC (линеарна регресиона анализа)

Параметар	Униваријантна регресија			
	B	SE	Beta	p
Индекс масе тела	-0,305	0,092	-0,385	0,002
Површина тела	-0,598	2,018	-0,037	0,768
Дијастолна релаксација	-1,803	0,872	-0,252	0,043

Б – коефицијент регресије, SE – стандардна грешка, Бета – стандардизовани коефицијент регресије

У мултиваријантном моделу се показало да постоји статистички значајна повезаност METS са старошћу ($p=0,016$), полом ($p=0,043$) и индексом масе тела ($p=0,001$), табела 24.

Табела 24. Повезаност METS са клиничким параметрима у мултиваријантном регресионом моделу (линеарна регресиона анализа)

Параметар	Нестандардизовани коэффициент		Стандардизовани коэффициент	Р
	В	SE	Beta	
Старост	-0,137	0,056	-0,320	0,016
Пол	1,705	0,824	0,235	0,043
Индекс масе тела	-0,276	0,082	-0,348	0,001
Дијастолна релаксација	0,029	0,860	0,004	0,974
(Constant)	22,934	3,909		0,000

Adjusted $R^2=0,325$, $p<0,001$, Б – кеофицијент регресије, SE – стандардна грешка, Бета – стандардизовани кеофицијент регресије

4.11 Резултати у односу на присуство асимптоматке атеросклерозе на каротидним артеријама

На основу присуства плакова на каротидним артеријама у укупној кохорти дефинисали смо две групе: групу без плакова на каротидним артеријама коју је чинило 78 испитаника и групу код које су визуелизовани плакови на каротидним артеријама као маркери асимптоматске каротидне стенозе са 52 испитаника.

4.11.1 Демографске и клиничке карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Пацијенти са асимптоматском атеросклерозом тј. присутним каротидним плаковима су статистички значајно старији у односу на остале пацијенте ($p<0,001$). Број фактора ризика за КВБ и број компоненти МетС је статистички значајно већи код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом ($p<0,001$ за оба), табела 25.

Табела 25. Демографске и клиничке карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Карактеристика	Без плакова No=78		Асимптоматска атеросклероза No=52		p ¹
Старост (године)	49,77±6,88		55,81±8,72		<0,001 ²
Пол	No	%	No	%	
Мушки пол	38	48,7	33	63,5	0,140
Женски пол	40	51,3	19	36,5	
Број фактора ризика					
0	18	23,1	2	3,8	0,001
1	19	24,4	7	13,5	
2	17	21,8	11	21,2	
3	17	21,8	21	40,4	
4	6	7,7	11	21,2	
5	1	1,3	0	0,0	
Просечан број фактора ризика	1,71±1,32		2,62±1,09		p<0,001 ³
Број компоненти МетС					
0	29	37,2	4	7,7	<0,001
1	10	12,8	0	0,0	
2	15	19,2	7	13,5	
3	8	10,3	13	25,0	
4	8	10,3	16	30,8	
5	8	10,3	12	23,1	
Просечан број компоненти МетС	1,74±1,74		3,40±1,39		<0,001 ³

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Hi-kvadrat test, ² t test, ³Mann-Whitney test.

4.11.2 Фактори ризика и компоненте МетС у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Анализом фактора ризика који су компоненте метаболичког синдрома утврђено је да је хипертензија статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском атеросклерозом у односу на остале испитанике (63,5% према 28,2%, $p<0,001$). Испитаници са каротидним плаковима имали су значајно више вредности систолног крвног притиска ($p=0,004$).

Хиперлипидемија је такође статистички значајно чешћа код ове групе испитаника (94,2% према 60,3%, $p<0,001$) као и трајање хиперлипидемије у односу на особе код којих нису нађени каротидни плакови ($p=0,001$). Дијабетес је присутан са већом учесталосту код ових особа (23,1% пр. 10,3%, $p=0,082$) као и предгојазност, $p<0,001$. На настанак каротидних плакова утицало је и дуже трајање дијабетеса ($p=0,020$), табела 26.

Табела 26. Учесталост хипертензије, хиперлипидемије и дијабетеса у односу на испитиване групе

Карактеристика	Без плакова No =78		Асимптоматска атеросклероза No =52		p ¹
Хипертензија (No, %)	22	28,2	33	63,5	<0,001
Систолни КП (mmHg)	123,65±11,83		131,25±15,68		0,004 ²
Дијастолни КП (mmHg)	78,72±6,71		80,98±6,5		0,120 ²
Трајање хипертензије (године)	8,14±7,48		11,96±9,48		0,625 ²
Хиперлипидемија (No, %)	47	60,3	49	94,2	<0,0001
Трајање хиперлипидемије	3,66±3,01		5,88±3,73		0,001 ²
Дијабетес (No, %)	8	10,3	12	23,1	0,082
Трајање дијабетеса	2,94±5,35		8,75±6,59		0,020 ²
Пушење (No, %)	24	30,8	9	17,3	0,128
Раније пушење (No, %)	1	1,3	6	11,5	0,032
Хередитет (No, %)	26	33,3	24	46,2	0,198
Гојазност (No, %)	23	29,5	22	42,3	0,188
Предгојазност (No, %)	16	20,5	26	50,0	0,001

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Hi-kvadrat test, ² Mann-Whitney test;

4.11.3 Антропометријски параметри у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Сви антропометријски параметри – телесна тежина (ТТ), обим струка (ОС), обим кука (ОК), ИМТ; Однос струк/кука и површина тела (Body surface area) су статистички значајно већи код пацијената са асимптоматском атеросклерозом у односу на остале пацијенте ($p < 0,05$), табела 27.

Табела 27. Антропометријске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Карактеристика	Без плакова No=78	Асимптоматска атеросклероза No=52	p ¹
ТТ (kg)	82,73±21,19	91,53±18,25	0,013
ТВ (cm)	173,49±10,22	173,63±9,44	0,934
ОС (cm)	94,13±19,29	106,07±15,12	<0,001
ОК (cm)	105,47±12,00	110,49±11,69	0,020
ИМТ(kg/m ²)	27,18±5,5	30,25±5,19	0,001
Однос струк/кук	0,89±0,12	0,96±0,09	<0,001
Површина тела m ²	1,96±0,32	2,06±0,24	0,038

ТТ - телесна тежина, ТВ - телесна висина, ОС - обим струка, ОК - обим кука, ИМТ - индекс масе тела; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test;

4.11.4 Анализа лабораторијских параметара у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Утврђено је да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у следећим испитиваним параметрима: Gly ($p=0,046$), Hol ($p=0,011$), LDL-C ($p=0,015$), HDL-C ($p=0,005$), Non-HDL-C ($p=0,001$), Remnant C ($p=0,000$), Tri ($p=0,000$), Creat ($p=0,010$), Urea ($p=0,001$), AU ($p=0,000$), SE ($p=0,006$), CRP ($p=0,011$), ALT ($p=0,001$), AST/ALT ($p=0,001$), HgA1C ($p=0,002$), NO (mikromol/L) ($p=0,002$), iNOS (pg/ml) ($p=0,021$); Испитаници са плаковима имали су више вредности следећих испитиваних

лабораторијских параметара – укупни холестерол, LDL-C, Non-HDL-C, Remnant-C, триглицериди, HgA1C, CRP а ниже нивое HDL-C і NO продуката, табела 28.

Табела 28. Лабораторијски параметри у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе

Параметар [†]	Без плакова No =78	Асимптоматска атеросклероза No =52	p ¹
Gly mmol/L	5,94±1,17	6,32±1,39	0,046
Hol mmol/L	6,32±1,22	6,79±1,29	0,011
LDL-C mmol/L	4,08±0,96	4,54±1,16	0,015
HDL-C mmol/L	1,45±0,42	1,22±0,27	0,005
Non- HDL-C mmol/L	4,87±1,31	5,56±1,23	0,001
Remnant C mmol/L	0,79±0,74	1,02±0,50	<0,001
Tri mmol/L	1,97±2,10	2,66±1,54	<0,001
Creat	84,02±14,35	90,68±14,59	0,010 ²
ClCr	99,73±28,99	95,92±24,23	0,549
Urea	4,85±1,08	5,84±1,66	0,001
AU	292,53±99,18	360,77±95	<0,001 ²
SE	11,35±8,07	15,63±9,9	0,006
CRP	2,78±5,3	1,24±2,98	0,011
Albumini	43,74±4,35	44,7±4,02	0,259 ²
GGT	25,78±17,09	28,43±20,51	0,529
AST	25,15±8,43	26,5±10,56	0,459
ALT	27,12±15,12	35,87±20,12	0,001
AST/ALT	1,04±0,37	0,82±0,27	0,001
HgA1C %	5,15±1,31	5,90±1,50	0,002
NO метаболити (mikromol/L)	30,01±28,1	18,19±13,58	0,002
iNOS (pg/ml)	85,78±49,82	103,17±36,23	0,021
LDLOx (pg/ml)	1071,09±397,41	1117,32±362,35	0,374
PAI-1 (ng/ml)	107,16±64,03	122,79±68,5	0,321

NO – азотни оксид; iNOS - индуцибилна азот оксид синтетаза; LDLOx – оксидисани LDL холестерол; PAI 1 - инхибитор плазминоген активатора-1; CRP – C реактивни протеин; † - аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test ² t test;

4.11.5 Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Утврђено је да је Индекс масне јетре - FLI (Fatty Liver Index) статистички значајно већи код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом у односу на остале пацијенте ($p < 0,001$), табела 29. Масна јетра је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском атеросклерозом ($p < 0,001$).

Табела 29. Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Параметар	Без плакова No=78		Асимптоматска атеросклероза, No=52		p ¹
NAFLD score*	-2,11±1,00		-1,90±1,14		0,192
APRI **	0,32±0,14		0,32±0,15		0,759
FLI - Fatty Liver Index	45,76±35,51		70,06±28,64		<0,001
Масна јетра	30	38,5%	36	69,2%	<0,001 ²

* NAFLD Fibrosis Score; **APRI (aminotransferase to platelet ratio index); Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test, ² Hi-kvadrat test;

4.11.6 Микроалбуминурија у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Утврђено је да се ниво микроалбуминурије (ml/L) ($p = 0,004$), ACR (mg/g) ($p = 0,009$), ACR (mg/mmol) ($p = 0,009$) и AER (mg/d) ($p = 0,009$) статистички значајно разликују у односу на присуство атеросклерозе, табела 30.

Табела 30. Параметри микроалбуминурије у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Параметри микроалбуминурије	Без плакова No=78		Асимптоматска атеросклероза, No=52		p ¹
Микроалбуминурија (ml/L)	20,26±16,82		36,92±36,92		0,004
Creat (mg/dl)	19,23±16,65		16,15±14,57		0,240
ACR* (mg/g)	161,88±161,67		337,69±385,25		0,009
ACR* (mg/mmol)	18,30±18,26		38,16±43,53		0,009
AER** (mg/d)	161,89±161,67		337,69±385,25		0,009
Стадијум микроалбуминурије	No	%	No	%	p ²
A1 - Нормална/Блага	9	11,5	3	5,8	0,058
A2 - Умерена	47	60,3	24	46,2	p<0,001
A3 - Тешка	22	28,2	25	48,1	0,584
Патолошка микроалбуминурија	No	%	No	%	
Не	9	11,5	3	5,8	0,058
Да	69	88,5	49	94,2	0,265

*ACR – albumin-creatinine ratio, албумин/креатинин однос; **AER, albumin excretion rate; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test, ² Hi-kvadrat test;

4.11.7 Ехокардиографски параметри у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Утврђено је да су вредности следећих параметара статистички значајно већи код пацијената са асимптоматском атеросклерозом у односу на остале пацијенте: EDD (p=0,002), ESD (p=0,038), IVS (p=<0,001), ZZ (p=<0,001), LP (p=0,001), MLK (p=0,012), IMLK (p=0,001) а однос E/a нижи (p<0,012) , табела 31.

Табела 31. Ехокардиографски параметри у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Параметри	Без плакова No=78	Асимптоматска атеросклероза, No=52	p ¹
EF %	66,78±3,49	65,64±4,2	0,058
EDD (mm)	46,43±5,55	49,5±4,24	0,002
ESD (mm)	31,46±3,88	32,85±4,07	0,038
IVS (mm)	10,3±1,22	11,62±1,38	<0,001
ZZ (mm)	9,59±1,07	10,43±0,96	<0,001 ²
MLK	161,87±56,73	182,15±41,92	0,012 ²
IMLK	84,84±22,36	91,46±22,06	<0,001 ²
Однос Е/а	1,18±0,22	1,01±0,32	<0,012 ²
LP mm	36,09±4,95	39,46±4,6	0,001

EF LK - ејекциона фракција леве коморе; EDD - енддијастолни дијаметар леве коморе; ESD - ендсistolни дијаметар леве коморе; IVS - интервентрикулатни септум; ZZ - задњи зид ЛК; MLK - маса леве коморе; IMLK - индекс масе леве коморе; LP - лева преткомора. Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест, ² Mann-Whitney test;

4.11.8 Тест физичким оптрећењем у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Срчана фреквенца на крају теста је статистички значајно мања код пацијената са асимптоматском атеросклерозом каротидних артерија у односу на групу без плакова (p=0,014). Депресија СТ сегмента на ТФО као маркер миокардне исхемије је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом (p=0,046), табела 32.

Табела 32. Резултати теста физичким оптерећењем у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија

Параметар	Без плакова No=78		Асимптоматска атеросклероза, No=52		p ¹
СФ при прекиду теста (отк/мин)	148,14±9,72		143,29±12,31		0,014
Трајање теста (мин)	7,8±3,08		7,05±3,8		0,095
METS	9,09±3,61		8,13±3,78		0,103
СТ депресија	No	%	No	%	
Без депресије СТ сегмента	76	97,4	44	84,6	p<0,001 ²
Са депресијом СТ сегмента	2	2,56	8	15,4	
ДП пре	11864,37±10197,87		11274,13±2940,3		0,609 ³
ДП после	21607,92±3667,57		22678,65±5549,89		0,060 ³
СМФ достигнута	69	88,5	46	88,5%	1,000 ²
Поремећаји срчаног ритма	10	12,8	4	7,7	0,525 ²
VES	8	10,3	4	7,7	0,853 ²
VT	0	0,0	1	1,9	0,838 ²
SVES	6	7,7	2	3,8	0,602 ²

Подаци приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација, ¹ Т тест ² Хи-квадрат тест, ³ Mann-Whitney test; СМФ - субмаксимална срчана фреквенца; VES - вентрикуларне екстрасистоле; SVES - суправентрикуларне екстрасистоле; VT - вентрикуларна тахикардија;

4.12 Резултати у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код испитаника са MetC

Испитаници са метаболичким синдромом у односу на присуство плака на каротидним артеријама подељени су у две групе: групу без плакова у којој је било 24 особа и групу са плаковима на каротидним артеријама са 41 испитаником. Пацијенти са асимптоматском атеросклерозом су статистички значајно старији у односу на остале пацијенте (p<0,01). Није било статистички значајне разлике у броју фактора ризика и компоненти метаболичког синдрома између ових група, табела 33.

Табела 33. Демографске и клиничке карактеристике у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС

Карактеристика	Без плакова No=24		Асимптоматска атеросклероза, No=41		p ¹
Старост (године)	50,29±6,36		56,05±8,72		0,003
Пол	No	%	No	%	
Мушки пол	16	66,7	23	56,1	0,564 ²
Женски пол	8	33,3	18	43,9	
Број фактора ризика	No	%	No	%	
1	0	0,0	4	9,8	0,118 ²
2	3	12,5	9	22,0	
3	14	58,3	17	41,5	
4	6	25,0	11	26,8	
5	1	4,2	0	0,0	
Просечан број фактора ризика	3,21±0,72		2,85±0,94		0,196 ³
Број компоненти МетС					
3	8	33,3	13	31,7	0,892 ²
4	8	33,3	16	39,0	
5	8	33,3	12	29,3	
Просечан број компоненти МетС	4,00±0,83		3,98±0,79		0,908 ³

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест ² Хи-квадрат тест, ³ Mann-Whitney test;

4.12.1 Учесталост традиционалних фактора ризика у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС

Анализом традиционалних фактора ризика нађено је да није било значајне разлике између ове две групе што се тиче учесталости хипертензије, хиперлипидемије, дијабетеса, пушења, гојазности и предгојазности. Једини параметар који је био удружен на присуством плакова било је трајање хиперлипидемије (p=0,001), табела 34.

Табела 34. Учесталост фактора ризика у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код испитаника са МетС

Карактеристика	Без плакова No=24		Асимптоматска атеросклероза No=41		p ¹
Хипертензија No (%)	17	70,8 %	32	78,0 %	0,724 ²
Трајање хипертензије (године)	8,14±7,48		11,96±9,48		0,625
Хиперлипидемија No (%)	23	95,8 %	41	100,0	0,188
Трајање хиперлипидемије (године)	3,66±3,01		5,88±3,73		0,001 ³
Дијабетес мелитус No (%)	7	29,2 %	12	29,3 %	1,000 ²
Трајање дијабетеса (године)	2,94±5,35		8,75±6,59		0,020 ³
Пушење No (%)	10	41,7	9	22,0	0,160 ²
Раније пушење No (%)	0	0,0	3	7,3	0,457
Хередитет No (%)	12	50,0	19	46,3	0,978
Гојазност No (%)	16	66,7	18	43,9	0,130
Предгојазност No (%)	9	37,5	23	56,1	0,234

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест ² Хи-квадрат тест, ³ Mann-Whitney test, ⁴ Fisherov test

4.12.2 Антропометријске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Антропометријске карактеристике – телесна тежина, индекс масе тела, обим струка, обим кука, однос струк/кук и површина тела се не разликују статистички значајно у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе код пацијената са МетС (p>0,05), табела 35.

Табела 35. Антропометријске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Карактеристика	Без плакова No=24	Асимптоматска атеросклероза No=41	p ¹
ТТ (kg)	99,19±16,19	91,68±16,22	0,076
ТВ (cm)	176,08±8,55	172,88±9,46	0,177
ОС (cm)	111,23±13,43	107,24±13,53	0,254
ОК (cm)	114,98±10,21	111,43±11,17	0,207
ИМТ(kg/m ²)	31,97±4,9	30,53±4,25	0,220
Однос струк/кук	0,97±0,1	0,96±0,08	0,759
Површина тела m ²	2,17±0,21	2,06±0,22	0,051

ТТ - телесна тежина, ТВ - телесна висина, ОС - обим струка, ОК - обим кука, ИМТ - индекс масе тела; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест

4.12.3 Ехосонографски налаз на каротидним артеријама у испитиваним групама

Анализом ехосонографског налаза на каротидним артеријама у испитиваним групама утврђено је да су испитаници без плакова имали статистички значајно мању дебљину интимо-медијалног комплекса каротидних артерија у односу на оне са плаковима, $p=0,004$, табела 36. Просечна стеноза у групи са атеросклеротским плаковима била је $38,44\pm12,56\%$ а присуство плака је било чешће обострано него једнострано.

Табела 36. Ехосонографски налаз на каротидним артеријама у испитиваним групама са МетС

Карактеристика	Без плакова No=24		Асимптоматска атеросклероза No=41		p ¹
ИМК (mm)	0,71±0,16		0,85±0,21		0,004
Присуство плака	0	0,0 %	41	100,0 %	<0,001 ²
Проценат стенозе %	0,00±0,00		38,44±12,56		<0,001 ³
Врста плака	No	%	No	%	
Без плакова	24	100,0	0	0,0	<0,001 ²
Липидни плак	0	0,0	4	9,7	
Фиброзни плак	0	0,0	19	46,3	
Фиброкалцификовани	0	0,0	15	36,6	
Калцификовани	0	0,0	3	7,3	
Локализација					
Нема плакова	24	100,0	0	0,0	<0,001 ²
Једнострано	0	0,0	18	43,9	
Обострано	0	0,0	23	56,1	

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест ² Хи-квадрат тест, ³ Mann-Whitney test;

4.12.4 Лабораторијске карактеристике у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Код пацијената са МетС и асимптоматским плаковима на каротидним артеријама у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе статистички значајно разликују се следећи параметри: ClCr (p=0,019), CRP (p=0,006), GGT (p=0,042) и PAI-1 (ng/ml) (p=0,041) , табела 37. У овој групи више су вредности инфламаторног маркера CRPa и протромбогеног маркера инхибитора ткивног плазминоген активатора - PAI-1.

Табела 37. Лабораторијске карактеристике у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС

Параметар	Без плакова No24	Асимптоматска атеросклероза, No=41	p ¹
Gly	6,54±1,47	6,79±1,66	0,559
Hol	6,83±1,36	6,89±1,45	0,488
LDL-C	4,53±1,2	4,42±0,92	0,550
HDL-C	1,17±0,26	1,11±0,28	0,103
Non-HDL-C	5,66±1,27	5,78±1,41	0,823
Remnant C	1,13±0,5	1,36±1,04	0,673
Tri	3,02±1,54	3,67±3,04	0,639
Creat	91,16±16,12	91,32±15,15	0,903
ClCr	95,34±24,68	109,42±24,76	0,019
Urea	5,96±1,68	5,3±0,98	0,172
AU	363,7±89,1	382±78,76	0,411
SE	17,17±9,71	12,46±7,24	0,067
CRP	1,00±2,75	5,59±8,32	0,006
Albumini	45,16±4,17	47,15±3,78	0,077 ²
GGT	27,71±21,99	32,79±17,74	0,042
AST	26,76±11,46	26,17±9,71	0,754
ALT	36,29±21,71	32,04±15,02	0,693
AST/ALT	0,83±0,28	0,86±0,21	0,488
HgA1C	6,1±1,45	6,31±1,33	0,305
NO (mikromol/L)	17,03±11,7	16,35±9,06	0,840
iNOS (pg/ml)	107,08±31,98	109,15±40,86	0,587
LDLOx (pg/ml)	1171,17±354,65	1316,39±414,41	0,095
PAI-1 (ng/ml)	131,83±70,79	150,12±47,86	0,041

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test, ² T тест

4.12.5 Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Утврђено је да се параметри масне јетре не разликују статистички значајно у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС ($p>0,05$), табела 38.

Табела 38. Параметри масне јетре у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе код пацијената са МетС

Параметар	Без плакова, No24		Асимптоматска атеросклероза, No=41		p ¹
NAFLD score*	-1,85±0,86		-1,97±1,11		0,989
APRI**	0,33±0,13		0,32±0,16		0,559
FLI - Fatty Liver Index***	84,46±15,28		74,63±25,61		0,133
Масна јетра	22	91,7 %	32	78,0 %	0,284

Подаци приказани као аритметичка средина ± стандардна девијација, ¹Mann-Whitney test, ²Хи-квадрат тест; * NAFLD Fibrosis Score; **APRI (aminotransferase to platelet ratio index); *** FLI – индекс масне јетре;

4.12.6 Параметри микроалбуминурије у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Анализом параметара микроалбуминурије утврђено је да се ниво креатинина ($p=0,006$), A/C ratio ($p=0,004$), ACR ($p=0,004$) и AER ($p=0,004$) статистички значајно разликују у односу на присуство атеросклерозе код пацијената са МетС, табела 39. Стадијум микроалбуминурије се такође статистички значајно разликује у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе ($p=0,030$). У групи са плаковима чешће је присутан други и трећи стадијум албуминурије, $p<0,01$.

Табела 39. Параметри микроалбуминурије у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Параметри микроалбуминурије	Без плакова No24		Асимптоматска атеросклероза No=41		p ¹
Микроалбуминурија (ml/L)	24,17±19,76		40,49±39,56		0,115
Creat (mg/dl)	28,33±20,36		15,85±14,31		0,006
ACR (mg/g)	141,67±167,74		372,68±413,54		0,004
ACR (mg/mmol)	16,02±18,95		42,12±46,73		0,004
AER (mg/d)	141,67±167,74		372,68±413,54		0,004
Стадијум микроалбуминурије	No	%	No	%	p ²
A1 - Нормална/Блага	4	16,7	2	4,9	0,030
A2 - Умерена	15	62,5	18	43,9	0,54
A3 - Тешка	5	20,8	21	51,2	0,0015
Патолошка микроалбуминурија	No	%	No	%	p ²
Не	4	16,7	2	4,9	0,030
Да	20	83,3	39	95,1	

*ACR – albumin-creatinine ratio, албумин/креатинин однос; **AER, albumin excretion rate; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ Mann-Whitney test, ² Хи-квадрат тест³

4.12.7 Ехокардиографски и клинички параметри у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Код пацијената са МетС статистички значајно се разликују ендсistolни дијаметар леве коморе (p=0,036) и систолни КП (p=0,048), у односу на групу без плакова нађене су више вредности, Табела 40.

Табела 40. Кардиоваскуларни параметри у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС

Параметри	Без плакова No24	Асимптоматска атеросклероза No=41	p ¹
EF LK %	65,5±3,78	65,2±3,63	0,756
EDD LK (mm)	50,52±5,15	49,41±4,05	0,338
ESD LK (mm)	32,86±3,59	34,7±2,91	0,036
IVS (mm)	11,13±1,10	11,73±1,30	0,064 ²
ZZ (mm)	10,14±0,78	10,49±0,90	0,119
MLK	190,39±56,16	180,53±41,82	0,423
IMLK	88,08±23,75	91,48±23,96	0,582
E/a	1,11±0,22	1,00±0,33	0,165 ²
Дијаметар леве преткоморе (mm)	38,76±4,05	39,5±4,38	0,502
Систолни КП	126,46±11,93	133,17±13,5	0,048
Дијастолни КП	79,04±6,94	82,02±6,04	0,074

*EF LK - ејекциона фракција леве коморе; EDD - енддијастолни дијаметар леве коморе; ESD - ендсистолни дијаметар леве коморе; IVS – интервентрикулатни септум; ZZ - задњи зид ЛК; Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест ² Mann-Whitney test;

4.12.8 Резултати теста физичким оптерећењем у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе код пацијената са МетС

Није било статистички значајне разлике у параметрима на тесту физичким оптерећењем у испитиваним групама у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе код пацијената са МетС, табела 41.

Табела 41. Резултати теста физичким оптерећењем у односу на присуство асимптоматске атеросклерозе каротидних артерија код пацијената са МетС

Параметар	Без плакова No=24		Асимптоматска атеросклероза No=41		p ¹
СФ на крају теста	142,88±12,87		142,17±12,79		0,831
Трајање теста (мин)	7,02±3,74		6,99±3,85		0,903 ³
МЕТС	7,95±3,48		8,05±3,69		0,951 ³
СТ депресија	No	%	No	%	p ²
Без депресије СТ сегмента	22	87,5	33	80,5	0,700
Са депресијом СТ сегмента	2	12,5	8	19,5	
ДП пре теста	10606,04±1760,16		11453,41±3129,64		0,541 ³
ДП после теста	22764,79±4411,94		23196,59±4914,74		0,729 ³
СМФ достигнута	18	75,0 %	36	87,8 %	0,324 ²

Подаци приказани као аритметичка средина±стандардна девијација, ¹ т тест ² Хи-квадрат тест, ³ Mann-Whitney test; СМФ – субмаксимална срлана фреквенца; ДП – двоструки производ; МЕТС – метаболички еквивалент;

5 Дискусија

5.1 Анализа компоненти метаболичког синдрома

Литературни подаци указују да преваленција метаболичког синдрома варира од 20 до 25 % у одраслој популацији^{310,311} и 0 до 19,2 % код деце³¹². Компаративна студија аутора из Малезије је показала да код пацијената са ДМТ2 преваленца може достићи 80%³¹³. У мета-анализи која је укључила 27 студија са 45.811 учесника, обједињена преваленција метаболичког синдрома код испитаника са типом 1 дијабетеса била је је 23,7% са значајном хетерогеношћу ($I^2 = 98,2\%$; $P < 0,001$). Код жена са дијабетесом типа 1 преваленца је била нешто већа (25,9%) него код особа мушког пола (22,5%)³¹⁴. У компаративној студији, која је укључивала 500 испитаника, 294 мушкарца и 206 жена старости 30 и више година, преваленција МетС била је већа код жена него код мушкараца, 29% према 23%. Код жена најзаступљеније компоненте МетСу биле су повишен ИМТ, низак HDL-C холестерол, повећан обим струка и хипергликемија док су код мушкараца то били хипертензија и повишени триглицериди³¹⁵.

Наша студија укључила је 65 испитаника са МетС и 65 особа без критеријума за МетС, није било статистички значајне разлике у заступљености полова. Просечан број компоненти МетС био је 3.98 ± 0.80 код испитаника прве групе у поређењу са 0.83 ± 0.91 у контролној групи, $p < 0,0001$. Код испитаника са МетС 30,8% имало је пет, 36,9% четири а 32,3% три компоненте МетС. Најзаступљенији су били липидни поремећаји код 98,5 % испитиваних (94 % имало је повишене вредности триглицерида а 46 % низак HDL-C), потом следи хипертензија коју је имало 75,4 % особа док је дијабетес био заступљен код 29 % а гојазност са ИМТ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) код 52,3 % испитаника. У студији Руса и сарадника инциденца метаболичког синдрома била је 68,37% у испитиваној популацији, 52.5% су биле жене, 47.5% особе мушког пола. Анализа елемената који дефинишу метаболички синдром показала је да је највећи број испитаника имао три компоненте МетС: без критеријума за МетС било 4,27% испитаника, 14.52% је имало један критеријум за МетС, 12.82% два критеријума, 42.73% три критеријума, 19.65% четири а код 5,98 % испитаника су

презентована 5 критеријума за МетС³¹⁶. Идентификовани су фактори ризика повезани са МетС и настанком КВБ који се не могу мењати, као што су пол и старост и елементи који се могу модификовати, као што је низак ниво образовања, рурално окружење, пушење, исхрана богата липидима и сиромашни свежим поврћем и воћем, као и седентарни начин живота. Ова студија је потврдила да пол и старост играју значајну улогу у преваленцији метаболичког синдрома. Мушкарци су генерално имали већи ризик у поређењу са женама, али оба пола показују повећан ризик са старењем.

Код наших испитаника са МетС просечна вредност ИМТ била је $31.06 \pm 4.52 \text{ kg/m}^2$ (према 25.76 ± 5.26 у КГ) а просечна вредност обима струка $108.71 \pm 13.52 \text{ cm}$ (89.11 ± 17.93 у КГ). Повећан обим струка одвојено или у комбинацији са ИМТ повезан је са повећаним ризиком од смрти, кардиоваскуларним болестима и ДМТ2³¹⁷. Студија Chena и сарадника истраживала је да ли је повећан обим струка узрочно повезан са повећаним ризиком од коронарне болести срца користећи метод Менделове рандомизације кроз интеграцију података из генетских студија које су анализирале полиморфизам гена удружених са повећаним обимом струка. Анализа је пружила јаке доказе који указују на узрочно-последичну везу између повећаног ОС и ризика од коронарне болести срца. Повећање ОС за 12,5 cm предвиђало је више од 1,5 пута већи ризик од коронарне болести³¹⁸.

Ефекат ИМТ и односа струк/кук на кардиоваскуларне исходе разматран је и у студији Gilla и сарадника преко полиморфизма гена повезаних са ИМТ или односом струк/кук (single-nucleotide polymorphisms - SNPs). Сви SNPs-ови и који се односе на разматрану изложеност (ИМТ или обим С/К) или медијатори са значајем за читав геном спојени и груписани су у парове LD $r^2 < 0,001$ на основу најниже р-вредности за повезаност са било којом особином. И генетски предвиђен ИМТ и генетски предвиђен однос С/К имао је директне ефекте на коронарну артеријску болест, периферну артеријску болест и мождани удар. Закључено је да ће мере за смањење гојазности смањити ризик од кардиоваскуларних болести првенствено утицајем на метаболичке факторе ризика, посебно дијабетес и хипертензију³¹⁹.

Учесталост метаболичког синдрома је паралелна са учесталошћу гојазности и ДМТ2. У САД према подацима из 2017. године око 30,2 милиона одраслих старијих од 18 година (12,2%) имало је дијабетес типа 2. Инциденција ДМТ2 се повећавала са годинама,

достигујући највиши ниво од 25,2% међу старијим особама (65 година или више) док је преваленција преддијабетеса или МетС била је око три пута већа³²⁰. Око 40 % одраслих у САД има метаболички синдром³¹⁵. У нашој групи са МетС са дијагнозом дијабетес мелитуса било је 19 пацијената (29 %) са просечним вредностима гликемије 6.63 ± 1.53 mmol/L. Особе са ДМТ2 имају два до четири пута већи ризик од развоја КВБ током свог живота укључујући коронарну болест, срчану инсуфицијенцију, атријалну фибрилацију, мождани удар, као и болест периферних артерија³²¹. Многи пацијенти са КВБ имају недиагностиковани ДМТ2. Дијабетес и КВБ имају велики утицај на прогнозу болесника па је од великог значаја да се код пацијената са КВБ спроведу испитивања у правцу постојања дијабетеса односно да се процени КВ ризик и оштећење циљних органа код особа са дијабетесом.

5.2 Процена кардиоваскуларног ризика

Учесталост компоненти МетС - хипертензије, хиперлипидемије и дијабетеса је очекивано значајно већа у првој групи ($p < 0,001$) као и телесна тежина, обим струка и обим кука, однос струк/кук, ИМТ и површине тела ($p < 0,001$). Препоруке за превенцију КВБ у клиничкој пракси предлажу процену кардиоваскуларног ризика код свих наизглед здравих особа са факторима ризика у циљу оптималног одабира превентивних и терапијских мера¹⁶⁹. Применом новог модела за процену ризика од фаталног и нефаталног кардиоваскуларног догађаја (SCORE2) према Препорукама за КВ превенцију из 2021. године 73,8 % испитаника са МетС припадало је категорији веома високог КВ ризика, 24,6 % имало је висок ризик а свега 1,5 % низак КВ ризик. У контролној групи веома висок КВ ризик SCORE2 моделом нађен код 21 испитаника (32,3%) значајно мање него у групи са МетС ($p < 0.0001$) а низак до умерен код 23 % испитаника – значајно више него код особа са МетС ($p < 0.001$). Применом предходно коришћених SCORE таблица у испитиваној групи са МетС веома висок ризик забележен је код 7,7 %, висок код 32 % а низак до умерен код 60 % особа док су скоро сви испитаници контролне групе имали низак до умерен ризик (97 %). Просечна вредност SCORE2 била је у МетС групи 12.53 ± 4.94 , у КГ 7.44 ± 4.47 , $p < 0.0001$. У последњим смерницама за КВ превенцију Србија је сврстана у групу земаља са веома високим КВ ризиком па значајан проценат одраслих особа са мултипним фактора ризика

припада категорији веома високог ризика што имплицира примену оптималне фармаколошке терапије и строже циљне вредности липидних параметара. Уместо нивоа укупног холестерола SCORE 2 за процену ризика користи Non-HDL-C који је показатељ укупног атерогеног липидног потенцијала. Примена новог SCORE 2 модела доприноси значајно реквалификацији из ниже у вишу категорију КВ ризика. Сматра се да особе са дугогодишњим ДМТ2 (10 и више година) и тешким оштећењем циљних имају веома висок КВБ ризик, слично особама за доказаном кардиоваскуларном болешћу. SCORE2-Дијабетес је нови алгоритам развијен и валидиран за предвиђање 10-годишњег ризика од КВБ код особа са дијабетесом типа 2 који побољшава идентификацију особа са већим ризиком од развоја КВБ³²².

5.3 Анализа лабораторијских анализа

Испитаници са МетС имали су више вредности јутарње гликемије и HgA1C у серуму, више нивое липидних параметара – укупног холестерола, LDL-C, Non-HDL-C, Remnant-C и триглицерида, а ниже вредности HDL фракције холестерола ($p < 0.001$) и NO продуката ($p < 0.001$). Такође регистроване су сигнификантно више вредности оксидисаног LDL-C, iNOS, i PAI 1 у првој групи испитаника ($p < 0.001$).

5.3.1 Анализа липидног профила

Липидни профил код особа са МетС карактерише комбинација ниског HDL холестерола, присуство малих густих LDL честица и повишених триглицерида чинећи атерогену ”липидну тријаду” која је независан фактор ризика за настанак атеросклерозе и кардиоваскуларних болести. Код особа са МетС и повишеним вредностима триглицерида бољу предиктивну вредност за будуће кардиоваскуларне догађаје има вредност Non-HDL холестерола (укупни холестерол - HDL холестерол) који је показатељ укупног атерогеног потенцијала па је овај параметер означен као секундарни терапијски циљ и укључен у SCORE2 модел за процену КВ ризика. Non-HDL-C чине поред LDL честица и све класе

липопротеина које садрже аро В (хиломикрони - CM, липопротеини веома ниске густине - VLDL, VLDL и CM остаци, липопротеини средње густине - IDL, Lp (a). Концентрација аро В је добар показатељ броја ових честица у плазми¹³⁴.

5.3.1.1 Non-HDL-C

Код наших испитаника са MetC просечна вредност Non-HDL-C била је $5,7 \pm 1,31$ mmol/L према $4,59 \pm 1,07$ mmol/L у КГ, $p < 0,001$. По актуелним препорукама за лечење хиперлипидемија циљне вредности за Non-HDL-C су $< 2,2$ mmol/l за особе са врло високим ризиком, $< 2,6$ mmol/l за особе са високим ризиком, $< 3,4$ mmol/L са ниским до умереним КВ ризиком¹³⁴. У мета анализи Пуриа и сарадника анализирано је 9 клиничких студија са 4957 испитаника. Утврђено је да су вредности Non-HDL-C значајније корелирале са прогресијом коронарног плака у односу на LDL холестерол³²³.

Параметри атерогене дислипидемије и Non-HDL-C су значајни носиоци резидуалног КВ ризика. Више студија је потврдило да код особа у секундарној превенцији повишени нивои Non-HDL-C корелирају са настанком великих КВ догађаја. Дански аутори анализирали су користећи регионалне и националне регистре 23.641 пацијената у периоду од 1. јануара 2011. до 31. децембра 2020. године са исхемијском болешћу срца лечених статинима и са $LDL-C \leq 1,8$ mmol/L. Током средњег праћења од 4,1 године 893 (3,8%) пацијената развило је инфаркт миокарда, 1207 (5,1%) неку атеросклеротску КВ болест (АСКВБ) а 3054 (12,9%) пацијената је умрло. Повишени нивои Non-HDL-C били су значајно повезани са ризиком од настанка АСКВБ и могу представљати лако доступан маркер за откривање пацијената који се суочавају са високим резидуалним ризиком од АСКВБ и смрти³²⁴. Велика мета анализа која је објединила 13 студија са 156 381 испитаника такође је потврдила повезаност Non-HDL-C са повећаним ризиком од КВБ у општој популацији и код пацијента са дијабетесом типа 2. Обједињени релативни ризик за КВБ био је 1,59 (95% CI 1,46–1,72) у општој популацији и 1,99 (95% CI 1,57–2,51) код пацијената са дијабетесом типа 2. Анализа подгрупа показала је сличан ефекат Non-HDL-C на ризик од КВБ код мушкараца (RR 1,98; 95% CI 1,70–2,30) и жена (RR 1,63; 95% CI 1,35–1,96) док није показана

удруженост са ризиком од КВ морталитета и у општој популацији и у подгрупи са дијабетесом типа 2³²⁵.

5.3.1.2 Триглицериди

Докази из епидемиолошких и генетских студија потврђују узрочно-последичну везу између ризика од АСКВВ и повишеног нивоа триглицерида, триглицеридима богатих липопротеина (ТБЛП) и “остатака” ТБЛП у плазми. ТБЛП и “остаци” – ремнант партикуле се акумулирају у плазми када су триглицериди наташте $>1,2 \text{ mmol/L}$ а код нивоа TG наташте $>1,7 \text{ mmol/L}$ ризик од АСКВВ постаје клинички релевантан¹³⁵. Хипертриглицеридемија је повезана са вишим нивоима малих густих LDL честица које су посебно склоне оксидацији и доказано атерогеније од већих LDL партикула.

Повишене вредности триглицерида нађене су код 94% испитаника наше групе са MetC са просечним вредностима триглицерида $3,26 \pm 2,21$ према $1,24 \pm 0,66 \text{ mmol/L}$ у контролној групи, $p < 0,001$. Резултати великих проспективних студија указују на то да вредности триглицерида након оброка представљају прецизнији предиктор ризика за настанак КБ у поређењу са вредностима у стању гладовања (наште)¹³⁴. Многе епидемиолошке студије су известиле о повезаности између концентрације триглицерида у серуму и ризика од коронарне болести. Генетске студије, посебно оне које користе Менделов систем рандомизације сугеришу да су TG узрочници развоја АСКВВ. Доступне проспективне студије у западним популацијама доследно указују на умерену и високо значајну повезаност између вредности триглицерида и ризика од коронарне болести срца. У мета анализи 29 студија (29 Western Prospective Studies) са 262 525 учесника забележено је 10158 случајева коронарне болести срца (adjusted OR, 1.72; 95% CI, 1.56 to 1.90)³²⁶.

5.3.1.3 Ремнант холестерол

Код наших испитаника са MetC просечна вредност ремнант холестерола (RC) била је $1,21 \pm 0,75 \text{ mmol/L}$ према $0,55 \pm 0,31 \text{ mmol/L}$ у КГ, $p < 0,001$. Ниво ремнант честица достиже

врхунац рано у пост-прандијалном стању, али се оне брзо уклањају из плазме када је метаболизам очуван. У условима измењеног метаболизма, честице „остатака“ након оброка могу се акумулирати и допринети атерогенези³²⁷.

Заједнички консензус панел Европског друштва за атеросклерозу (EAS) и Европске федерације клиничке хемије и лабораторијске медицине (EFLM) даје смернице за лабораторијску дијагностику атерогених липопротеина. По овом консензусу патолошким се сматрају вредности $RC \geq 0,9 \text{ mmol/L}$ ³²⁸. Литературни подаци указују да су у студијама повишене концентрације остатка холестерола дефинисане као вредности $\geq 1,0 \text{ mmol/L}$ ³²⁹. У нашој групи са МетС ремнант холестерол $\geq 1,0 \text{ mmol/L}$ нађен је код 34 испитаника (52 %) према 4 (6,1%) у контролној групи, $p < 0,0001$. Кинески аутори су саопштили да је код пацијената са акутним коронарним синдромом (94,869 укључених у Acute Coronary Syndrome Project) средња вредност RC на пријему била $0,6 \text{ mmol/L}$ а код 19,2 % су нађене повишене вредности³²⁹. Повишене концентрације остатка холестерола су присутне код пацијената са достигнутим циљним вредностима LDL-C и/или Non-HDL-C што имплицира потребу за додавањем остатка холестерола као мете за секундарну превенцију АСКББ. У великој популационој студији у спроведеној у Копенхагену, нађено је да 21% одраслих имао повишен ниво остатака холестерола $> 1 \text{ mmol/L}$ (39 mg/dL)³³⁰. Повишен ниво RC је у великој мери био узрокован гојазношћу и дијабетес мелитусом, али и генетским варијацијама. У студији Варбоа и сарадника показано је да је повећање ремнант холестерола (без гладовања, енг. non-fasting) за 1 mmol/L (39 mg/dL) повезано са 2,8 пута повећањем ризика од исхемијске болести срца независно од ниског HDL-C³³¹. У Copenhagen City Heart Study и The Copenhagen General Population Study, израчунати RC, без гладовања био је повезан са постепеним повећањем ризика од исхемијске болести срца, инфаркта миокарда и смртности од свих узрока³³¹. Студија China Kadoorie Biobank Collaborative Group са 4662 учесника показала је да су више концентрације RC (мерене NMR спектроскопијом) повезане са 1,27 пута повећаним ризиком од инфаркта миокарда и 1,20 пута повећаним ризиком од исхемијског možданог удара³³². Користећи вишесмерни менделовски приступ рандомизације Варбо са сарадницима је показао да је повишени ремнант холестерол био повезан са инфламацијом ниског степена и исхемијском болешћу срца, док је повишен LDL-C био повезан са исхемијском болешћу срца али не и са порастом CRPa. Када је LDL холестерол снижен на препоручене вредности и даље постоји значајан резидуални ризик

од исхемијске болести срца, што би се могло објаснити и везом између остатка холестерола и упале ниског степена³³³. У PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) студији ремнант холестерол већи од 0,78 mmol/l диференцира субјекте са већим ризиком од MACE у поређењу са онима на нижим концентрацијама, без обзира да ли су нивои LDL-C били циљни (2,59 mmol/l)³³⁴. У мултиваријантној анализи триглицериди ([HR]: 1,04; 95% [CI]: 1,02 до 1,06, од 0,11 mmol/l; $p < 0,001$), Non-HDL-C (HR: 1,05; 95% CI: 1,01 до 1,10, од 0,26 mmol/l; $p = 0,026$), и RC (HR: 1,21; 95% CI: 1,10 до 1,33 од 0,26 mmol/l; $p < 0,001$), али не и LDL-C или HDL-C били су повезани са MACE. Логистичка регресиона анализа је открила да је RC значајно повезан са преваленцијом КВБ код жена које су учествовале у 4 циклусу Фрамингхамске студије након прилагођавања другим главним факторима ризика. ($p < 0,002$)³³⁵.

5.3.1.4 Липопротеини велике густине - HDL-C

Реверзни транспорт холестерола односно пренос холестерола од периферног ткива ка јетри је један од основних механизма антиатерогеног дејства HDL честица. У присуству атерогене дислипидемије HDL липопротеинске честице подлежу структурним и функционалним променама услед чега губе своје атеропротективне особине. Препоручене вредности HDL-C које су удружене са смањеним КВ ризиком су за мушкарце >1.0 mmol/L (40 mg/dL) и за жене >1.2 mmol/L (48 mg/dL)¹³⁴. Просечна вредност HDL-C код наших испитаника са MetC била је $1,15 \pm 0,27$ mmol/L, значајно мања него у КГ $1,57 \pm 0,37$, $<0,001$. Ниже ниво HDL-C имало је 46 % испитаника са MetC. Према подацима NHANES студије 23% одраслих у САД има низак HDL-C а приближно 6,6% и низак HDL-C и хипертриглицеридемију³³⁶. Преваленца ниског HDL-C расте са ИМТ, смањеном физичком активношћу, пушењем и инсулинском резистенцијом. У Европи је преваленција ниског HDL-C висока и креће се у распону од 30% у Француској до 49% у Холандији³³⁷. У студији која је укључила 321 испитаника са ангиографски доказаном коронарном болешћу скоро половина учесника није имала повишене нивое укупног холестерола док код 75% је нађен низак HDL-C ($<0,9$ mmol/L)³³⁸. Међу Европљанима повишен HDL-C корелира са смањеним КВ морбидитетом и морталитетом, без обзира на старост, пол или ниво израчунатог КВ ризика³³⁹. Мета анализа четири велике проспективне студије у САД (Framingham Heart

Study, Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial, and Multiple Risk Factor Intervention Trial), показала је да је 1 mg/dL пораста HDL-C удружен са смањењем ризика од КВБ за 2% код мушкараца и 3 % код жена³⁴⁰. У Munster Heart Study (PROCAM) концентрација HDL-C < 0,9 mmol/L (35 mg/dL) била је повезана са 3 пута већим ризиком за развој коронарне болести срца у поређењу са учесницима са концентрацијом HDL-C > 0,9 mmol/L (35 mg/dL)³⁴⁰. Студија AMORIS је процењивала однос између HDL-C и КВ ризика код око 160.000 мушкараца и жена. Примећена је значајна, независна инверзна веза код особа оба пола³⁴¹. У Copenhagen Heart Study када се упореде учесници у првом до петог квинтила према нивоима HDL-C однос ризика за развој исхемијске болести срца је приближно 3,0³⁴².

5.3.1.5 Оксидисани липопротеини мале густине - oxLDL-C

Централно место у настанку атеросклерозе у крвним судовима припада oxLDL-C. OxLDL промовише ендотелну дисфункцију и доприноси формирању, прогресији и дестабилизацији атеросклеротског плака. Први корак оксидативне модификације LDL честице је пероксидација незасићених масних киселина у фосфолипидима а мала густа LDL партикула у АД је посебно осетљива на процес оксидативне модификације.

Просечна вредност oxLDL-C код испитаника са MetC била је $1224,79 \pm 381,21$ pg/ml а у КГ значајно мања $954,37 \pm 336,5$ pg/ml, $<0,001$. У PESA студији која је укључила 3.987 учесника, без дијабетеса просечне старости 45,7 година 9,9 % испитаника имало је MetC, 8,2 % инсулинску резистенцију, 44,3 % предгојазност а 14 % су били гојазни¹⁰⁷. Средња вредност oxLDL-C била је $51,8 \pm 17,0$ U/L. Показано је да је oxLDL-C снажно повезан са MetC и његовим компонентама независно од централне гојазности и инсулинске резистенције. OxLDL-C може одражавати кључне механизме кроз које се компоненте MetC развијају и напредују паралелно са инсулинском резистенцијом и може бити клинички релевантан предиктор развоја MetC. Lapointe и сарадници су такође објавили да су веће концентрације oxLDL биле повезане са MetC код жена у постменопаузи³⁴².

Униваријантна регресиона анализа је показала да је дебљина интимо-медијалног комплекса каротидних артерија била значајно повезана са нивоима оxLDL-C код наших испитаника.

ОxLDL је повећан код доказане субклиничке атеросклерозе и често је јачи предиктор акутне коронарне болести него стандардни липидни параметри или други конвенционални фактори ризика³⁴³. Нивои ОxLDLa могу разликовати пацијенте са коронарном болешћу срца од здравих кохорти и служе као предиктор будућег инфаркта миокарда код пацијената са нестабилном коронарном болешћу. Код особа средње и старије животне доби гојазност и дислипидемија су најјачи предиктори повишеног нивоа оxLDL³⁴⁴. У мултиваријантном моделу код наших испитаника се показало да су на вредности оxLDL статистички најзначајније утицале вредности површине тела - BSA ($p=0,011$).

5.3.2 Азот моноксид - NO (NO₃⁻/NO₂⁻) и индуцибилна NOS

Оксидисани LDL холестерол и активност NO (NO₃⁻/NO₂⁻) се сматрају репрезентативним параметрима оксидативног стреса и ендотелне дисфункције. NO може играти двоструку улогу у атеросклерози, при чему су нека патолошка васкуларна стања повезана више са прекомерном него смањеном са производњом NO. Индуцибилна изоформа азот оксид синтетазе (iNOS), укључена у имуни одговор, синтетише се од стране многих типова ћелија као одговор на проинфламаторне цитокине (IL-6, TNF-а и гама-интерферон) и производи количине NO које су далеко веће од произведених помоћу eNOS изоформе. Ови повишени нивои NO су повезани са општим цитотоксичним ефектима NO, јер је NO слободни радикал са неспареним електроном³⁴⁶. Високи нивои NO произведеног из iNOS-а у ендотелним ћелијама и макрофагима могу изазвати повреду ендотела. Док се стварају ниске концентрације NO eNOS штити од атеросклерозе промовишући вазодилатацију, инхибирајући адхезију и/или агрегацију леукоцита и тромбоцита и пролиферацију ћелија глатких мишића; више концентрације NO који генерише iNOS промовишу атеросклерозу директно или путем формирања NO продуката, као што је пероксинитрит³⁴⁷. Смањење биорасположивости азот оксида може настати кумулативним дејством многих фактора и процеса: смањењем експресије ендотелне NO синтазе,

смањењем супстрата или кофактора за eNOS, променама ћелијске сигнализације, инхибицијом eNOS асиметричним диметил аргинином, смањеном NO производње и убрзаном деградацијом NO у стањима хиперлипидемије, хроничне хипергликемије, оксидативног стреса и оксидације LDLa³⁴⁸.

Концентрација NO продуката (NO₃–/NO₂–) код наших испитаника контролне групе била је виша него код особа са MetC, 33,85±30,09 mikromol/L према 16,76±10,67 mikromol/L, p<0,001. Са друге стране, ниво iNOSa је виши код испитаника са MetC, 107,84±35,22 према 77,63±49,76 pg/ml у КГ, p<0,001. И у саопштењу аутора из Пољске (Kowalski i saradnici) код код испитаника са MetC нађене су ниже вредности азот оксида у односу на контролну групу³⁴⁹. Фактори ризика који су компоненте MetC имају значајну улогу у настанку ендотелне дисфункције и инфламације ниског степена. Неке студије су објавиле да су смањење биоактивности азот оксида изведеног из ендотела и смањење eNOS-а повезани са повећаним нивоима LDL-а повећањем интеракције кавеолин-eNOS³⁵⁰.

На узорку испитаника са широким распоном старосне доби (18–91 година), Rodriguez-Manas и сарадници су утврдили постојање ендотелне дисфункције зависне од старости, код субјеката без кардиоваскуларних болести и без класичних фактора ризика одређивањем биомаркера оксидативног стреса и ендотелне дисфункције. Ендотелна дисфункција зависна од старости у људским крвним судовима последица је комбинованог дејства оксидативног стреса и инфламације васкуларног зида³⁵¹. Индукција изоформе инфламаторне iNOS може бити повезана са ендотелном дисфункцијом повезаном са старењем и болестима повезаним са старењем али такође се може наћи код особа са метаболичким поремећајима: поремећеном глукозом наташте (IFG) и дијабетесом мелитусом типа 2³⁵². Zahedi са сарадницима је показао у студији која је укључила 3148 испитаника, старости 20–94 године, који нису лечени од хипертензије и/или хиперлипидемије да постоји директна повезаност између броја метаболичких фактора ризика и вредности продуката азот оксида у серуму код особа оба пола (p < 0,05). Након мултиваријабилног прилагођавања, концентрација NO продуката у серуму била је значајно виша код субјеката са MetC [(31,9 (29,4–34,6) према 29,8 (27,6–32,1), p < 0,01) или дијабетесом типа 2 (34,6 (31,3–38,2) према 30,2 (31,3–38,2) 27,9–32,6), p < 0,001) у поређењу са њиховим одговарајућим контролама³⁵³.

У оквиру Tehran Lipid and Glucose Study одређивани су нивои метаболита азот-оксида (нитрит + нитрат NO(x)) у серуму код 2098 одраслих испитаника, без метаболичког синдрома на почетку. Након 3,3 година праћења, коришћена је логистичка регресиона анализа за израчунавање односа шансе (OR) и 95% интервала поверења за развој метаболичког синдрома, са квантилима NO метаболита као независним варијаблама. Метаболички синдром дијагностикован је код 23,0% мушкараца и 16,3% жена након 3,3 година. Ризик прилагођен узрасту за развој метаболичког синдрома код жена које су имале више вредности NO(x) (изнад 75. перцентила наспрам испод 75. перцентила) на почетку, био је значајно већи [OR: 1,59 (1,11-2,27), $p=0,011$]; OR је остао значајан након мултиваријабилног прилагођавања укључујући прилагођавање за компоненте метаболичког синдрома [OR: 1,75 (1,19-2,59), $p=0,005$]. Вредности серумских NO метаболита нису могле предвидети инциденцу метаболичког синдрома код мушкараца³⁵⁴. Висок ниво NO(x) у серуму је независни предиктор инцидентног метаболичког синдрома код жена и може бити потенцијални биомаркер за процену кардиометаболичких поремећаја. Висок ниво NO код субјеката са МетС јавља се као резултат инхибиције eNOS и прекомерне експресије iNOS и може бити компензаторни одговор на оксидативни стрес и повећани ниво инсулина³⁵⁰.

5.3.3 Инхибитор плазминоген активатора-1 (PAI-1)

Велике епидемиолошке студије су показале да је PAI-1 важан фактор ризика за настанак првог и рекурентног кардиоваскуларног догађаја. Показало се да нивои PAI-1 у плазми позитивно корелирају са познатим факторима ризика за развој атеросклерозе, односно гојазношћу, хиперинсулинемијом, дијабетесом и хипертриглицеридемијом. Концентрација PAI-1 код наших испитаника са МетС била је више него код особа без МетС, $138,58 \pm 63,52$ ng/ml према $88,25 \pm 58,9$ ng/ml, $p < 0,001$.

У саопштењу аутора из Чилеа (Palomo са сарадницима) је такође показано да је ниво PAI-1 у групи са МетС био значајно већи у односу на контролну групу ($p=0,0026$) у групи испитаника старости 45-64 година³⁵⁵. PAI-1 је био значајно повезан са дијастолним крвним притиском, триглицеридима, обимом струка и бројем компоненти МетС. Свака додатна

компонента МетС повећава концентрацију PAI-1 за 4,7 (2,9-6,4) ng/ml. Pankow и сарадници пронашли су повишене нивое PAI-1 код мушкараца ($33,2 \pm 38,9$ ng/ml) у поређењу са женама ($24,2 \pm 34,8$ ng/ml) са МетС старости 40-69 година³⁵⁶. И друге студије су показале статистички значајне корелације између PAI-1 и триглицерида, обима струка, HDL-C, ИМТ и броја компоненти МетС^{357,358,359}. Антиген PAI-1 у плазми и антиген активатора ткивног плазминогена (ТРА) мерени су код 3203 субјекта без претходне КВБ у кохорти потомака Framingham Heart Study; просечно праћење било је 10 година³⁶⁰. PAI-1 је поново измерен 4 године након почетне вредности, да би се одредио ефекат серијске промене на ризик. Показано је да су нивои антигена PAI-1 и ТРА предиктивни за КВ догађаје након узимања у обзир утврђених фактора ризика. Серијски пораст PAI-1 је повезан са даљим повећањем ризика. Ови налази потврђују важност фибринолитичког потенцијала код КВБ.

Код тешко гојазних жена (ИМТ преко 40 kg/m²) индекс инсулинске резистенције НОМА-IR био је добар предиктор повишених новоа PAI-1. У групи испитаница са вишом вредношћу PAI-1 показана јака и позитивна корелација између PAI-1 и hs-CRP³⁶¹.

У систематској мета-анализи, највиши квантил нивоа PAI-1 у крви је био повезан са већим ризиком од исхемијске болести срца (ИБС) у поређењу са најнижим квантилом (odds ratio = 2,17; 95% CI: 1,53, 3,07) у моделу прилагођеном узрасту и полу³⁶². Менделјејевом анализом рандомизације уочено је узрочно-последично дејство повећаног нивоа PAI-1 на ризик од исхемијске болести срца. Поред тога показан је и узрочни ефекат PAI-1 на повећање глукозе и липопотеина високе густине у крви. Закључено је да постоји узрочни ефекат повишеног нивоа PAI-1 на ризик од исхемијске болести срца који може бити посредован поремећајем метаболизма глукозе.

Високи нивои PAI-1 у плазми доприносе кардиоваскуларном ризику који карактерише особе са МетС.

5.4 Анализа липидних субфракција методом NMR

За одређивање димензија липидних партикула коришћена је нуклеарна магнетна резонантна спектроскопија (1H NMR). Коришћењем NMR инструмента са јачином поља од 400 MHz извршена је квантификација и класификација више подкласа липидних

партикула - VLDL, хиломикрона, LDL и HDL холестерола. Ова метода је базирана на различитом сигналу (хемијском померању) који потиче од ангуларних метил-група холестерола који је део различитих подкласа липопротеина у плазми. Ова анализа омогућава идентификацију пацијената са повишеним КВ ризиком на основу заступљености атерогених липопротеинских субфракција.

Код особа са АД повећана је концентрација триглицеридима богатих липопротеина (ТБЛП) -VLDL, IDL и хиломикрона који су повезани са повећаним ризиком од КВБ³⁶³. Сматра се да ТБЛП доприносе прогресији атеросклерозе и настанку КВБ преко бројних директних и индиректних механизма³⁶⁴. Они директно доприносе таложењу холестерола у интими а такође су укључени у активацију неколико проинфламаторних, проапоптотичких и прокоагулантних путева. Литературни подаци указују да је Non-HDL-C као збир укупног холестерола који носе атерогени липопротеини (укључујући LDL, триглицеридима богате липопротеине и њихове остатне честице) бољи предиктор ризика од КВБ од LDL-C, посебно код пацијената са хипертриглицеридемијом. Генетски повишени нивои триглицерида и остатака липопротеинских партикула су такође повезани са присутном инфламацијом ниског степена мереном повишеним нивоом С-реактивног протеина. Ова повезаност није примећена за генетски повишене вредности LDL-C па ово сугерише да инфламаторна компонента атеросклерозе може бити изазвана повишеним нивоима ТБЛП и њиховим остацима³⁶⁴. Утврђено је да нивои триглицерида у плазми блиско корелирају са нивоима ТБЛП у плазми и другим поремећајима липопротеина, као што су повишен ниво VLDL, IDL, аполиipopротеина С-III, присуством малих густих LDL честица и ниским нивом HDL-C што је све повезано са повећаним ризиком од КВ болести³⁶⁵. Триглицериди су главна компонента ТБЛП (хиломикрона и VLDL) и њихових остатака па је стога концентрација TG у плазми биомаркер за ТБЛП и њихове остатке у циркулацији.

Испитаници наше контролне групе имали су у вишој концентрацији липопротеине високе густине – HDL, који испољавају антиатерогена, антитромбоцитна и антиинфламаторна својства. Код испитаника са MetC и АД су били заступљени у већем проценту триглицеридима богати липопротеини, VLDL и хиломикрони (43,91 према 23,91 %, <0.001) као укупни садржај свих атерогених партикула - VLDL+HM+LDL (67,74 према 50,40 %, <0.001) у односу на КГ.

5.5 Анализа параметара атерогене дислипидемије

Атерогена дислипидемија је фенотип повезан са повећаним кардиоваскуларним ризиком. Литературни подаци указују на чињеницу да су повишени триглицериди наشته независни фактор ризика за коронарну болест срца. Смањен HDL-C је такође јасно независни фактор ризика за коронарну болест што је показано још давно у Framingham Heart Study и потврђено у накнадним анализама³⁶⁶. У Third National Health and Nutrition Examination Survey преваленција повишених триглицерида ($>1,69$ mmol/l) била је 30%, а ниских нивоа HDL-C ($<1,03$ mmol/l код мушкараца и $<1,29$ mmol/l код жена) 37%²⁸. У истом узорку преваленција гојазности је била 39%, показано значајно преклапање између ова три фенотипа. Преваленца АД је нарочито висока код особа са дијбетесом типа 2. У студији аутора из Јапана која је процењивала резидуални васкуларни ризик код особа са преживелим цереброваскуларним догађајем, АД је удружена са атеросклерозом интракранијалних крвних судова и била је добар предиктор нежељених КВ догађаја неvezано за нивое LDL холестерола³⁶⁷.

Код наших испитаника у групи са MetC атерогена дислипидемија је нађена код 41 особе (63,1%) а у КГ код једног испитаника (1,5%), $p<0,0001$. Повишене вредности триглицерида имало је 62 испитаника у групи са MetC (95,4%) и 11 (17%) испитаника КГ, $p<0,0001$. Снижене вредности HDL-C нађене су код 42 испитаника у групи са MetC (64,6%) и 4 (6,1%) испитаника КГ, $p<0,0001$. У студијама спроведеним у Латинској Америци преваленција ниског нивоа липопротеина високе густине кретала се од 34,1% (CESCAS I study) до 53,3% (LASO study), са различитом учесталošћу између мушкараца и жена. Преваленција повишених триглицерида варира од 25,5% (LASO study) до 31,2% (National Health Survey of Chile) и увек је чешћа код мушкараца него код жена. Две студије извештавају о преваленцији АД у Латинској Америци: Национално здравствено истраживање у Мексику (the National Health Survey of Mexico) са 18,3% и венецуеланска студија (Venezuelan study) која процењује преваленцију АД на 24,7%³⁶⁸.

5.6 Анализа колор доплер сонографије крвних судова врата

Савремена ултразвучна технологија обезбеђује прецизну неинвазивну детекцију раних атеросклеротских промена на каротидним артеријама. Дебљина интимо-медијалног комплекса заједничких каротидних артерија (ИМК, eng. carotid intima-media thickness - cIMT) означена је као сурогат маркер ране атеросклерозе³⁶⁹. Средње вредности ИМК код одраслих се крећу око 650-900 nm и повећавају се у просеку брзином од 0-40 μm /годишње³⁷⁰. Литературни подаци указују да постоји јасна веза између фактора ризика за КВБ и дебљине ИМК каротидних артерија као и између дебљине ИМК и присуства клиничких манифестација коронарне болести. У Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) која је обухватила 7289 жена и 5552 испитаника мушког пола, старости од 45 до 64 година, током праћења 4 до 7 година показана је удруженост задебљања ИМК каротидних артерија са инциденцом коронарне болести³⁷¹. У раду Тасића и сарадника показано је да су главни предиктори нежељених КВ догађаја код високоризичних хипертензивних пацијената који су праћени 6,2 године старост, нивои холестерола, дијабетес, дебљина интимо-медијалног комплекса и присуство плакова на каротидним артеријама³⁷².

Резултати Cardiovascular Health Study на преко 5800 испитаника су потврдили повезаност дебљине ИМК и преваленце коронарне артеријске болести³⁷³. Међутим, недостатак стандардизације у погледу дефиниције и мерења ИМК-а, његова велика варијабилност и ниска репродукцибилност учинили су да одређивање интимомедијалог задебљања изгуби на значају. Велика мета анализа није успела да демонстрира било какву додатну вредност одређивања дебљине ИМК у поређењу са Framinghamским скором за процену ризика у предвиђању будућих кардиоваскуларних догађаја³⁷⁴. У свеобухватној мета-анализи која је укључила 21 студију са 3.902 одраслих особа (старости 33-92 године) са ДМТ2 испитивана је удруженост прогресије задебљања ИМК каротидних артерија и настанка КВ догађаја. Просечна средња вредност интимо-медијалног комплекса на заједничкој каротидној артерији кретала се од 0,72 до 0,97 mm у различитим кохортама а HR за КВ догађај био је 1,22 (95% CI 1,12–1,33). Просечна прогресија дебљине ИМК код људи са дијабетесом кретала се између 0,09 и 0,04 mm/годишње. Упркос показаној повезаности између дебљине ИМК и васкуларног ризика код испитаника са дијабетесом није потврђена веза између

промене дебљине ИМК и васкуларног ризика³⁷⁵. У последњим препорукама за превенцију кардиоваскуларних болести у клиничкој пракси систематска употреба каротидног ултразвука у циљу мерења ИМК за побољшање процене КВ ризика се не препоручује¹⁶⁹.

Просечна дебљина ИМК каротидних артерија код наших испитаника са МетС била је $0,80 \pm 0,21$ mm а патолошке вредности ($\geq 0,9$) нађене су код 19 особа (29 %) док су сви испитаници контролне групе имали нормалне вредности ИМК. Просечна дебљина ИМК каротидних артерија, број плакова и просечна стеноза код испитаника са МетС су статистички значајно већи у односу на контролну групу ($p < 0,001$ за све).

Повећана дебљина ИМК каротидних артерија повезана је са традиционалним кардиоваскуларним факторима ризика, укључујући дијабетес, хипертензију, хиперхолестеролемију, пушење и метаболички синдром³⁷⁶. У The Bogalusa Heart Study независни предиктори повећане дебљине ИМК у заједничкој каротидној артерији и булбусу били су старост, раса, HDL-C, LDL-C и инсулин³⁷⁷. Инсулин и HDL-C били су у обрнутој вези са дебљином ИМК каротидних артерија.

У групи наших испитаника униваријантна регресиона анализа је показала да је дебљина интимо-медијалног комплекса каротидних артерија била значајно повезана са полом, старошћу, просечним бројем компоненти МетС, присуством компоненти МетС (хипертензија, дијабетес, ИМТ и обим струка, повишене вредности триглицерида, низак HDL-C), са скором КВ ризика - SCORE 2, веома високим КВ ризиком, масном јетром, вредностима HgA1C, ремнант холестеролом, оксидисаним LDL-C, NO метаболитима, PAI 1 и систолним крвним притиском. Мултиваријантна регресиона анализа је као најважније факторе повезане са дебљином ИМК издвојила SCORE2 (95 % CI 0,007-0,019; $p < 0,001$), дијабетес (95 % CI 0,03-0,153; $p < 0,01$) и ИМТ (95 % CI 0,003-0,579; $p < 0,05$). У студији рађеној у Кини са 1372 пацијената са ДМТ2 фактори повезани са дебљином ИМК били су по резултатима униваријантне анализе пол, старост, пушачки статус, срчана фреквенца, систолни и дијастолни крвни притисак, висина, тежина, индекс телесне масе, обим струка, обим кукова, однос струк/кук, висцеларно и субкутано масно ткиво и нивои С-пептида, креатинина, уреје и мокраћне киселине у серуму ($p < 0,05$ за све)³⁷⁸. Регресиона логистичка анализа је као најзначајније параметре повезане за ИМК издвојила пушење, женски пол, повећано висцеларно масно ткиво и ИМТ (OR = 5,759, OR = 1,364, OR = 2,239, OR = 1,186). Гојазност убрзава настанак ране атеросклерозе кроз неколико механизма, укључујући

инсулинску резистенцију и инфламацију. Висцерална адипозност промовише системску и васкуларну инфламацију која је кључна за прогресију атеросклеротског процеса, од развоја масних пруга до настанка плакова. Дебљина каротидне интима-медије као рани маркер атеросклерозе код младих одраслих особа била је повезана са гојазношћу у студији De Michela³⁷⁹ и сарадника а посебно код хронично повишене телесне тежине која перзистира од младости до одрасле доби³⁸⁰. ОхLDL био је повезан са већом преваленцијом повећане дебљине интима-медијалног комплекса унутрашње каротидне артерије и калцијумским скором коронарних артерија (CAC) код 997 учесника старости 45–84 године, без клинички манифестне коронарне болести срца у MESA студији (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)³⁸¹. У групи од 956 адолесцената узоркованих из опште популације просечне старости $15,8 \pm 0,9$ година анализиран је утицај фактора ризика на прогресију дебљине ИМК коришћењем ултразвука високе резолуције. Након $22,5 \pm 3,4$ месеца пређења прогресију дебљине ИМК предвиђали су систолни крвни притисак, артеријска хипертензија, LDL-C, non-HDL-C и аланин трансфераза, иако су нивои ових фактора ризика били претежно унутар утврђених референтних опсега³⁸².

Велики број рандомизованих контролираних студија је показао да терапијске интервенције могу успорити прогресију задебљања ИМК. У мета анализи Willeita и сарадника испитивна је повезаност ефеката примењене оптималне терапије на прогресију задебљања ИМК и њихов утицај на ризик од кардиоваскуларних болести. У испитивање је укључено 119 рандомизованих контролираних студија са 100.667 пацијената (просечне старости старост 62 године, 42% жена). Током просечног праћења од 3,7 година, 12.038 пацијената имало је неки КВ догађај (инфаркт миокарда, мождани удар, процедуре реваскуларизације или фатални КВ догађај). Резултати су потврдили статистички значајну повезаност између ефеката лечења на прогресију дебљине каротидне интима-медије и ефеката лечења на ризик од кардиоваскуларних болести. Свако смањење прогресије ИМК од $10 \mu\text{m}$ /годишње било је повезано са RR од 0,91 (95% [CI], 0,85–0,91) за примарне исходе односно 0,88 (0,82–0,94) за инфаркт миокарда, 0,92 (0,86–1,00) за мождани удар, 0,90 (0,83–1,00) за процедуре реваскуларизације, 0,91 (0,83–1,01) за фаталне КВ догађаје и 0,96 (0,89–1,04) за смртност од свих узрока³⁸³.

Испитаници са MetC из наше студије имали су чешће присутан плак на каротидним артеријама, већи просечан број плакова и проценат стенозе у односу на контролну групу

($p < 0,001$ за све). Чак 63 % испитаника са MetCy имало је један или више плакова на каротидним артеријама, код 35 % атеросклеротски плакови су били обострани (у КГ код 5 %, $p < 0,001$). По подацима Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis присуство каротидног плака било је супериорније од ИМК за предвиђање ризика од КВБ у кохорти од 6814 испитаника оба пола, старости 45 до 84 година³⁸⁴.

У укупној испитиваној нашој популацији испитаници код којих је потврђено присуство каротидних плакова (No=52) имали су у већем проценту хипертензију ($p < 0,001$), хиперлипидемију ($p < 0,0001$), дијабетес ($p = 0,08$) и масну јетру ($p < 0,001$), били су старији, имали већи број компоненти MetC, већи ИМТ, већи обим струка и однос струк/кук, виши SCORE 2; више вредности испитиваних лабораторијских параметара – укупни Hol, LDL-C, non-HDL-C, Remnant-C, триглицериде, HgA1C, iNOS а ниже нивое HDL-C и NO метаболита. Код испитаника са MetC плакови су нађени код 41 испитанка. У овој групи више су вредности инфламаторног маркера CRPa и протромбогеног маркера инхибитора ткивног плазминоген активатора - PAI-1.

У новијој анализи Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis испитивана је хипотеза да је каротидни плак повезан са ризиком од кардиоваскуларних догађаја и пораста калцијумског скорa коронарних крвних судова код особа које су иницијално имале CAC 0. Укључено је 2673 учесника са просечним временом праћења 16,1 година (15,4–16,6). Применом ултрасонографије каротидних артерија присуство плака потврђено је код 973 учесника док је 1700 учесника било без каротидног плака. Присуство каротидног плака било је независно повезано са 66% повећањем ризика од исхемијске болести срца (hazard ratio [HR], 1.66 [95% CI, 1.04–2.66]). Присуство и број каротидних плакова били су повезани са дуготрајним ризиком од коронарне болести срца и порастом CAC међу асимптоматским особама средњих година са почетним CAC скором од 0³⁸⁵. Каротидни плак у одсуству основног CAC је независно повезан са инцидентним коронарним догађајима и порастом CAC међу асимптоматским, средовечним учесницима у овој мултиетничкој епидемиолошкој студији па се може сматрати корисним примена ултрасонографије каротидних артерија у процени КВ ризика у примарној превенцији.

Код гојазних особа са метаболичким синдромом старост, хипертензија и већи однос струк/кук били су значајно повезани са присуством асимптоматских атеросклеротских

плакова у каротидним артеријама у раду Костић С. и сарадника³⁸⁶. У нашој студији мултиваријантна регресиона анализа је показала да су старост пацијената (OR 1,058, $p < 0,001$), број компоненти МетСу и вредности Non-HDL-C (OR 1,585, $p = 0,031$) статистички значајно повезани са присуством плакова на каротидним артеријама. Испитаници код којих је потврђено присуство каротидних плакова имали су у већем проценту хипертензију (28,9 према 61,1%, $p < 0,001$) и масну јетру (38,2 према 68,5%, $p = 0,001$), били су старији, имали већи број компоненти МетС, већи ИМТ, већи обим струка и однос струк/кук, виши SCORE 2; више вредности испитиваних лабораторијских параметара – укупни Hol, LDL-C, ремнант холестерол, триглицериди, HgA1C, CRP а ниже нивое HDL-C и NO продуката. Све компоненте МетСу биле су удружене са настанком атеросклеротског плака а најзначајнији утицај имао је Non-HDL-C. У више студија је показано да је Non-HDL-C бољи маркер ризика од коронарне болести срца од LDL-C код пацијената са КВБ и дијабетесом^{387,388}. У Strong Heart Study Non-HDL-C је био бољи предиктор настанка кардиоваскуларних догађаја код пацијената оба пола са дијабетесом у поређењу са LDL-C и триглицеридима (HR 2,23 за мушкарце, 1,80 за жене за највиши терцил Non-HDL-C) а посебно указује на коронарне догађаје³⁸⁹. Changfeng студија спроведена је у Кини са циљем да се истражи да ли Non-HDL-C обезбеђује бољу процену кардиоваскуларног ризика од других липидних параметара код нормотензивних и еугликемичних особа средње и старије животне доби. Укључено је 512 мушкараца и 958 жена, ултрасонографијом је мерена дебљина ИМК и процењивано је присуство каротидних плакова. Средње вредности Non-HDL-C биле су $3,4 \pm 0,8$ mmol/l код особа мушког пола и $3,6 \pm 0,9$ mmol/l код жена. Non-HDL-C је позитивно корелирао са ИМК након прилагођавања фактора ризика за КВБ код женских субјеката ($b = 0,062$, $P = 0,034$)³⁹⁰. The Kailuan Study Stroke имала је циљ да утврди повезаност између односа Non-HDL-C/HDL-C и стабилности каротидног плака. Ова студија је спроведена на 27.436 урбаних радника старости 20 и више година који су учествовали у свеобухватном здравственом прегледу између јануара 2016. и децембра 2017. године. Стабилност каротидног плака процењивана је методом ултрасонографије. Каротидни плак је верификован код 7.161 (26,1%) испитаника. Код 3.277 (11,9%) субјеката плак је био стабилних карактеристика док је нестабилни плак виђен код 3.884 (14,2%) особа. Однос Non-HDL-C/HDL-C био је значајно повезан са стабилношћу каротидног плака и могао би бити користан индикатор за рану идентификацију каротидног плака високог ризика³⁹¹.

Савремени ултразвучни апарати високе резолуције омогућавају прецизну визуелизацију и морфолошку процену атеросклеротског плака и процену степена стенозе лумена. Присуство плакова на каротидним артеријама повезано је са коронарним и цереброваскуларним догађајима а нарочито ехолуцентни, липидни плакови повећавају ризик од исхемијских цереброваскуларних болести³⁹². Анализе ехогености каротидних плакова показале су да плакови богати липидима (мања ехогеност) носе већи ризик од постојања комплексних коронарних плакова и последичног настанка акутних кардиоваскуларних догађаја. Присуство плакова са мањом ехолусценцијом код стабилних коронарних болесника предвиђало је будући акутни коронарни догађај независно од других фактора ризика³⁹³. Сви наши испитаници имали су стабилне каротидне плакове. У групи са МетСу доминирали су фиброзни и фиброкалцификовани плакови а у контролној групи фиброзни.

5.7 Анализа присуства неалкохолне масне јетре

Идентификација пацијената са метаболичким синдромом је кључ за идентификацију пацијената са ризиком од настанка неалкохолне масне јетре (NAFLD). Приближно трећина пацијента са NAFLD испуњава све критеријуме за МетС а више од 90% има бар један параметар који карактерише МетС³⁹⁴. Ризик од настанка NAFLD се повећава са порастом броја компоненти МетС. Већина пацијената са NAFLD, око 90% има једноставну стеатозу која носи релативно бенигну прогнозу, без повећања укупног морталитета али код 10–30% се може развити прогресивни облик NAFLD, неалкохолни стеатохепатитис (NASH), који је повезан са хепатоцелуларним оштећењем и инфламацијом³⁹⁵.

Коришћењем података из Dionisos Nutrition & Liver Study група италијанских аутора тестирала је 13 варијабли са циљем да се идентификују потенцијални предиктори масне јетре применом логистичке регресионе анализе. Алгоритам заснован на ИМТ, обиму струка, триглицеридима и GGTу имао је тачност од 0,84 (95%CI 0,81–0,87) у откривању масне јетре. Обим струка и ИМТ били су најјачи предиктори масне јетре у коначном моделу³⁹⁶.

Код наших испитаника процењивали смо постојање болести јетре одређивањем индекса масне јетре (FLI, eng. Fatty Liver Index) и скорова за процену присуства и тежине фиброзе јетриног паренхима (NAFLD Fibrosis Score, APRI) коришћењем интерактивних електронских калкулатора. Утврђено је да између испитиваних група постоји статистички значајна разлика у вредностима Индекса масне јетре на основу чега је дефинисано присуство масне јетре. Код 54 испитаника са МетС (83,1%) утврђено је присуство масне јетре према 12 (18,46%) у контролној групи ($p < 0,0001$). Није било разлике између испитиваних група у скоровима за процену фиброзе јетре (NAFLD, APRI).

У оквиру кохорте National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), Younossi и сарадници идентификовали су 2492 особе (18,8%) са умереном до тешком NAFLD на ултрасонографији. Преваленција је била чак 27,7% код предојазних/гојазних субјеката, значајно већа од 7,4% уочених код испитаника са нормалним ИМТ ($< 25 \text{ kg/m}^2$)³⁹⁷. У раду Goyala и сарадника укупно 73% испитаника са метаболичким синдромом имало је масну јетру а у контролном узорку 38% што је било статистички значајно. Од 100 испитаника, 52 су била хипертензивна, а 48 није имало артеријску хипертензију. Од 52 хипертоничара, 37 (71%) је имало масну јетру. У контролној групи, 6 особа је било са хипертензијом, само 1 (16%) је имала масну јетру³⁹⁸. Вајај са сарадницима пријавио је да је 71,42% субјеката са хипертензијом имало масну јетру III степена, а 23,34% масну јетру II степена³⁹⁸.

У нашој групи испитаника регресиона анализа испитиваних фактора повезаних са развојем масне јетре показала је значајну везу са хипертензијом и односом струк/кук. Ова веза је посебно изражена код групе пацијената са највећим односом куку/струк (0.98-1.16) и то на нивоу значајности $p = 0.003$. Од испитиваних биохемијских анализа значајна веза добијена је са PAI-1 и ремнант холестеролом. У великој cross-sectional студији које је обухватила укупно 6.053 учесника подвргнутих здравственим прегледима виши нивои ремнант холестерола у серуму били су повезани са озбиљнијом стеатозом јетре, без обзира на конвенционалне липидне параметре³⁹⁹. И у студији Zou и сарадника ремнант холестерол је био независно повезан са NAFLD, али не и са другим факторима ризика и у поређењу са традиционалним липидним параметрима имао је бољу предиктивну способност за NAFLD код мушкараца. Студија је обухватила 14.251 испитаника укључених у програм здравственог скрининга⁴⁰⁰. Особе са вишим нивоима ремнант холестерола захтевају већу

пажњу и скрининг на постојање NAFLD. У мета налізу 11 студија показано је да су повишени нивои PAI-1 у серуму повезани са NAFLD код одраслих (доказано биопсијом и дијагностиковано CT)⁴⁰¹. У CARDIA студији (Coronary Artery Risk Development In Young Adults) са 5115 учесника, нивои PAI-1 у млађој одраслој доби били су независни повезана са присуством NAFLD у средњем животу. Поред тога, промена PAI-1 током периода од 13 година такође је независно повезана са присуством NAFLD у средњим годинама⁴⁰². Ови налази додатно подржавају хипотезу да PAI-1 игра важну улогу у механизмима који предиспонирају настанак NAFLD.

Утврђено је да је Индекс масне јетре - FLI статистички значајно већи код пацијената са доказаном асимптоматском каротидном атеросклерозом у односу на остале пацијенте у укупном узорку испитаника ($p < 0,001$) тј. масна јетра је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом ($p < 0,001$). У групи са MetC није било разлике у учесталости масне јетре код особа са и без плакова на каротидним артеријама. Потврђено је да су MetC и његове компоненте значајни фактори за настанак NAFLD. У раду Brea и сарадника пацијенти са NAFLD имали су чешће верификовану каротидну атеросклерозу у односу на контролну групу, са средњом дебљином интимо-медијалног комплекса од $0,70 \pm 0,20$ mm према $0,54 \pm 0,13$ mm ($p < 0,0001$) и преваленцијом плака од 50% према 25% ($p = 0,021$). Мултиваријантном анализом, старост, присуство NAFLD и повишени серумски феритин били су независни предиктори повећаног интимо-медијалног комплекса каротидних артерија⁴⁰³. У мета анализи 59 студија са 16.179 испитаника са NAFLD и 26.120 контролних појединаца показало се да је NAFLD повезан са повећањем дебљине интимо-медијалног комплекса каротидних артерија за 0,1231 mm (20,6%)⁴⁰⁴. Преваленција атеросклеротских плакова у каротидним артеријама и појава NAFLD били су у значајној корелацији према мета-анализи заснованој на 17 различитих студија ($p = 0,001$)⁴⁰⁴. У мета-анализи Tanga и сарадника са 135 602 субјекта такође је потврђено да присуство NAFLD може значајно повећати ризик од каротидне атеросклерозе и развоја можданог удара⁴⁰⁵.

Фиброза у NAFLD-у може бити одсутна или блага (F0-1), значајна (F $\geq$ 2) и узнапредовала (F $\geq$ 3), док најтежи стадијум представља цирозу (F4). Будући да се стадијуми фиброзе у бројним студијама показао као најважнији прогностички параметар за исход

болести одређивање стадијума фиброзе неинвазивним методама је од велике клиничке користи. За дијагностику фиброзе у пракси се користе директни (специфични) и индиректни (неспецифични) индекси и сликовне методе. Ови индекси су репродуцибилни и имају добру негативну предиктивну вредност за искључење значајне фиброзе, али им је употреба ограничена малом позитивном предиктивном вредношћу⁴⁰⁶. Наши испитаници нису имали значајну учесталост унапредовеле фиброзе јетре (F3- F4), и није било разлике између испитиваних група у скоровима за процену фиброзе јетре (NAFLD, APRI).

Унапредовала фиброза јетре је такође повезана са већим бројем компоненти МетС⁴⁰⁷. У студији са корејским испитаницима, на здравственим прегледима стопа преваленције значајне фиброзе јетре процењена коришћењем еластографије магнетном резонанцом била је већа него применом ултрасонографије код испитаника са МетС (15,3% према 11,3%)⁴⁰⁸. MR еластографија визуализује и мери пропадајуће таласе смицања и има високу осетљивост (> 85%) и специфичност (> 90%) за фиброзу јетре⁴⁰⁹. Еластографија јетре темељи се на утврђивању разлика у механичким својствима ткива као што је тврдоћа јетреног паренхима а која се повећава са развојем и напредовањем фиброзе. У мета-анализи која је укључила 13 студија са 4428 пацијената показано је да је фиброза јетре потврђена биопсијом повезана са ризиком од морталитета и морбидитета код пацијената са NAFLD, са и без прилагођавања кључних фактора као и код пацијената са NASH⁴¹⁰.

5.8 Анализа налаза микроалбуминурије

Микроалбуминурија (МА) се сматра раним показатељем хроничне болести бубрега и васкуларне дисфункције код особа које болују од хипертензије и дијабетеса али је то и типичан налаз код свих обољења код којих је присутна повећана пропустљивост гломеруларне мембране. МА је такође значајан фактор ризика за оболевање и смртност од кардиоваскуларних болести. Бројни докази у литератури истичу повезаност МА са метаболичким синдромом⁴¹⁰ а Светска здравствена организација је уврстила МА као један од критеријума за дефинисање метаболичког синдрома¹¹. Правовремено откривање овог поремећаја у најранијем стадијуму је веома важно за пацијенте јер пружа могућност лечења и превенције даљег напредовања нефропатије. Одређивање микроалбуминурије у

појединачним узорцима мокраће преко односа концентрација албумина и креатинина помоћу тест-трака је једноставна, брза и погодна скрининг метода за откривање микроалбуминурије и рано препознавање особа са раним оштећењем бубрега.

У NHANES III истраживању које је је обухватило 5659 жена и мушкараца старости од 20 до 80 година микроалбуминурија је била присутна код 7,8% жена и 5,0% мушкараца; 34% жена и 42% мушкараца са микроалбуминуријом имало је метаболички синдром. Након прилагођавања за друге компоненте метаболичког синдрома, хипертензија је показала најјачу повезаност са микроалбуминуријом и код жена (OR = 3,34; 95% CI 2.45, 4.55) и код мушкараца (OR = 2,51; 95% CI 1.63, 3.86)⁴¹⁰.

У нашем испитивању утврђено је да је микроалбуминурија статистички значајно већа код пацијената са МетС у односу на контролну групу ($p=0,003$), код 90,7 % утврђено је присуство албуминурије семиквантитативном методом применом тест трака. Остали параметри раног оштећења бубрега (однос албумина и креатинина у урину - ACR (A/C ratio), albumin excretion rate (AER) се не разликују статистички значајно између испитиваних група ($p>0,05$). По препорукама Међународног друштва за нефрологију (KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease)³⁰⁷ одређена је категорија микроалбуминурије на основу односа албумина и креатинина у урину ACR (mg/g). У категорију A1 (нормална/блага албуминурија) сврстане су особе са ACR < 30 mg/g, A2 (умерена албуминурија) 30–300 mg/g, A3 (тешка албуминурија) > 300 mg/g. Код 26 испитаника (40%) потврђен је стадијум A3 према 32 % у контролној групи, међутим ова разлика није била сигнификантна.

У литератури се наводе различити подаци о поузданости тест-трака за откривање микроалбуминурије код особа са факторима ризика за оштећење бубрега (дијабетес, хипертензија, метаболички синдром) или у скринингу опште популације. Jensen и сарадници су описали осетљивост 92,3%, а специфичност 83,2% за утврђивање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан применом тест трака⁴¹². Када се МА одређује тест-тракама треба водити рачуна о могућности лажно позитивних или лажно негативних резултата. Веома концентрована мокраћа даће високе вредности албумина што може приказати лажно позитиван резултат док ће у присуству веома разблажене мокраће резултат бити лажно негативан па треба обрадити пажњу и на специфичну тежину урина⁴¹³.

Позитивне резултате би требало потврдити одређивањем МА из 24-часовног узорка мокраће док код негативних резултата код високоризичних група треба радити чешће контроле.

У раду аутора из Бангладеша микроалбуминурија је била снажно повезана са МетС код адултних особа укључених у испитивање, преваленца микроалбуминурије била је 36%. Повишен крвни притисак и вредности јутарње гликемије су биле компоненте МетС које су најзначајније повезане са овим поремећајем у прилагођеној регресионој анализи⁴¹⁴. Кинески аутори су такође процењивали преваленцу микроалбуминурије и повезаност са компонентама МетС на узорку од 1079 испитаника, 38 % је било са хипертензијом, 6,1 % са дијабетесом. Преваленца микроалбуминурије била је 3,2 пута већа у групи са МетС. У мултиваријантној регресионој анализи прилагођеној за пол, године, индекс телесне масе, тренутно пушење, унос алкохола и употребу антихипертензивних лекова микроалбуминурија је била значајно повезана са дијастолним крвним притиском (OR 1.74 for +10 mmHg; 95% CI 1.10-2.76; P=0.02) и глукозом у плазми наташте (OR 1.18; 95% CI 1.01-1.41; P= 0.04)⁴¹⁵. Код наших испитаника вредности микроалбуминурије корелирале су са бројем компоненти МетС ($p<0,01$), присуством ($p=0,01$) и трајањем дијабетеса ($p<0,0001$), вредностима јутарње гликемије ($p<0,05$), HgA1C ($p=0,014$), односом струк/кук ($<0,05$).

Утврђено је да се ниво микроалбуминурије (ml/L) ($p=0,004$), ACR (mg/mmol) ($p=0,009$) и AER (mg/d) ($p=0,009$) статистички значајно разликују у односу на присуство атеросклерозе на каротидним артеријама код наших испитаника без обзира на присуство МетС. У групи са МетС анализом параметара микроалбуминурије утврђено је да се ниво креатинина ($p=0,006$), ACR ($p=0,004$) и AER ($p=0,004$) статистички значајно разликују у односу на присуство каротидне атеросклерозе. Стадијум микроалбуминурије се такође статистички значајно разликује у односу на присуство асимптоматске каротидне атеросклерозе. У групи са каротидним плаковима ређе је присутна блага до умерема МА (A1 стадијум) а чешће трећи стадијум албуминурије A3, $p<0,01$.

Група аутора из Словачке такође је објавила повезаност МА и појаве каротидних плакова ($p = 0.035$; OR = 1.035; 95% CI = 1.002–1.07) код особа средње животне доби, недијабетичара са благим до умереним КВ ризиком одређеним SCORE моделом за процену

КВ ризика. Микроалбуминурија и број фактора ризика су били предиктори присуства каротидног плака у регресионој анализи⁴¹⁶.

5.9 Анализа ехокардиографских параметара

Поремећаји метаболизма липида у срчаном мишићу и повећање садржаја липида у миокарду могу се јавити у многим стањима, укључујући исхрану са високим садржајем масти, гојазност, метаболички синдром и неалкохолну масну болест јетре. Ова стања изазивају промене у метаболизму липида у миокарду, повећавају садржај масти у миокарду и дебљину епикардијалне масноће, промовишу инфламацију и оксидативни стрес што на крају доводи до срчане липотоксичности и дијастолне дисфункције (ДД)⁴¹⁷. Бројне студије су испитивале утицај метаболизма слободних масних киселина на срчану функцију, сугеришући да повећан метаболизам слободних масних киселина може изазвати дијастолну дисфункцију. Нивои триглицерида и холестерола виши од нормалних корелирају са већом вентрикуларном дисфункцијом код пацијената са дијабетесом типа 2. Повећана епикардијална маст је повезана са атријалном дилатацијом, хипертензијом, вишком периферних масних наслага и вентрикуларном дисфункцијом. Повећање садржаја триглицерида у миокарду је нормалан процес у старењу а више студија је доказало да је овај процес независно повезан са падом дијастолне функције⁴¹⁷. Старост, женски пол, хипертензија, болест коронарних артерија, структурне болести срца, дијабетес мелитус и виши индекс телесне масе су фактори ризика за дијастолну дисфункцију. Ефекти липида на дијастолну функцију могу се разликовати у зависности од пола. Липидни профил и метаболизам су подједнако важни у патогенези дијастолне дисфункције као и код других кардиоваскуларних поремећаја.

Ехокардиографским прегледом код наших испитаника нађено је да је контрактилна снага леве коморе (ејекциона фракција, EF LK) статистички значајно мања код пацијената са МетС ($p=0,001$) у односу на контролну групу. Вредности дијаметара леве коморе, енддијастолни дијаметар - EDD ($p<0,001$) и ендсistolни дијаметар - ESD ($p<0,001$), дебљине интервентрикуларног септума - IVS (mm) ($p<0,001$) и задњег зида - ZZ ($p<0,001$) као и маса

леве коморе (MLK) ($p=0,001$) су статистички значајно више код пацијената са МетС у односу на контролну групу. Код испитаника са МетС је чешће била заступљена поремећена дијастолна релаксација (45 % према 18,5 % у КГ, $p<0,01$), имали су ниже вредности Е/а односа и већи дијаметар леве преткоморе, $p<0,001$. Утврђено је да су вредности следећих параметара статистички значајно веће код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом у односу на остале испитанике: EDD ($p=0,002$), ESD ($p=0,038$), IVS ($p<0,001$), ZZ ($p<0,001$), LP ($p=0,001$), MLK ($p=0,012$), IMLK ($p=0,001$) а однос Е/а нижи ($p<0,012$). Код пацијената са МетС статистички значајно се разликују ендсistolни дијаметар леве коморе ($p=0,036$) и систолни КП ($p=0,048$), код особа са доказаним плаковима на каротидним артеријама у односу на групу без плакова нађене су више вредности ових параметара.

У раду Асерија и сарадника укупна преваленција дијастолне дисфункције код испитаника са МетС била је 73% према 14% у контролној групи уз растући тренд са порастом старости у обе групе што истиче старост као важну детерминанту дијастолне дисфункције⁴¹⁸. Повећан индекс телесне масе, повишен крвни притисак, повишена гликемија наше и триглицериди у серуму и нижи HDL-C корелирали су са присуством дијастолне дисфункције. Родна разлика није била значајна ни у једној групи. Пењашковић и сарадници су показали да је присуство метаболичког синдрома повезано је са присуством дијастолне дисфункције код гојазних пацијента који су имали најмање две од четири компоненте МетС према критеријумима IDF (International Diabetes Federation). Степен дијастолне дисфункције зависио је од броја коегзистирајућих карактеристика МетС. Артеријска хипертензија, централна гојазност, хипергликемија и хипертриглицеридемија су показали значајну корелацију са степеном дијастолне дисфункције⁴¹⁹. Истраживачи из Кореје су испитивали повезаност између појединачних компоненти МетС и геометријских промена леве коморе, укључујући дијастолну дисфункцију у великој групи здравих особа. Укупно је укључено 148 461 одраслих особа који су подвргнути ехокардиографији током програма здравственог скрининга. МетС је био повезан са ризиком од ДД, посебно код мушкараца, утврђена повезаност броја компоненти МетС и ДД. Повшени триглицериди и обим струка су били независни фактори ризика за дијастолну дисфункцију код особа мушког пола⁴²⁰.

У мултиваријантном регресионом моделу код наших испитаника утврђено је да је дијастолна дисфункција повезана са старошћу пацијената (OR 1,476, $p=0,008$), присуством дијабетеса (OR 28,508, $p=0,030$), вредностима PAI-1 (OR 1,024, $p=0,024$), вредностима дијастолног крвног притиска (OR 1,293, $p=0,030$) и нивом креатинина (OR 1,135, $p=0,033$). У групи асимптоматских особа са новонасталим ДМ типа 2 аутори из Египта регистровани су код 61 % испитаника дијастолну дисфункцију са очуваном ејекционом фракцијом леве коморе⁴²¹. Дијастолна дисфункција леве коморе била је чешћа код пацијената са дијабетесом са $HgA1C \geq 8,1$ % (нађена код 75% испитаника). Нађена је позитивна је корелација ДД са нивоом $HgA1C$, гојазношћу, дислипидемијом и трајањем дијабетеса.

У раду Wonga и сарадника описана је корелација ИМТ са масом леве коморе и дебљином зида леве коморе. Значајно гојазни субјекти ($ИМТ > 35$ kg/m^2) имали су смањену систолну и дијастолну функцију леве коморе. Код учесника са прекомерном телесом тежином, без манифестне срчане болести, примећене су субклиничке промене на структури и функцији леве коморе чак и након прилагођавања средњег артеријског притиска, старости, пола и масе леве коморе⁴²². Субклиничка дијастолна дисфункција је била значајно чешћа код особа са вишим ИМТ у сопштењу аутора из Шпаније⁴²³.

Више студија је документовало везу између неалкохолне болести масне јетре и структурне болести срца, посебно дијастолне функције. Мета анализа која је укључила 41 студију са 33.891 испитаника утврђивала је повезаност ехокардиографски одређене срчане функције и структурних карактеристика срца код пацијената са NAFLD са тежином болести јетре и метаболичким профилем. Пацијенти са NAFLD имали су лошије систолне индексе са нижом ејекционом фракцијом леве коморе и лошији дијастолни индекс са вишим E/e' у поређењу са пацијентима који немају NAFLD. Закључено је да је NAFLD повезан са поремећеном и систолном и дијастолном функцијом леве коморе. Метаболички фактори ризика и тежина болести јетре су независно повезани са погоршањем систолне и дијастолне функције. У саопштењу Conga и сарадника код негојазних особа NAFLD је био повезан са смањењем E/a односа. Негојазна NAFLD група имала је већу преваленцију $E/A < 1$ од контролне групе (83,3% наспрам 68,9%, $p=0,016$) а и мултиваријантна логистичка регресиона анализа је показала да је негојазни NAFLD повезан са већом учесталошћу редукованог односа $E/A < 1$ (OR = 6,562, 95% CI 2,014, 21,373, $p=0,002$)⁴²⁴.

5.10 Анализа теста физичким оптерећењем

Тест физичким оптерећењем (ТФО) је неинвазивна кардиолошка метода која се користи за откривање миокардне исхемије, праћење ефеката терапије, одређивање функционалог капацитета и праћење тока болести срчаних болесника. ТФО се примењује у прогностичкој стратификацији код пацијената са већ утврђеном коронарном болешћу али и у процени функционалног капацитета здравих особа ради одређивања радног или рекреативног оптерећења. Код асимптоматских особа са МетС због присуства више потврђених фактора ризика за атеросклерозу ТФО може бити користан у откривању асимптоматске миокардне исхемије, утврђивању функционалног капацитета и ефеката примењене медикаментозне терапије. Због своје ниске сензитивности (58%) и специфичности (62%)⁴²⁵, ЕКГ ТФО има ниске дијагностичке перформансе за дијагнозу опструктивне коронарне болести и требало би да се углавном користи за стратификацију ризика и усмерава даље дијагностичке процедуре. Позитиван ергометријски ЕКГ тест има прогностичку вредност код асимптоматске популације и код пацијената са симптомима.

ТФО се може изводити на ергобициклу или покретној траци (Treadmill-у) по стандардизованим протоколима⁴²⁶. Стандардни Bruceov протокол је често примењен начин тестирања. Његови резултати су добро потврђени, а капацитет оптерећења мерен у метаболичким еквивалентима (МЕТ) има добру прогностичку вредност⁴²⁷. Bruceov протокол се може модификовати за пацијенте са предвиђеним лошим капацитетом додавањем две фазе загревања пре прве фазе. Naughton протокол омогућава постепеније повећање напора и користи краће фазе, повећавајући вероватноћу дијагностичких резултата код старијих и декондиционираних пацијената. Сви испитаници наше контролне групе имали су негативан тест физичким оптерећењем док је у групи са МетС код 10 испитаника верификован позитиван ТФО, дефинисан депресијом СТ сегмента и/или болом у грудима.

Учесници контролне групе имали значајно чешће достигнуту субмаксималну срчану фреквенцу (СМФ) на тесту, вишу достигнуту срчану фреквенцу при прекиду теста ($p < 0,001$), дуже трајање теста ($p = 0,012$), већи функционални капацитет изражен у јединицама метаболичког еквивалента - МЕТС ($p = 0,016$). Срчана фреквенца на крају теста је статистички значајно мања код пацијената са асимптоматском атеросклерозом каротидних артерија у односу на групу без плакова ($p = 0,014$). Депресија СТ сегмента на ТФО као маркер миокардне исхемије је статистички значајно чешћа код пацијената са потврђеном асимптоматском каротидном атеросклерозом ($p = 0,046$). У раду Lysterly GW. и сарадника код 9.191 особа мушког пола са метаболичким синдромом испитивана је повезаност позитивног теста физичким оптерећењем са појавом нежељених кардиоваскуларних догађаја⁴²⁸. Ризик од КВ морталитета био је већи за 14% код особа са непоузданим ЕКГ налазом и за 75% код особа са патолошким ЕКГ налазом у смислу миокардне исхемије. Јасно је показано да учесталост позитивног теста оптерећењем расте са бројем компоненти метаболичког синдрома. Ekelund и сарадници су известили да су патолошки налази на ЕКГу током ТФО били независни предиктор КВ догађаја код мушкараца са хиперхолестеролемијом⁴²⁹. Lauckanen и сарадници су такође показали да је исхемија изазвана оптерећењем била повезана са већим ризиком од нежељених исхода код особа са високим ризиком од КВБ⁴³⁰.

Велика проспективна лонгитудинална студија која је укључила 25.927 здравих асимптоматских мушкараца, старосне доби од 20 до 82 године (средња вредност 42,9 година), са просечним праћењем од 8,4 година процењивала је способност максималног теста физичким оптерећењем да предвиди смрт од КВБ и смрт од било ког узрока⁴³¹. Током праћења било је 612 смртних случајева од свих узрока и 158 смртних случајева од КВБ. Сензитивност абнормалног ТФО за предвиђање коронарне смрти била је 61%. Релативни ризик за КВ морталитет повећавао се са порастом броја фактора ризика за КВ болести. Закључено је да ТФО изведен до максимално предвиђене срчане фреквенце може бити користан алат за предвиђење КВ ризика код асимптоматских мушкараца без кардиоваскуларних болести. У другој студији са 2854 мушкараца са документованим дијабетесом мелитусом просечне старости 49,5 година, након 16 година праћења идентификован је 441 смртни случај⁴³². Позитивни тестови оптерећења са абнормалним

ЕКГ били су повезани са већим ризиком од смртности од свих узрока, смртности од КВБ и коронарне болести срца.

Срчана фреквенца и систолни крвни притисак су главне детерминанте миокардне потрошње кисеоника па се њихов производ (најчешће подељен са 1000) тзв. двоструки производ користи као мера за процену кардиоваскуларне способности. Није било разлике међу групама у двоструком производу (ДП) на почетку теста код наших испитаника док је на крају теста сигнификантно виши ДП забележен у групи са МетС ($p < 0,01$). Болесници са метаболичким синдромом имали су значајно мању потрошњу кисеоника индиректно процењену јединицом метаболичког еквивалента - METS, која говори о лошијем функционалном капацитету и физичкој кондицији и представља независан прогностички маркер преживљавања. Вредности двоструког производа на крају теста биле су значајно више код испитаника са МетС што указује на постојање хипертензије потенциране напором. Испитаници са МетС имали су краће трајање теста, нижу срчану фреквенцу на крају теста и ређе достигнуту СМФ услед неутренираности и нижег функционалног капацитета. Саопштење Biga и сарадника сугерише да индекс опоравка од стреса предвиђа смртност од свих узрока код особа са хипертензијом⁴³³. У студији која је укључила 943 испитаника са коронарном болешћу и који су подвргнути тестирању на покретној траци учесници који су имали метаболички синдром имали су већу вероватноћу да имају слаб капацитет вежбања ($METS < 5$; 33% према 18%, $p < 0,0001$) и лош опоравак срчане фреквенце у одмору (≤ 16 откуцаја/мин, 34% наспрам 21%, $p < 0,0001$) од оних који нису имали метаболички синдром⁴³⁴.

У нашој групи испитаника униваријантна регресиона анализа је показала да постоји статистички значајна повезаност METSa са ИМТ и присуством дијастолне дисфункције док је у мултиваријантном моделу показана статистички значајна повезаност METSa са старошћу, полом и ИМТ. Већи број студија је показао да је дијастолна дисфункција повезана са смањеним капацитетом за вежбање код особа без миокардне исхемије, са КВ факторима ризика дијабетесом, хипертензијом и гојазношћу⁴³⁵. Код 2867 пацијената без доказане коронарне болести присуство умерене до тешке дијастолне дисфункције било је независни предиктор функционалног аеробног капацитета израженог у METS⁴³⁶. Код предгојазних и гојазних пацијената са метаболичким синдромом дијастолна дисфункција је

била у корелацији са смањењем функционалног капацитета процењеног максималном потрошњом кисеоника - $VO_2\max$ ⁴³⁵. Најбољи метод за процену функционалног капацитета појединца је кардиопулмонални тест оптерећења јер укључује директно мерење максималног уноса кисеоника⁴³⁷.

Аутори из Бразила су показали да особе старије животне доби (75-81 година) које су биле без значајних болести, са очуваном систолном и дијастолном функцијом леве коморе на тесту физичким оптерећење имају нижи функционални капацитет (нижи METS и $VO_2\max$), неадекватан пораст срчане фреквенце и мањи ниво оптерећења⁴³⁸. Испитаници са сличним демографским и ехокардиографским карактеристикама, показују прогресивно смањење METSa и $VO_2\max$ у корелацији са годинама и нижим нивоом оптерећења. Релативно здраве старије особе показују прогресивно смањење функционалног капацитета услед природног процеса старења, коморбидитета у вези са њиховим старосним добом и физичким декондиционирањем.

6 Закључци

На основу изнетих резултата донели смо следеће закључке:

- Код особа са метаболичким синдромом је у високом проценту (63%) присутна атерогена дислипидемија.
- Код испитаника са МетС и атерогеном дислипидемијом су заступљени у већем проценту триглицеридима богати липопротеини (VLDL и хиломикроми) као и укупни садржај свих атерогених липидних субфракција - VLDL, НМ, LDL у односу на особе без МетС.
- Код особа са МетС и атерогеном дислипидемијом већа је учесталост масне јетре у односу на особе без ових поремећаја.
- Испитаници са метаболичким синдромом имају више вредности оксидисаног LDL-C, ткивног плазминоген активатора 1 и индуцибилне азот оксид синтазе у односу на особе без МетС.
- Особе са метаболичким синдромом имају чешће присутну асимптоматску атеросклерозу каротидних артерија изражену преко повећане дебљине интимомедијалног комплекса каротидних артерија, присуства каротидних плакова као и већег процента каротидне стенозе у односу на особе без МетС.
- Дебљина интимо-медијалног комплекса каротидних артерија корелира са са компонентама атерогене дислипидемије (повишене вредности триглицерида, низак HDL-C), као и са бројем компоненти МетС и свим појединачним компонентама МетС, као и скором КВ ризика - SCORE 2.
- Дебљина интимо-медијалног комплекса каротидних артерија корелира са масном јетром и вредностима HgA1C, Remnant-C, оксидисаним LDL-C, PAI-1 и NO метаболитима.
- Присуство плакова на каротидним артеријама корелира са бројем компоненти МетС и појединачним компонентама МетС, и скором КВ ризика - SCORE 2.
- Присуство плакова на каротидним артеријама значајно је повезано са старошћу, масном јетром, вредностима укупног холестерола и LDL-C, HgA1C, NO, iNOS и систолним крвним притиском а најзначајнија повезаност показана је са Non-HDL-C.
- Масна јетра је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском атеросклерозом каротидних артерија и корелира са вредностима ремнант холестерола, ткивног плазминоген активатора 1 и односом струк/кук.

- Код пацијената са МетС у односу на контролну групу чешће је присутна микроалбуминурија.
- Особе са асимптоматском каротидном стенозом чешће имају микроалбуминурију умереног степена, стадијум А2 и виши албумин/креатинин однос.
- Код испитаника са МетС је чешће заступљен поремећај дијастолне релаксације у односу на особе без МетС и имају већу масу леве коморе.
- Испитаници са МетС су чешће имали позитиван тест физичким оптерећењем, чешће поремећаје срчаног ритма на тесту и нижи функционални капацитет изражен јединицама метаболичког еквивалента METS.
- Депресија СТ сегмента на тесту физичким оптерећењем као маркер миокардне исхемије је статистички значајно чешћа код пацијената са асимптоматском каротидном атеросклерозом.
- Неинвазивне дијагностичке методе колор доплер крвних судова врата и ехокардиографија срца омогућавају идентификацију особа са најранијим промена на циљним органима што пружа могућности за спровођење мера превенције и лечења.
- Метода нуклеарно магнетне резонантне спектроскопије омогућава директно одређивање атерогених липидних субфракција што пружа додатни бенефит у процени кардиоваскуларног ризика

7 Литература

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735–52.
2. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P et al. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022; 18 (5): 1133-56.
3. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from <http://www.idf.org>.
4. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4 (3): S2-4.
5. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923; 44: 105–27. (In German)
6. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res* 1996; 4 (2): 201-3.
7. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33 (1): 10–4. (French)
8. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dtsch Gesundheitwesen* 1981; 36: 545-51.

9. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
10. Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416–22.
11. World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
12. Balkan B, Charles MA. Comment on the provisional report from WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16 (5): 442–3.
13. 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.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
15. Alberti KG, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Society for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–45.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–421.
17. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA,

- Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9: 237–52.
18. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 90: 1929–35.
 19. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1578–1582.
 20. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive proteion, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391–97.
 21. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 167–174.
 22. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9: 237–52.
 23. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2601–07.
 24. Brunzell JD. Increased apo B in small dense LDL particles predicts premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 474–5.
 25. Sperling, L.S. et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (9): 1050–67.
 26. Micic D. Metabolički sindrom. U: *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, Kazić T, Ostojić M. *Integra* 2009: 143–55.
 27. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–36.

28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287 (3): 356-9.
29. Nolan P, Carrick-Ranson G, Stinear J, Reading S, Dalleck L. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep*, 2017; 7: 211-5.
30. Weiss R, Dziura J, Burget TS et al. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–74.
31. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (4): 427-36.
32. Everson SA, Goldberg DE, Helmrigh SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1998; 21 (10): 1637-43.
33. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 61 (1): 29-37.
34. Hoang KC, Le TV, Wong ND. The metabolic syndrome in East Asians. *J Cardiometab Syndr*. 2007; 2 (4): 276-82.
35. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006; 105 (8): 626-35.
36. Nestel P, Lyu R, Low LP, et al. Metabolic syndrome: recent prevalence in East and Southeast Asian populations. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 (2): 362-7.
37. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
38. Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Public Health*. 2008; 98 (6): 1122-7.
39. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 (10): 696-704.

40. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50 (1): 205-25.
41. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk in PCOS. *Curr Diab Rep.* 2007; 7 (1): 66-73.
42. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (3): S823-35.
43. Miyagawa Y, Takezawa K, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men?. *Urology.* 2013; 82 (4): 814-9.
44. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7.
45. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
46. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, et al. Critical evaluation of adult treatment panel III criteria in identifying insulin resist-ance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978-83.
47. Raman R, Gupta A, Pal SS, Ganesan S, Venkatesh K, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence of Metabolic Syndrome and its influence on microvascular complications in the Indian population with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS), report 14, Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2: 67.
48. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-14.
49. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
50. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1388-95.
51. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially

- modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-52.
52. Grundy SM, Brewer BH Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–8.
 53. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113–32.
 54. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, et al., for the SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173: 363–9.
 55. Brevetti G, Schiano V, Sirico G, et al. Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity. *J Vasc Surg* 2006; 44: 101–7, discussion 107.
 56. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998; 97 (15): 1440-5.
 57. U. K. Prospective Diabetes Study Group. U. K. Prospective Diabetes Study 27: Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care*. 1997; 20 (11): 1683-87.
 58. Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (3): 558-63.
 59. Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12 (2): 67-72.
 60. Valensi et al. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:104.
 61. Fernández-Friera et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015; 131 (24): 2104-13.

62. Stekkinger E, Scholten R, van der Vlugt MJ, van Dijk AP, Janssen MC, Spaanderman ME. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2013; 120 (8): 979-86.
63. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2007; 8 (5): 409-18.
64. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res*. 2007; 4 (2): 123-6.
65. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595–1607.
66. Reaven GM: Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X. In *Medical Management of Diabetes and Heart Disease*. Edited by Sobell BE, Schneider D: New York: Mercel Dekker; 2002: 117–136.
67. Lalic N. Diabetes mellitus i dislipidemije. U: Savic T. Terapijski pristupi u lecenju dislipidemija. Medicinski fakultet Niš. Punta. Niš 2005: 105-8.
68. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, (editors) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, p. 899-915.
69. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (3): 3-13.
70. White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997; 40 (2): 2-17.
71. Li L, Thompson LH, Zhao L, Messina J. Tissue Specific Difference in the Molecular Mechanisms for the Development of Acute Insulin Resistance Following Injury. *Endocrinology* 2009; 150: 24–32.
72. Barzilai JI, Freedland ES: Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Metabol Syndrome Related Disord*. 2003; 1 (1): 55-67.
73. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002; 277 (52): 50230–6.
74. McFarlain SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 713-8.

75. Kwinterovich PO Jr. Clinical relevance of biochemical, metabolic and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 30-47.
76. De Fronzo RA, Rerranini E. Insulin resistance. A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
77. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
78. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-55.
79. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (1): 29-33.
80. Barzilaym JI, Freedland ES. Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and endothelial dysfunction. *Metab Syndr Relat Disord*. 2003; 1 (1): 55-67.
81. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (2): 461S-5S.
82. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33 (5): 1078-81.
83. Reiner Ž, Aganović I, Božikov V, et al. Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. *LijecVjesn* 2009; 131 (1-2): 1-3.
84. Ninomiya JK et al. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and Stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109 (1): 42-62.
85. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 925–32.
86. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115: 450–8.

87. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (14): 1113-32.
88. Assmann G. Dyslipidaemia and global cardiovascular risk: clinical issues. *Eur Heart J*. 2006; 8: F40–F46.
89. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1563-74.
90. Miller M, Cannon Ch. Et al. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–30.
91. Sirimarco G, Labreuche J at al;Atherogenic Dyslipidemia and Residual Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients. *Stroke*. 2014; 45: 1429-36.
92. Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, Lirette ST, Griswold ME, Martin SS, Blaha MJ, Kulkarni KR, Correa A, D'Agostino RB Sr, Jones SR, Toth PP; Lipoprotein Investigators Collaborative (LIC) Study Group. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (5): e002765.
93. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 2013; 128: 1298–309.
94. Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 2010; 56 (6): 967-76.
95. Rizzo M, Pernice V, Frasher A, et al. Small, dense low-density lipoproteins (LDL) are predictors of cardio- and cerebro-vascular events in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70 (6): 870-5.
96. Tan CE, Forster L, Caslake MJ, et al: Relations between plasma lipids and post-heparin plasma lipases and VLDL and LDL subfractions in normolipemic men and women. *Arterioscler Thromb* 1995; 15: 1839-48.
97. Nedeljković S, Nedeljković V. Lipidi i njihov klinički značaj. U: Kanjuh V, Nedeljkovic S, Vukotic M. *Kardiologija*. Zavod za izdavačku delatnost. Beograd 2000: 1943-53.

98. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1015–21.
99. Muačević-Katanec D, Reiner Ž. Diabetic dyslipidemia or ‚diabetes lipidus‘? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (3): 341-8.
100. Ostojić M, Kanjuh V, Dobrić M. Ateroskleroza. U: *Klinička kardiovaskularna farmakologija*, Kazić T, Ostojić M. Integra 2009: 95–129.
101. Đorđević V, Jeftović Stoimenov T, Stojanović I. Uloga endotela u aterosklerozi. U: *Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija*. Todorka Savić. Medicinski fakultet Niš, 2004: 131-8.
102. Kocic G, Pavlović D, Jeftović T, Sokolović D, Djindjić B. Oxydative Modification of Rat Liver 5'-Nucleotidase: The Mechanisms for Protection and Re-Activation. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2001; 109 (4): 323-30.
103. Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (9B): 17F-21F.
104. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13: 709–21.
105. Watts FG, Playford AD. Dyslipoproteinemia and Hyperoxidative Stress in the Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus An Hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141 (1): 17-30.
106. Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA* 2008; 299 (19): 2287-93.
107. Yamilee Hurtado-Roca, Hector Bueno, Antonio Fernandez-Ortiz, Jose Maria Ordovas, Borja Ibañez, Valentin Fuster, Fernando Rodriguez-Artalejo and Martin Laclaustra. Oxidized LDL Is Associated With Metabolic Syndrome Traits Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* 2017; 66: 474–82.
108. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*. 1998; 98: 1487-94.

109. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103 (15):1955-60.
110. Holvoet P, Kritchevsky S et al. The Metabolic Syndrome, Circulating Oxidized LDL, and Risk of Myocardial Infarction in Well-Functioning Elderly People in the Health, Aging, and Body Composition Cohort. *Diabetes* 2004; 53: 1068–73.
111. Đorđević V, Kundalić S. Metabolizam lipida i lipoproteina. U: Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija. Todorka Savić. Medicinski fakultet Niš, 2004: 113-23.
112. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.
113. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, Hahner LD, Osborne-Lawrence S, Lu P, Marcel YL, Anderson RG, Mendelsohn ME, Hobbs HH, Shaul PW. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med*. 2001; 7: 853–7.
114. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, Harats D. Triglycerides and HDL Cholesterol. *Diabetes Care* 2009; 32 (2): S373-7.
115. Riwanto M et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation* 2013; 127: 891–904.
116. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611–6.
117. Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1696–705.
118. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371: 2383– 93.
119. Camont L, John C, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 594-603.

120. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Atheroscler Thromb Vasc Bio* 2003; 23: 1881-8.
121. Smith J. Dysfunctional HDL as diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2010; 30: 151-5.
122. Patel S et al. Acute hypertriglyceridaemia in humans increases the triglyceride content and decreases the anti-inflammatory capacity of high density lipoproteins. *Atherosclerosis*, 2009; 204: 424-8.
123. Rosenson RS, Brewer HB & Rader DJ Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome. *Circ. Res* 2014; 114: 1880-9.
124. Hausmann D, Johnson JA, Sudhir K, Mullen WL, Friedrich G, Fitzgerald PJ, Chou TM, Ports TA, Kane JP, Malloy MJ, Yock PG. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia: correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1562-70.
125. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 mMen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-13.
126. Cooney M.T, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611-6.
127. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
128. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E500-10.
129. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572-80.
130. Ko D, Alter D, Guo H et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (19): 2073-83.

131. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg H and Hegele A. Clinical review on triglycerides. *European Heart Journal* 2020; 41: 99–109.
132. Truthmann J, Schienkiewitz A, Busch MA, Mensink GB, Du Y, Bösy-Westphal A, Knopf H, Scheidt-Nave C. Changes in mean serum lipids among adults in Germany: results from National Health Surveys 1997-99 and 2008-11. *BMC Public Health* 2016; 16: 240.
133. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4224–30.
134. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41: 111-88.
135. Ginsberg HN, Packard ChJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies - consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 2021; 42 (47): 4791–806.
136. Chyzhyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD, Blevins TC, Diffenderfer MR, He L, Geller AS, Rush C, Hegele RA, Schaefer EJ. Extreme hypertriglyceridemia: genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 89–99.
137. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med*. 2014; 25 (8): 689-94.
138. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157.
139. Lawler P, Kotrri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *European Heart Journal* 2020; 41: 86–94.
140. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 98: 299–308.

141. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–29.
142. Rishi Puri, Steven E. Nissen, Mingyuan Shao et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2220-28.
143. Manojlović D. Metabolički uzroci koronarne bolesti. U: Kanjuh V, Nedeljkovic S, Vukotic M. *Kardiologija*. Zavod za izdavačku delatnost. Beograd 2000: 1934-8.
144. Flier SJ. Gojaznost. U Harisonova načela interne medicine. Knjiga 1, Petnaesto izdanje. Beograd, 2004: 479-86.
145. Yumuk V, Tsigos K, Fried M. et al. for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8: 402–24.
146. World Health Organization: World Health Statistics 2015. Geneva, WHO, 2015, pp 101–111. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/ (last accessed November 30, 2015).
147. Finer N: Medical consequences of obesity. *Medicine* 2015; 43: 88–93.
148. World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization, Geneva: 1998.
149. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 241– 50.
150. Manojlović D. Gojaznost i rizik od kardiovaskularnih oboljeanja. U Kanjuh V, Nedeljković S, Vukotić M. *Kardiologija*. Zavod za izdavačku delatnost. Beograd 2000: 1930-3.
151. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011; 15: 221.
152. Spranger J, Kroke A, Mohlig M. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mell. *Lancet* 2003; 361: 226-8.
153. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, Peeters A. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 985–96.

154. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, Terry JG, Liu K. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013; 310: 280–8.
155. Reis JP, Allen N, Gunderson EP, Lee JM, Lewis CE, Loria CM, Powell-Wiley TM, Rana JS, Sidney S, Wei G, Yano Y, Liu K. Excess body mass index- and waist circumference-years and incident cardiovascular disease: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 879–85.
156. Powell-Wiley T, Poirier II, Burke et al. and On behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143: e984–e1010.
157. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization 2006.
158. Grant P, Aboyans V, Bailey C et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 2020; 41: 255-323.
159. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
160. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8–13.
161. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
162. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study

- Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
163. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002 Jan; 25 (1): s28-s32.
 164. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407-18.
 165. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-38.
 166. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
 167. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J et al. Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93: 72-7.
 168. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, Tuomilehto J, Wood D, Ryde'n L; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015; 36: 1171-7.
 169. Visseren F, Mach F, Smulders Y et al. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 2021; 42: 3227-337.
 170. Đorđević P, Lalić N. Dijabetes melitus i kardiovaskularna oboljenja. U: Kanjuh V, Nedeljkovic S, Vukotic M. *Kardiologija*. Zavod za izdavačku delatnost Beograd. Beograd 2000: 1954-61.

171. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 845-65.
172. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37–55.
173. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959–68.
174. Dimkovic S. Hipertenzija i principi terapije. U: Kažić T, Ostojic M. *Klinicka kardiovaskularna farmakologija*. Beograd . Integra 2009: 547-93.
175. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-60.
176. Vulić D, Lazarević A, Tasić I. Prevencija i kontrola hipertenzije. U: Vulić D, Babić N. *Hronične nezarazne bolesti*. Banja Luka 2011; 23-34.
177. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2018; 39: 3021–104.
178. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 2023; 41 (12): p 1874-2071.

179. Engeli C, Schling P, Gorzeniak K. The adipose-tissue rennin-angiotensin-aldosterone system: Role in metabolic syndrome? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003;35: 807-25.
180. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassègue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concepts. *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt 2): 366–73.
181. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, Harrison DG, Medford RM. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: A potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100 (11): 1223-9.
182. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001; 141: 334-41.
183. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44: 12-9.
184. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A , Grobbee D et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol.* 2020; 28 (4): 370-9.
185. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420 (6917): 868-74.
186. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, et al. Markers of atherosclerosis: part 1 – serological markers. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 667–77.
187. Nilson J. CRP-Marker of Marker of Cardiovascular Disease Atherosclerosis Throbosis and Vascular Biology 2005; 25: 1527-8.
188. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003; 169 (2): 203-14.
189. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(2): 341-9.
190. Martin SS, Johnson AE, Blumenthal RS. Use of High-Sensitivity C-Reactive Protein for Risk Assessment. In: Ballantyne CM, *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* 2.ed. Philadelphia, Elsevier; 2015: 135-45.

191. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003; 108 (12): e81-5.
192. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism*. 2004; 53 (11): 1436-42.
193. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28 (11): 2745–9.
194. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836– 43.
195. Ridker PM, Pare G, Parker A, et al. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women’s Genome Health Study. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1185–92.
196. Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132– 40.
197. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
198. Penson PE, Long DL, Howard G, et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur Heart J* 2018; 39: 3641–53.
199. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
200. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2216–21.
201. Nakakuki T, Ito M, Iwasaki H, et al. Rho/Rho-kinase pathway contributes to C-reactive protein-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2088–93.

202. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. CANTOS trial group antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–31.
203. Ridker P, Everett B, Pradhan A et al. for the CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019; 380: 752-62.
204. Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas M, Silva-Obregón A and Avanzas P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment. *European Cardiology Review* 2021; 16: e28.
205. Gordana Tončev . Uloga azotnog oksida u multiploj sklerozi. *Medicinski časopis* 2005; 1: 63-70.
206. Кисић Божовић Б., Мирић Д., Драгојевић И. Улога азот монооксида у физиолошким функцијама и патолошким стањима. *Praxis medica* 2007; 35 (1-2): 93-8.
207. Pacher P, Beckman J, Liandet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315-424.
208. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809–19.
209. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthesis in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249–58.
210. Smiljić Sonja, Nestorović Vojkan, Savić Slađana. Modulatorna uloga azot-oksida na srčane performance. *Medicinski pregled*. 2014; 67 (9-10): 345-52.
211. Arigard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199–206.
212. Suzuki N, Sakamoto A, Ogawa R. Effect of L-canavanine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on myocardial dysfunction during septic shock. *J Nippon Med Sch* 2002; 69 (1): 13–8.
213. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. XIV international union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev* 1999; 49: 137–42.
214. Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem* 2006; 97: 1676-89.
215. Moncada S, Higgs A, Furchogtt R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research *Pharmacol Rev* 1997; 49 (2): 137- 42.
216. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994; 31: 131-43.

217. Kiechle F, Malinski T. Nitric oxide: Biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 567-75.
218. Jukema JW: New insights into atherosclerosis. *Cardiologie* 2000; 7: 37-40.
219. Deljanin Ilic M, Ilic S, Lazarevic G, Kocic G, Pavlovic R, Stefanovic V. Impact of interval versus steady state exercise on nitric oxide production in patients with left ventricular dysfunction. *Acta Cardiol.* 2009; 64 (2): 219-24.
220. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26 (10): 2200-7.
221. Yildiz SY, Kuru P, Oner ET, Agirbasli M. Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 858293.
222. D'Elia J, Bayliss G, Gleason R, Weinrauch LA. Cardiovascular-renal complications and the possible role of plasminogen activator inhibitor: a review. *Clin Kidney J* 2016; 9 (5): 705-12.
223. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol* 2012; 227 (2): 493–507.
224. Bagai K, Muldowney JA 3rd, Song Y, Wang L, Bagai J, Artibee KJ, et al. Circadian variability of fibrinolytic markers and endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014; 37 (2): 359-67.
225. Skurk T, Lee YM, Hauner H. Angiotensin II and its metabolites stimulate PAI-1 protein release from human adipocytes in primary culture. *Hypertension.* 2001; 37: 1336–40.
226. Sawathiparnich P, Murphey LJ, Kumar S, Vaughan DE, Brown NJ. Effect of combined AT1 receptor and aldosterone receptor antagonism on plasminogen activator inhibitor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3867–73.
227. Sobel BE, Lee Y-H, Pratley RE, Schneider DJ. Increased plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in the heart as a function of age. *Life Sci.* 2006; 79: 1600–5.
228. Nienaber C, Pieters M, Kruger SH, Stonehouse W, Vorster HH. Overfatness, stunting and physical inactivity are determinants of plasminogen activator inhibitor-1 activity, fibrinogen and thrombin-antithrombin complex in african adolescents. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2008; 19, 361-8.
229. Ploplis V. Effects of Altered Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression on Cardiovascular Disease. *Curr Drug Targets.* 2011; 12 (12): 1782–9.

230. Milenković J, Miljković E, Milenković K, Bojanić N. Plasminogen activator inhibitor 1 (pai-1) as a potential diagnostic and therapeutic target. *Acta Medica Medianae* 2018; 57 (2): 106-12.
231. Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1979–89.
232. Collet JP, Montalescot G, Vicaute E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Choussat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N, Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation.* 2003; 108: 391–4.
233. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation.* 2005; 112: 3080–7.
234. Madách K, Aladzsity I, Szilágyi A, Füst G, Gál J, Péntes I, Prohászka Z. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Critical Care* 2010; 14: R79.
235. Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (10): 3777-88.
236. Balta G, Altay C, Gurgey A. PAI-1 Gene 4G/5G Genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am J Hematol* 2002; 71 (2): 89–93.
237. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandone E, Pennelli O, Di Minno G. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:152–6.
238. Su S, Chen S, Zhao J, Huang J, Wang X, Chen R, Gu D. Plasminogen activator inhibitor-1 gene: selection of tagging single nucleotide polymorphisms and association with coronary heart disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 948–54.
239. Diebold I, Kraicun D, Bonello S, Görlach A. The ‘PAI-1 paradox’ in vascular remodeling. *Thromb Haemost.* 2008; 100: 984–91.

240. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1575-9.
241. Obradović S, Mandić-Radić S, Dinčić D, Subota V, Gligić B. Hemostazni poremećaji u akutnom infarktu miokarda. *Jugoslav Med Biohem* 2003; 22: 109–18.
242. Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, Aillaud MF, Visvikis S, Siest G, Tired L, Juhan-Vague I. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 84–91.
243. Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, Wu KK. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb* 1993;13 (2): 162-9.
244. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes.* 2000; 49: 633–9.
245. Trost S, Pratley R, Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type II diabetes. *Curr Diab Rep.* 2006; 6: 47–54.
246. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D, Alessi MC, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 312–7.
247. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1262-8.
248. Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, Juhan-Vague I, Alessi MC. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1 producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 173–8.
249. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obes.* 2006; 30: 1308–14.

250. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–9.
251. Wang Y, Li Y, Nie Y, Zhou Y, Cao Ch, Xu L. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2013; 6 (1): 77-84.
252. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434–8.
253. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986; 8: 283–98.
254. Zobair M. Younossi, Linda Henry. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports* 2021; 3 (4): 100305.
255. Z.M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila, J.M. Paik, M. Srishord, N. Fukui, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71 (4): 793-801.
256. Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, M. Wymer. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73-84.
257. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009; 29: 113-9.
258. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-34.
259. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-9.

260. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-54.
261. Etsuko H, Makiko T, Katsutoshi T. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28 (4): 64–70.
262. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4103-10.
263. Emer Fitzpatrick, Anil Dhawan. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (31): 10851-63.
264. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–23.
265. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016; (64): 1388–402.
266. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Epidemiology*. 2007; 17: 863–9.
267. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005; 115 (5): 1343–51.
268. Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30: 158-62.
269. Fielding CM, Angulo P. Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities. *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 151-8.
270. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008; 28 (4): 370-9.

271. Duvnjak M, Barsić N, Tomasić V, Lerotić I. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: clues to pathogenesis and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (48): 6023-7.
272. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 1883-94.
273. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 4309.
274. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506–14.
275. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008; 28 (4): 386-95.
276. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KP. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30 (6): 1356-62.
277. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167–74.
278. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254–69.
279. Mazhar SM, Shiehmozteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 135–40.
280. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S i sur. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54: 1082–90.
281. Grgurević I. Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre. *Medicus* 2020; 29 (1): 27-35.

282. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328-57.
283. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
284. Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse on the future. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (31): 10851-63.
285. Pearce SG, Thosani NC, Pan JJ. Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD. *Biomark Res.* 2013; 1(1): 7.
286. Grgurević I. Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre. *Medicus* 2020; 29 (1): 27-35.
287. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012; 18 (12): CR735-CR740.
288. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP: The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846–54.
289. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011; 43 (8): 617-49.
290. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1356-64.
291. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.

292. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544–60.
293. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists. *J Obes* 2012: 483135.
294. Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K i sur. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015; 239: 629–33.
295. Wong VW, Wong GL, Yip GW i sur. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60 (12): 1721–7.
296. Kim D, Choi S-Y, Park EH i sur. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; 56: 605–13.
297. Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35: 2359–64.
298. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008; 51 (11): 1947-53.
299. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174–97.
300. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1S):S47–S64.
301. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S i sur. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473–80.
302. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T i sur. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 949–55.
303. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045–50.

304. Wolff L, Bos D et al. Liver fat is related to cardiovascular risk factors and subclinical vascular disease: the Rotterdam Study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016; 17: 1361–7.
305. Novo S, Peritore A, Trovato RL, Guarneri FP, Di Lisi D, Muratori I, Novo G. Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio- and cerebrovascular events rate: a 20-year follow up. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 155.
306. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S. et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.
307. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5S): S1-S127.
308. Radulović, N.S., Randjelović, P.J., Stojanović, N.M., Cakić, N.D., Bogdanović, G.A., Zivanović, A.V., Aboriginal bush foods: a major phloroglucinol from Crimson Bottlebrush flowers (*Callistemon citrinus*, Myrtaceae) displays strong antinociceptive and antiinflammatory activity. *Food Res. Int*. 2015; 77: 280–9.
309. Navaro-Gonzalvez JA, Garcia-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin. Chem*. 1998; 44: 679-81.
310. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017; 17 (101): 1–9.
311. Do Vale Moreira NC, Hussain A, Bhowmik B, Mdala I, Siddiquee T, Fernandes VO, Jay RM, Meyer HE. Prevalence of metabolic syndrome by different definitions, and its association with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020; 14 (5):1217–24.
312. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013; 11 (2): 71–80.
313. Tan M. C, Ng O. C, Wong T. W, Joseph A, Chan Y. M. and Hejar A. R. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: A comparative study using WHO, NCEP

- ATP III, IDF and Harmonized definitions. *Health* 2013; 5: 1689-96. doi: 10.4236/health.2013.510227.
314. Belete R, Ataro Z, Abdu A. et al. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2021; 13: 25.
 315. Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation*. 2012; 8 (13): 613-6.
 316. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. *Medicina* 2023; 59: 1711.
 317. Ross R, Neeland IJ, Yamashita Sh. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2020; 16:177–89.
 318. Chen Q, Li L, Yi J, Huang K, Shen R, Wu R, Yao C. Waist circumference increases risk of coronary heart disease: Evidence from a Mendelian randomization study. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8 (4): e1186.
 319. Gill D, Zuber V, Dawson J. et al. Risk factors mediating the effect of body mass index and waist-to-hip ratio on cardiovascular outcomes: Mendelian randomization analysis. *Int J Obes*, 2021; 45: 1428–38.
 320. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (2):12.
 321. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes *European Heart Journal* 2023; 44: 4043–140.
 322. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-Year Cardiovascular Risk Estimation in Type 2 Diabetes in Europe . *European Heart Journal*, 2023; 44, Issue 28: 2544–56
 323. Rishi Puri, Steven E. Nissen, Mingyuan Shao et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: 2220-8.

324. Hansen MK, Mortensen MB, Warnakula Olesen KK, Thrane PG, Maeng M. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 36: 100774.
325. Yanchao Cao, Liqui Yan, Nan Guo, Na Yu, Yunfei Wang, Xufen Cao, Shuping Yang, Fengfeng Lv. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 2019; 147: 1 – 8.
326. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2007; 115 (4): 450-8.
327. Maggi FM, Raselli S, Grigore L, Redaelli L, Fantappie S, Catapano AL. Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2946-50.
328. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (4): 496-517.
329. Yang N, Wang M, Liu J, Liu J, Hao Y, Zhao D, On Behalf Of Ccc-Acs Investigators. The Level of Remnant Cholesterol and Implications for Lipid-Lowering Strategy in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome in China: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Metabolites.* 2022; 12 (10): 898.
330. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 547-63.
331. Varbo A, Frieberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem* 2015; 61: 533-43.
332. Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, Hill MR, Bennett DA, Boxall R, Guo Y, Xu X, Bian Z, Hu R, Walters RG, Chen J, Ala-Korpela M, Parish S, Clarke RJ, Peto R, Collins

- R, Li L, Chen Z; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (6): 620-32.
333. Anette Varbo. *Circulation*. Elevated Remnant Cholesterol Causes Both Low-Grade Inflammation and Ischemic Heart Disease, Whereas Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Causes Ischemic Heart Disease Without Inflammation, 2013; 128 (12): 1298-309.
334. Castañer, O, Pintó, X, Subirana, I. et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *JACC*. 2020; 76 (23): 2712–24.
335. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001; 154 (1): 229-36.
336. Toth PP, Potter D, Ming E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: The National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol* 2012; 6 (4): 325–30.
337. Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, et al. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1927–34.
338. Rosenson R. Low HDL-C: A secondary target of dyslipidemia therapy. *The American Journal of Medicine*, 2005; 118: 1067-77
339. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, et al. SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611–6.
340. Toth P, Barylski M, Nikolic D et al. Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 28: 353–68.
341. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–33.

342. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008; 299: 2524–32.
343. Lapointe A, Couillard C, Piché ME, et al. Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2007; 191: 362–68.
344. Harmon ME, Campen MJ, Miller C, Shuey C, Cajero M, Lucas S, et al. Associations of Circulating Oxidized LDL and Conventional Biomarkers of Cardiovascular Disease in a CrossSectional Study of the Navajo Population. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): e0143102.
345. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis - Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 2015; 151: 101–13.
346. Armitage, M.E., Wingler, K., Schmidt, H.H., La, M. Translating the oxidative stress hypothesis into the clinic: NOX versus NOS. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2009; 87 (11), 1071–6.
347. S. Moncada, E.A. Higgs. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br. J. Pharmacol*, 2006; 147 (1): S193-S201.
348. Borsa, C. Ionescu, D. Gradinaru. Oxidized LDL and NO synthesis of biomarkers of atherogenesis – correlations with metabolic profile in elderly. Parthasarathy (Ed), *Atherogenesis*, In TechOpen Access Publisher, Croatia, 2012; 473-94.
349. Kowalski J, Sliwczynska-Rodziewicz D, Kowalczyk E, Cieciewicz J, Irzanski R, Pawlicki L, et al. Plasma nitric oxide and vascular endothelial growth factor levels in patients with metabolic syndrome and co-existing vascular complications. *Pol Merkur Lekarski*. 2011; 30 (178): 249–52.
350. Khazan M, Hdayati M. The Role of Nitric Oxide in Health and Diseases. *Scimetr*. 2015; 3 (1): e20987.
351. L. Rodriguez-Manas, M. El-Assar, S. Vallejo et all. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation *Aging Cell*, 2009; 8 (3): 226-38.
352. D. Gradinaru, C. Borsa, C. Ionescu, D. Margina. Advanced oxidative and glycoxidative protein damage markers in the elderly with type 2 diabetes *J. Proteomics*, 2013; 92: 313-22.

353. Zahedi Asl S, Ghasemi A, Azizi F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*, 2008; 41 (16–17): 1342-7.
354. Ghasemi A, Zahediasl S, Azizi F. High serum nitric oxide metabolites and incident metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72 (7): 523-30.
355. Palomo I, Gutiérrez C, Mlárcón M et al. Increased concentration of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in individuals with metabolic syndrome. *Molecular medicine reports* 2009; 2: 253-7.
356. Pankow JS, Folsom AR, Province MA, et al: Segregation analysis of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in the NHLBI family heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 1559-67.
357. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, *et al*: Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. 2006; *Clinics* 61: 433-40.
358. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR and Tracy RP: Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 897-907.
359. Godsland IF, Crook D, Proudler AJ and Stevenson JC: Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 190-7.
360. Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Vasan RS, Sutherland PA, Meigs JB, Levy D, D'Agostino RB Sr. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016; 140: 30-5.
361. Martins Kattah F, Janjusevic M, Figueiredo N, Santos Oliveira E, Carielo Lima G, Dâmaso AR, Oyama LM, Fluca AL, de Melo PRE, Aderuza Horst M, et al. HOMA-IR as a Predictor of PAI-1 Levels in Women with Severe Obesity. *Biomedicines*. 2024; 12 (6): 1222.
362. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (6): e004918.
363. Alberto Lorenzatti, Peter P Toth. New Perspectives on Atherogenic Dyslipidaemia and Cardiovascular Disease, *European Cardiology Review* 2020;15: e04.

364. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 May 6;12: 171-83.
365. Gabani M , Shapiro MD and Toth P. The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *European Cardiology Review* 2023; 18: e56.
366. Bamba V, Rader J D et al. Obesity and Atherogenic Dyslipidemia. *Gastroenterology*, 2007; 132 (6): 2181 – 90.
367. Hoshino T, Ishizuka K, Toi S et al. Atherogenic Dyslipidemia and Residual Vascular Risk After Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2022; 52: 79–86.
368. Ponte-Negretti CI, Isea-Pérez J, Lanás F et al. Atherogenic dyslipidemia in Latin America: prevalence, causes and treatment. *Consensus.* 2017. 28 (2).
369. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011; 473:317–25.
370. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström Get all; PROG-IMT study group. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (2): 194-205.
371. Chambless L, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–94.
372. Tasić I, Kostić S, Stojanović N, Djordjević D, Bogdanović D, Deljanin Ilić M et al. Predictors of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk. *Medicina*, 2020; 4: 182.
373. Newman AB, Naydeck B, Sutton-Tyrell K, Edmundowicz D, Gottdiener J, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults with minimal clinical or subclinical cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 256–63.
374. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796–803.

375. Matthias W, Lorenz M, Price J, Robertson Ch et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression and Risk of Vascular Events in People With Diabetes: Results From the PROG-IMT Collaboration. *Diabetes Care* 2015; 38: 1921–9.
376. Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P, Bourne A, RDCS, RDMS, Gill E. Carotid intima-media thickness for the practicing Lipidologist. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010; 4: 24–35.
377. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002; 90: 953–8.
378. Zhou, YY., Qiu, HM., Yang, Y. et al. Analysis of risk factors for carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus in Western China assessed by logistic regression combined with a decision tree model. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12:8.
379. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke*. 2002; 33: 2923–8.
380. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan S, Berenson GS. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:159–166.
381. D. Vaidya, M. Szklo, M. Cushman, P. Holvoet, J. Polak, H. Bahrami, N.S. Jenny, P. Ouyang. Association of endothelial and oxidative stress with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis: Multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2011; 65 (7): 818-25.
382. Kiechl S, Staudt A, Stock K et al. Predictors of Carotid Intima-Media Thickness Progression in Adolescents-The EVA-Tyrol Study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (18): e020233.
383. Willeit P, Tschiderer L, Allara E et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100,667 patients. *Circulation*. 2020 August 18; 142 (7): 621–42.
384. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, Gottesman RF, Kronmal R, Budoff MJ, Burke GL, et al. Comparison of coronary artery calcium presence,

- carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e002262.
385. Mehta A, Rigdon J, Tattersall M et al. Association of Carotid Artery Plaque With Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals With Absent Coronary Calcification. The MESA. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2021; 14: e011701.
 386. Kostić S, Tasić I, Stojanović N, Rakočević J, Deljanin Ilić M, Dordjević D, Stoičkov V, Tasić I. Impact of Obesity on Target Organ Damage in Patients with Metabolic Syndrome. *Diagnostics*, 2024; 14: 1569.
 387. Virani SS, Wang D, Woodard LD, Chitwood SS, Landrum CR, Zieve FJ, Ballantyne CM, Petersen LA. Non-high-density lipoprotein cholesterol reporting and goal attainment in primary care. *J Clin Lipidol*. 2012;6: 545–52.
 388. Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care opportunities and challenges. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38: 160–2.
 389. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, Robbins DC, Howard BV. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26 (1): 16–23.
 390. Hui Ma, Huandong Lin, Yu Hu, Xiaoming Li et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese middle-aged and elderly adults. *Lipids in Health and Disease*, 2017; 16: 55.
 391. Wang A, Li Y, Zhou L, Liu K, Li S, Zong C, Song B, Gao Y, Li Y, Tian C, Xing Y, Xu Y and Wang L. Non-HDL-C/HDL-C ratio is associated with carotid plaque stability in general population: A cross-sectional study. *Front. Neurol*. 2022; 13: 875134.
 392. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–94.
 393. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai N, Kawano H, Soejima H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H.. *J Am Coll Cardiol*.

- Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (7): 1177-84.
394. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 2001;121: 91–100.
 395. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterology*, 2014; 5: 211–8.
 396. Bedogni G, Bellentani S, Lucia Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006, 6: 33.
 397. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 319–27.
 398. Goyal A, Arora H, Arora S. Prevalence of fatty liver in metabolic syndrome. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9 (7): 3246-50.
 399. Huang, H., Wang, J., Wu, L. et al. Remnant cholesterol and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetol Metab Syndr*, 2023; 15: 238.
 400. Zou Y, Lan J, Zhong Y, Yang S, Zhang H, Xie G. Association of remnant cholesterol with nonalcoholic fatty liver disease: a general population-based study. *Lipids Health Dis.* 2021;20 (1):139.
 401. Alsharoh H, Ismaiel A, Leucuta DC, Popa SL, Dumitrascu DL. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2022; 31(2): 206-14.
 402. Campbell PT, VanWagner LB, Colangelo LA, Lewis CE, Henkel A, Ajmera VH, Lloyd-Jones DM, Vaughan DE, Khan SS. Association between plasminogen activator inhibitor-1 in young adulthood and nonalcoholic fatty liver disease in midlife: CARDIA. *Liver Int.* 2020; 40 (5):1111-20.
 403. Brea A, Daniel Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL and Ros E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005; 25 (5): 1045-50.

404. Khoshbaten M, Maleki SH, Hadad S, Baral A, Rocha AV, Poudel L, Abdshah A. Association of nonalcoholic fatty liver disease and carotid media-intima thickness: A systematic review and a meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2023; 6 (9): e1554.
405. Tang ASP, Chan KE, Quek J, Xiao J, Tay P, Teng M, Lee KS, Lin SY, Myint MZ, Tan B, Sharma VK, Tan DJH, Lim WH, Kaewdech A, Huang D, Chew NW, Siddiqui MS, Sanyal AJ, Muthiah M, Ng CH. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: An updated meta-analysis with 135,602 individuals. *Clin Mol Hepatol.* 2022; 28 (3): 483-96.
406. Virović Jukić L, Grgurević I, Mikolašević I i sar. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje nealkoholne bolesti masne jetre. *Acta Clin Croat.* 2021; 60 (2): 53-64.
407. Wong RJ, Tran T, Kaufman H, Niles J, Gish R. Increasing metabolic co-morbidities are associated with higher risk of advanced fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One.* 2019;14 (8): e0220612.
408. Nah EH, Cho S, Kim S, Chu J, Kwon E, Cho HI. Prevalence of liver fibrosis and associated risk factors in the Korean general population: a retrospective cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021; 11: e046529.
409. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47: 332-42.
410. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wai-Sun Wong V, Peleg N, Shlomain A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158 (6): 1611-25.e12.
411. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens.* 2003; 16 (11 Pt 1): 952-8.
412. Jensen JE, Nielsen SH, Foged L, Holmegaard SN, Magid E. The MICRAL test for diabetic microalbuminuria: predictive values as a function of prevalence. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996; 56: 117-22.

413. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 1881-5.
414. Saadi MM, Roy MN, Haque R, Tania FA, Mahmood S, Ali N. Association of microalbuminuria with metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladesh. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20 (1): 153.
415. Sheng, CS., Hu, BC., Fan, WX. et al. Microalbuminuria in relation to the metabolic syndrome and its components in a Chinese population. *Diabetol Metab Syndr*. 2011; 3: 6.
416. Szabóová, E.; Lisovszki, A.; Fatl'ová, E.; Kolarčík, P.; Szabó, P.; Molnár, T. Prevalence of Microalbuminuria and Its Association with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Middle Aged, Nondiabetic, Low to Moderate Cardiovascular Risk Individuals with or without Hypertension. *Diagnostics* 2021;11:1716.
417. Daneii P, Neshat S, Mirnasiry MS, Moghimi Z, Dehghan Niri F, Farid A, Shekarchizadeh M, Heshmat-Ghahdarijani K. Lipids and diastolic dysfunction: Recent evidence and findings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32 (6):1343-52.
418. Aseri R, Garg R, K.S. Kajal, Sarker G, Pal R. Association and pattern of diastolic dysfunction in metabolic syndrome: Potential for diagnosis and prognosis, *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2016; 4 (3): 128-32.
419. Penjašković D, Sakač D, Dejanović J, Zec R, Petković N.Z, Milosavljević A.S. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Med Pregl*, 2012; LXV (1-2): 18-22.
420. Lee SJ, Kim H, Oh BK, Choi HI, Sung KC, Kang J, Lee MY, Lee JY. Association between metabolic syndrome and left ventricular geometric change including diastolic dysfunction. *Clin Cardiol*. 2022; 45(7): 767-77.
421. Hassan Ayman, K.M., Abdallah Mahmoud, A., Abdel-Mageed Eman, A. et al. Correlation between left ventricular diastolic dysfunction and dyslipidaemia in asymptomatic patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Intern Med*, 2021; 33: 8.
422. C.Y. Wong, T. O'Moore-Sullivan, R. Leano, N. Byrne, E. Beller, T.H. Marwick. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*, 2004; 110: 3081-87.

423. M. Pascual, D.A. Pascual, F. Soria, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function *Heart*, 2003; 89 (10): 1152-6.
424. Cong, F., Zhu, L., Deng, L. et al. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in non-obese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 90.
425. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018; 39: 3322–30.
426. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic Coronary Artery Disease. In Braunwald, Zipes, Libby (Eds): *Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th ed. W.B. Saunder Company, 2001. Philadelphia, pp. 1272-163.
427. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128 (8): 873-934.
428. Lysterly G.W., Sui X. Church T.S. et. al. Maximal Exercise Electrocardiographic Responses and Coronary Heart Disease Mortality Among Men With Metabolic Syndrome. *Mayo Clinic Proc.* 2010; 85 (3); 239–46.
429. Ekelund LG, Suchindran CM, McMahon RP, et al. Coronary heart disease morbidity and mortality in hypercholesterolemic men predicted from an exercise test: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14 (3): 556-63.
430. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (1): 72-9.
431. Gibbons LW, Mitchell TL, Wei M, Blair SN, Cooper KH. Maximal exercise test as a predictor of risk for mortality from coronary heart disease in asymptomatic men. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (1): 53-8.

432. Lysterly GW, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Hand GA, Blair SN. Maximal exercise electrocardiography responses and coronary heart disease mortality among men with diabetes mellitus. *Circulation*. 2008; 117 (21): 2734-42.
433. Bigi R, Cortigiani L, Gregori D, De Chiara B, Parodi O, Fiorentini C. Exercise versus recovery electrocardiography for predicting outcome in hypertensive patients with chest pain. *J Hypertens*. 2004; 22 (11): 2193-9.
434. Spies C, Otte C, Kanaya A, Pipkin SS, Schiller NB, Whooley MA. Association of metabolic syndrome with exercise capacity and heart rate recovery in patients with coronary heart disease in the heart and soul study. *Am J Cardiol*. 2005; 95 (10):1175-9.
435. Alonso-Gómez AM, Tojal Sierra L, Fortuny Frau E, Goicolea Güemez L, Aboitiz Uribarri A, Portillo MP, Toledo E, Schröder H, Salas-Salvadó J, Arós Borau F. Diastolic dysfunction and exercise capacity in patients with metabolic syndrome and overweight/obesity. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; 22: 67-72.
436. Grewal J., McCully R.B., Kane G.C., Lam C., Pellikka P.A. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA*. 2009; 301: 286–94.
437. Mezzani A., Agostoni P., Cohen-Solal A. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2009; 16: 249–67.
438. Baroncini L, Baroncini C, Leal J. Correlation between Exercise Stress Test and Echocardiographic Parameters in Elderly Individuals. *Int J Cardiovasc Sci*. 2019; 32 (1): 19-27.

8 Прилози

8.1 Листа скраћеница

МетС - Метаболички синдром;

КВБ - Кардиоваскуларне болести;

АСКВБ – Атеросклеротска кардиоваскуларна болест;

СЗО - Светска Здравствена Организација;

EGIR - European Group for the Study of Insulin Resistance (Европска група за проучавање инсулинске резистенције);

IDF - International Diabetes Federation (Интернационална федерација за дијабетес);

NCEP/ АТР III - National Cholesterol Education program/ Adult Treatment Panel III;

АНА/NHLBI - American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute

ИМТ - Индекс масе тела (енг. BMI - Body mass index);

НОМА индекс - Homeostasis model insulin resistance assessment index;

ДМТ2 - Дијабетес мелитус тип 2

ИР - Инсулинска резистенција;

АпоВ – аполипопротеин Б;

Нол – холестерол;

РС – Ремнант холестерол;

LDL - Low-density lipoprotein, липопротеин ниске густине;

oxLDL-C – Оксидисани LDL холестерол;

HDL - High-density lipoprotein, липопротеин високе густине;

VLDL - Very low density lipoprotein, липопротеин веома ниске густине;

IDL - Intermediary Density Lipoprotein, липопротеин средње густине;

Non-HDL-C – Non-HDL холестерол;

TG - Триглицериди;

Lp (a) - Липопротеин (a);

HTG - Хипертриглицеридемија;

СМК - Слободне масне киселине;

АД - Атерогена дислипидемија;
ТБЛП - триглицеридима богати липопротеини;
СЕТР - Cholesterol ester transfer protein;
LCAT - Лецитин-холестерол-ацил-трансфераза;
HL – Хепатична липаза;
ApoA1 - Аполипопротеин А-I;
ОГТТ - Орални тест толеранције глукозе;
HgA1C – Гликолизирани хемоглобин;
Gly – Глукоза;
IFG - Impaired fasting glucose, поремећеном глукозом наташте;
CRP - С - реактивни протеин;
ALT - аланин аминотрансфераза;
AST - аспартат аминок-трансфераза;
ALP - алкалне фосфатаза;
GGT - гама-глутамил трансептидаза;
TNF alfa - Фактор туморске некрозе алфа;
GSPx - Глутатион пероксидаза;
PAF-AH - Platelet activating factor acetylhydrolase, фактор активације тромбоцита ацетилхидролаза;
SAA - Серумски амилоид А;
IL 6 - Интерлеукин 6;
PAI 1 - Plasminogen activator inhibitor-1, Инхибитор плазминоген активатора 1;
tPA - Ткивни плазминоген активатор;
MCP-1 - Моноцитни хемотаксични протеин 1;
VCAM-1 - Vascular cell adhesion molecule 1;
Lp-PLA2 - Липопротеинска фосфолипаза 2;
NHANES III - The Third National Health and Nutrition Examination Survey;
UKPDS - UK Prospective Diabetes Study;
AUR - Мокраћна киселина;
Creat - Креатинин;

95% CI - 95% interval poverenja;

PI-3K - Фосфатидил-инозитол-3-киназа;

IRS-1 - Insulin receptor substrate, инсулин рецепторски супстрат-1;

NO - Азот оксид;

NO₃⁻ - Нитрати;

NO₂⁻ - Нитрити;

i-NOS - Индуцибилна NO синтетаза;

e-NOS - Ендотелна NO синтетаза;

n-NOS - Нервна NO синтетаза;

c-GMP - Циклични гванозин монофосфат;

КП - Крвни притисак;

СКП - Систолни крвни притисак;

ДКП - Дијастолни крвни притисак;

EDD - Енд-дијастолни дијаметар;

ESD - Енд-систолни дијаметар;

IVS - Интервентрикуларни септум;

ZZ - Задњи зид;

MLK - маса леве коморе;

IMLK - индекс масе леве коморе;

LP - лева преткомора;

ASCVD - Atherosclerotic Cardiovascular Disease;

NAFLD - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, неалкохолна масна јетра;

MAFLD - metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, болест масне јетре повезана са метаболичком дисфункцијом;

HCC - Хепатоцелуларни карцином;

NASH - Non-Alcoholic Steatohepatitis;

PNPLA3 ген - Patatin like phospholipase domain containing-3 ген;

PT - Протромбинско време;

CK-18 - Цитокератина-18;

MRS - Магнетно резонантна спектроскопија;

TE - Транзијентна еластографија;
NMR - Нуклеарна магнетна резонанца;
FLI - Fatty Liver index, Индекс масне јетре;
APRI - AST to Platelet Ratio Index;
ИМК - Интимомедијални комплекс;
АСС - Arteria carotis communis, заједничка каротидна артерија;
АСИ - Arteria carotis interna, интерна каротидна артерија;
АСЕ - Arteria carotis externa, екстерна каротидна артерија;
САС - Калцијумским скором коронарних артерија;
ТФО - Тест физичким оптерећењем;
METS - јединица метаболичког еквивалента;
ДП - двоструки производ;
СМФ - субмаксимална фреквенца;
VES - вентрикуларне екстрасистоле;
SVES - суправентрикуларне екстрасистоле;
VT - вентрикуларна тахикардија;
ACR - albumin-to-creatinine ratio;

9 Биографија аутора

Светлана Костић, рођена је 25. 01.1969. године у Нишу. Основну и средњу школу завршила је са одличним успехом, као носилац Вукових диплома и учесник бројних такмичења. Медицински факултет у Нишу уписала је 1987. године а дипломирала 25.03.1994. године са просечном оценом 8,61. Од 03.01.1997. године запослена је у Институту за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“. Специјалистички испит из Интерне медицине положила 07.04.2006. године са оценом одличан и стекла стручни назив специјалисте Интерне медицине. Постдипломске студије је уписала 2005. године на студијској групи за кардиологију. Магистарску тезу са темом „Корелација тибијално-брахијалног индекса и дебљине интимомедијалног комплекса каротидних артерија са коронарном болешћу“ одбранила је 14. новембра 2011. године. Одлуком Министарства здравља Републике Србије од 13. јуна 2013. године стиче звање примаријуса.

Активно је учествовала на националним кардиолошким и интернистичким конгресима, као и на интернационалним конгресима из области кардиологије и кардиоваскуларне превенције где је презентовала своје радове. Аутор је и коаутор више од 100 стручних и научних радова. Члан је Српског лекарског друштва, Лекарске коморе Србије, Удружења кардиолога Србије и Европског удружења кардиолога. Удата, мајка једног детета.

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

УТИЦАЈ АТЕРОГЕНЕ ДИСЛИПИДЕМИЈЕ НА СУБКЛИНИЧКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАБОЛИЧКИМ СИНДРОМОМ

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**УТИЦАЈ АТЕРОГЕНЕ ДИСЛИПИДЕМИЈЕ НА СУБКЛИНИЧКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАБОЛИЧКИМ СИНДРОМОМ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

УТИЦАЈ АТЕРОГЕНЕ ДИСЛИПИДЕМИЈЕ НА СУБКЛИНИЧКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА МЕТАБОЛИЧКИМ СИНДРОМОМ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)**

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

(Име, средње слово и презиме)