

Aldosteron u metaboličkom sindromu

Pećin, Ivan

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:718691>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Pećin, Ivan (2015) *Aldosteron u metaboličkom sindromu*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2225>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Pećin

Aldosteron u metaboličkom sindromu

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Pećin

Aldosteron u metaboličkom sindromu

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, te Kliničkom Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: Akademik Željko Reiner

Zahvaljujem Akademiku Željku Reineru na pomoći, strpljenju i razumijevanju pri izradi ove disertacije te prof. dr.sc. Bojanu Jelakoviću na podršci i optimizmu koji su pratili ovaj rad.

Hvala kolegi Vanji Ivkoviću na pomoći i savjetima oko statističke obrade podataka.

Veliko hvala članovima komisije, prof. dr.sc. Milanu Vrkljanu, prof. dr. sc. Antonu Šmalcelju i prof. dr.sc. Dušku Kuzmaniću na vremenu i trudu te konstruktivnim komentarima koji su unaprijedili ovu doktorsku disertaciju.

SADRŽAJ

stranica:

1. POPIS OZNAKA I KRATICA	
2. UVOD	1.
2.1. METABOLIČKI SINDROM	3.
2.2. VISCERALNA PRETILOST I METABOLIČKI SINDROM	8.
2.3. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SUSTAV	11.
2.4. ADIPONEKTIN	12.
2.5. LEPTIN	16.
2.6. ALDOSTERON	19.
3. HIPOTEZA I CILJEVI RADA	24.
4. ISPITANICI I METODE	26.
4.1. ISPITANICI	26.
4.2. METODE	27.
4.3. STATISTIČKE METODE	29.
5. REZULTATI	30.
6. RASPRAVA	81.
7. ZAKLJUČAK	92.
8. SAŽETAK	95.
9. SUMMARY	96.
10. POPIS LITERATURE	97.
11. ŽIVOTOPIS	112.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACR	omjer albumin-kreatinin
CT	kompjutorizirana tomografija
GFR	glomerularna filtracija
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija
EN	endemska nefropatija
IDF	International Diabetes Federation (Međunarodno udruženje dijabetologa)
IR	inzulinska rezistencija
ITM	indeks tjelesne mase
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KBB	kronična bubrežna bolest
KV	kardiovaskularni
KVB	kardiovaskularne bolesti
LR	leptinski receptor
MS	metabolički sindrom
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat
NCEP ATPIII	Third National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	dušikov oksid
OS	opseg struka
PA	primarni aldosteronizam
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
ROS	toksični kisikovi radikali
SAT	supkutano masno tkivo
SD	standardna devijacija
SNS	simpatički živčani sustav
VAT	visceralno masno tkivo
WHO	World Health Organisation

2. UVOD

Prevalencija pretilosti, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije te kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i kroničnih bubrežnih bolesti u porastu je u većini zemalja svijeta. Danas svaki drugi stanovnik Hrvatske umire od posljedica kardiovaskularnih bolesti. Pretilost, inzulinska rezistencija, arterijska hipertenzija te dislipidemija, kao čimbenici kardiovaskularnog rizika, često se udružuju te povećavaju rizik od razvitka kardiovaskularnih i kronične bubrežne bolesti. Takvo udruživanje faktora rizika danas definira jedinstven entitet – metabolički sindrom. Premda ne postoje još točni epidemiološki podaci može se ekstrapoliranjem rezultata drugih autora procijeniti kako svaki četvrti odrasli građanin Hrvatske boluje od metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom nije nov pojam već je klinički entitet o kojem se raspravlja unatrag više od četvrt stoljeća pri čemu se naziv mijenjao. Definira ga trbušni tip debljine (visceralna pretilost), poremećeni metabolizam masti (hipertrigliceridemija, nizak HDL-kolesterol), povišen arterijski tlak te inzulinska rezistencija. Postoji nekoliko definicija metaboličkog sindroma a najčešće se koristi definicija NCEP-ATPIII radne skupine^{1,2}.

Nedavno publicirana istraživanja donose nove spoznaje o renin-angiotenzin-aldosteron sustavu (RAAS) i njegovoj ulozi u metaboličkom sindromu budući da se sve komponente RAAS sintetiziraju u visceralnim adipocitima^{3,4}. To je naročito važno jer pojačana aktivnost RAAS, cirkulacijska ali i tkivna, značajno pridonosi povećanom ukupnom KV riziku i utječe na kroničnu bubrežnu bolest (KBB). U sklopu raspravljanja o metaboličkom sindromu kao iznimno zanimljivi su se pokazali podaci o porastu prevalencije aldosteronizma. Neovisno o tome što je tom fenomenu zasigurno pridonjela poboljšana dijagnostika, tj. češće korištenje slikovnih pretraga (MSCT, MR) i hormonskih analiza, nekoliko je istraživanja ukazalo kako je moguće da postoji izravna, možda i uzročno-posljedična povezanost metaboličkog

sindroma i pojačane aktivnosti nadbubrežnih žlijezda što rezultira prekomjernom sintezom aldosterona, hiperplazije nadbubrežne žlijezde i nastanku aldosteronizma^{5,6}. Prema podacima iz literature prevalencija primarnog aldosteronizma (PA) kreće se između 2 i 11% u osoba s povišenim arterijskim tlakom pa do 20% u osoba s rezistentnom hipertenzijom⁷. Osim što metabolički poremećaj, primarno dislipidemija, može dovesti do povećane hiperplazije zone glomeruloze nadbubrežne žlijezde i posljedičnog hiperaldosteronizma, i suprotno, pojačana sekrecija aldosterona u primarnom hiperaldosteronizmu može utjecati na metabolički poremećaj pa u konačnici dovesti i do metaboličkog sindroma. Unatrag nekoliko godina objavljeni su radovi o učincima aldosterona na pogoršavanje inzulinske rezistencije (interferiranjem s inzulinskim signalnim putem i funkcijom endotela). Time se objašnjava veća učestalost metaboličkih poremećaja, pa i metaboličkog sindroma, u bolesnika s primarnim aldosteronizmom⁸. Već je prije više od četiri desetljeća⁹ dokazano da u bolesnika s primarnim aldosteronizmom postoji poremećena tolerancija glukoze. Rezultati ove studije potakli su na daljnja promišljanja o eventualnoj ulozi aldosterona u patofiziologiji metaboličkog sindroma. Uz to hiperaldosteronizam je povezan s disfunkcijom beta stanica gušterače¹⁰, smanjenom inzulinskom osjetljivošću skeletnih mišićnih stanica, te povišenom sintezom upalnih adipokina (IL-6, TNF-alfa) koji sintetiziraju i luče visceralni adipociti¹¹. Potonje utječe na sistemnu subkliničku upalu, intoleranciju glukoze i ubrzanu aterogenezu¹². Učinci aldosterona ostvaruju se putem aktivacije mineralokortikoidnih receptora, ali postoje radovi koji ukazuju da su mogući i neovisno o tim receptorima¹³. Blokada aktivnosti aldosterona poboljšava otpuštanje inzulina iz gušterače, pospješuje utilizaciju glukoze te pospješuje endotelnu vazodilataciju¹⁴. Kada govorimo o aldosteronu i navedenim mogućim utjecajima na razvitak metaboličkog sindroma danas postoje otvorena pitanja, pa i oprečni stavovi¹⁵. Predisponira li aldosteron, tj. povećano lučenje, kao npr. u primarnom aldosteronizmu, metabolički poremećaj? Povećava li povećano lučenje aldosterona iz visceralnih adipocita ukupan rizik u bolesnika s metaboličkim sindromom? Koja je poveznica

aldosterona s komponentama koje čine metabolički sindrom?¹⁶ Je li povećana učestalost metaboličkog sindroma povezana s porastom prevalencije metaboličkog sindroma?

Brojna otvorena pitanja, te činjenica da ne postoje točni podaci o prevalenciji metaboličkog sindroma u Hrvatskoj bili su poticaj za provedbu ovog istraživanja i pisanje ove disertacije.

2.1. Metabolički sindrom

Bolesti srca i krvnih žila vodeći su uzrok smrtnosti u zemljama razvijenog svijeta¹⁷. Učestalost kardiovaskularnih bolesti razlikuje se među regijama. Tako npr. smrt od infarka miokarda u Francuskoj je značajno rjeđa nego u Velikoj Britaniji^{18, 19}. Arterijska hipertenzija, dislipidemija²⁰, šećerna bolest^{21, 22} nezavisni su čimbenici kardiovaskularnog rizika. Unatrag nekoliko desetljeća skreće se pozornost na sindrom koji se sastoji od niza rizičnih čimbenika za razvitak kardiovaskularnih bolesti a koji su češće prisutni u istih osoba nego što se javljaju samostalno. Danas je takvo nakupljanje rizičnih čimbenika poznato pod nazivom „metabolički sindrom“. Američki endokrinolog Gerald Reaven prvi je 1988. godine povezanost visceralne pretilosti i kardiovaskularne ugroženosti u bolesnika koji imaju i hipertenziju i hiperglikemiju i dislipidemiju nazivao „sindrom X“ i tako inaugurira koncept današnjeg metaboličkog sindroma²³. Budući da je „sindrom X“ već bio korišten u medicinskoj literaturi, vezan uz kardiologiju²⁴, ime se 1999. godine mijenja u „metabolički sindrom“.

Osim izmjene naziva sindroma, nekoliko je promjena doživjela i definicija ovog sindroma tj. mijenjani su uključni kriteriji koji čine sindrom. Danas se koriste definicije Nacionalnog programa edukacije o kolesterolu (National Education Cholesterol Program, NCEP- Adult treatment Panel III- ATP III)¹, Svjetske zdravstvene organizacije iz 1998. godine koja je

opsolentna, te kriteriji Međunarodne federacije za dijabetes iz 2005.g.²⁵ Sumarno, navedene kriterije donosi Tablica 1.

Iz tablice se razabire kako WHO definiciju možemo okarakterizirati kao „glukocentričnu“, IDF kao kriterije koji se temelje na debljini i pretilosti, dočim NCEP-ATPIII kao definiciju koja „sakuplja“ čimbenike rizika koji su se pokazali kao statistički značajni u predikciji ukupnog kardiovaskularnog rizika. Napominjem kako je danas u najraširenijoj uporabi definicija NCEP-ATPIII. Visceralna pretilost kao jedan od čimbenika rizika u posljednje se vrijeme nametnula kao temelj svake definicije metaboličkog sindroma uz nazočnost još barem dva od sljedećih dodatnih čimbenika: povišeni trigliceridi, sniženi HDL-kolesterol, arterijski tlak veći ili jednak od 130/85 mmHg ili uzimanje antihipertenzivne terapije, glikemije natašte ≥ 5.6 mmol/L ili već razvijena šećerna bolest. Radi antropometrijskih razlika do sada još nije definirana točna vrijednost opsega struka koja bi bila patološka, te zbog toga opseg struka u posljednje vrijeme postupno gubi glavnu ulogu u definiciji metaboličkog sindroma. Sve češće se u definiranju koristi nagomilavanje čimbenika rizika gdje prisutnost tri ili više komponente čine definiciju ovog sindroma. Takva razmišljanja imaju uporište u rezultatima epidemioloških istraživanja iz kojih se razabire kako neovisno o definiciji koju rabimo, metabolički sindrom podjednako predisponira bolesnika za razvitak kardiovaskularnih bolesti (KVB). Najbliža definicija potonjem zaključku na tragu je NCEP-ATP III definicije metaboličkog sindroma ²⁶ i te je zbog toga to temeljna definicija koja je korištena u ovoj disertaciji.

Tablica 1. Definicije metaboličkog sindroma

	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)
Glukoza na tašte (mmol/l)	Intolerancija glukoze ili dijabetes i/ili inzulinska rezistencija zajedno sa 2 ili više od sljedećih čimbenika	Tri ili više od sljedećih 5 čimbenika	Opseg struka + dva od sljedećih 4 čimbenika
		> 5.6	> 5.6
Arterijski tlak (mmHg)	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Serumski trigliceridi (mmol/l)	> 1.7	>1.7	>1.7
Serumski HDL-kolesterol (mmol/l)	Muškarci <0.9	Muškarci: <1.03	Muškarci: <1.03
	Žene <1.0	Žene: <1.29	Žene: <1.29
Debljina	Muškarci: omjer-struk-kukovi >0.9	Muškarci: opseg struka >102cm	Muškarci: opseg struka >94cm Europljani
	Žene: omjer struk-kukovi > 0.85 i/ili BMI > 30kg/m ²	Žene: opseg struka > 88cm	Žene: opseg struka > 80cm Europljani
Mikroalbuminurija	Izlučivanje albumina urinom > 20mg/g		

Prevalencija metaboličkog sindroma je u porastu u cijelom svijetu ²⁷. U odraslih, prema podacima NHANES, taj trend je izrazito izražen u osoba ženskog spola ²⁸. Nažalost navedeni trend opaža se i u djece i adolescenata ²⁹ koji onda, starenjem, o odraslu dob nose veliki rizik za razvitak arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i dislipidemije te posljedično kardiovaskularnih bolesti. Takav obrazac ne pratimo samo u svijetu već ga, nažalost, razabiremo i u Hrvatskoj iz podataka nacionalnih studija poput EH-UH i CRO-KOP^{30, 31}. Prevalencija metaboličkog sindroma u europskog odraslog stanovništva je oko 25-30%. Osobe s metaboličkim sindromom imaju 2-4 puta veći rizik obolijevanja od srčanožilnih bolesti i 5-7 puta veći rizik obolijevanja od šećerne bolesti u odnosu na zdravu populaciju.

Štoviše, rezultati japanske studije na 122051 ispitanika ukazuju kako osobe s 3 ili više čimbenika rizika poput dislipidemije, šećerne bolesti, pretilosti ili arterijske hipertenzije imaju 10,5 puta viši rizik razvitka akutnog infarkta miokarda u odnosu na zdrave ispitanike³². Rezultati nekih metaanaliza poput one Motilla i dr. na preko 950000 ispitanika ukazuju da osobe s metaboličkim sindromom imaju 2 puta veći rizik od kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, te 1,5 puta veći rizik od ukupne smrtnosti ³³. Stoga ne čudi podatak Kjeldsena i suradnika na 3370 ispitanika iz 12 europskih zemalja da čak 95% bolesnika s metaboličkim sindromom ima nekontroliranu arterijsku hipertenziju ^{34,35}.

Unatoč određenoj neujednačenosti definicija metaboličkog sindroma pa čak i osporavanja da on uopće postoji ³⁶, patogeneza MS i dalje je u središtu interesa istraživanja. Visceralna pretilost, kao čimbenik rizika, u posljednje je vrijeme pod velikim povećalom. Naime, danas visceralno masno tkivo promatramo kao vrlo aktivni endokrini organ ³⁷ i pokretač cjelokupnog metaboličkog poremećaja.

Stoga je pretilost, naročito visceralnog tipa, bitan čimbenik rizika oboljevanja i smrti od bolesti srca i krvnih žila te je od važnih javnozdravstvenih problema današnjice. No ne treba zanemariti činjenicu da se radi o čimbeniku rizika na koji se, za razliku od dobi, spola i nasljeđa, može utjecati. Nažalost, u zemljama zapadne civilizacije pretilost dostiže razmjere prave pandemije. Procjenjuje se kako će do 2025. godine u svijetu biti ukupno 2 milijarde prekomjerno teških i pretilih stanovnika. Primjerice, u SAD ima 31% osoba sa indeksom tjelesne mase (ITM) većim od 30 kg/m^2 ³⁸. Pri tome su to rezultati već sada stari više od 4 godine. Prema rezultatima naše nacionalne EHUH studije, gotovo 70% ispitanika koju su imali ITM viši od 30 kg/m^2 imaju i arterijsku hipertenziju. Podstudije EHUH studije koje su rađene na populaciji djece drugog i trećeg razreda osnovne škole ukazuju kako je pretilost najveći predispozicijski faktor za razvitak arterijske hipertenzije već u toj dobi³⁹. Dakle, Hrvatska nažalost slijedi taj nepovoljan trend³¹. Skupina autora predvođena s Musić-Milanović prije dvije godine donosi alarmantne rezultate vezane uz porast prevalencije pretilosti u Hrvatskoj, a osobito u osoba ženskog spola. Tako je na ispitivanoj populaciji od 3229 ispitanika tijekom razdoblja praćenja od 5 godina godišnja stopa iznosila 10.6% za muškarce a 11.08% za žene. Autori izvještavaju kako se prehrambene navike žena mijenjaju na lošije (skrivena masti) i drže da su glavni razlog ovog negativnog trenda^{40,41}.

Problem pretilosti svakako moramo promatrati kroz prizmu socio-ekonomskih čimbenika. Naime, manjak tjelesne aktivnosti, način prehrane, posebno prekomjernim unosom kuhinjske soli⁴², stupanj obrazovanja i prihodi bolesnika utječu na pojavnost arterijske hipertenzije³¹. Važnu ulogu ima i stres, što opet ima za posljedicu, porast tjelesne mase.

2.2. Visceralna pretilost i metabolički sindrom

Prekomjerno konzumiranje hrane i ne pridržavanje zdravog načina prehrane najčešće vode k debljini uz razvoj šećerne bolesti, dislipidemije i/ili arterijske hipertenzije. Istraživanja su pokazala kako je tjelesni raspored masnog tkiva izrazito važan. Prije svega postoji određena razlika između (fiziološkog) nakupljanja masnog tkiva u žena (bokovi) i muškaraca (trbuh). Upravo trbušna pretilost, odnosno višak visceralnog masnog tkiva, povezana je sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Štoviše, žene najčešće imaju veći udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi no muškarci. Gledajući općenito fiziološki udio masnog tkiva u osoba ženskog spola jednak je udjelu masti u pretilog muškarca. Žene su u generativnom razdoblju „zaštićenije“ od kardiovaskularnih bolesti pa se nameće pitanje – je li ta razlika osim hormonskog utjecaja vezana uz lokaciju nakupljanja tkiva – bokovi umjesto trbuha?!

Prvi znanstvenik koji je koncem petog desetljeća prošlog stoljeća opisao koncept visokorizične pretilosti, a vezane uz raspodjelu masnog tkiva, bio je Vague ⁴³. Koncept analize pretilosti te mjesta nakupljanja masnog tkiva otišao je toliko daleko da je nakon poznatog i klinički često korištenog, a danas gotovo napuštenog, omjera struk/kuk te opsega struka (kojeg najčešće rabimo), danas moguće, na osnovi kompjuterizirane tomografije (CT) odrediti raspored tjelesne masti te razlučiti radi li se o supkutanoj ili visceralnoj masti ⁴⁴. Štoviše, neki manje precizni uređaji, ali razvijeni za široku svakodnevnu uporabu u slobodnoj su prodaji. Naravno, njihova točnost mjerenja daleko je od točnosti potrebne za znanstvena istraživanja no i oni daju općenitu informaciju koja može služiti kao orijentir ili motivator u kliničkom radu. Upravo visceralno masno tkivo, koje se danas može dobro kvantificirati, potiče metabolički poremećaj u pretilih bolesnika. I suprotno, smanjenjem visceralnog masnog tkiva dolazi do ispravljanja metaboličkog poremećaja (dislipidemije, inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije). To je zamijećeno već prije tri desetljeća - mršavljenjem dolazi do sniženja arterijskog tlaka, pa je primjerice taj učinak veći što su početne vrijednosti

arterijskog tlaka više ⁴⁵. U posljednja dva desetljeća razvija se koncept visceralnog masnog tkiva kao izrazito aktivnog endokrinog organa koji sintetizirajući različite peptide i hormone utječe na funkciju okolnih, udaljenih organa ali i na samo masno tkivo. Citokine i hormone koje luči masno tkivo nazivamo *adipokinima* ili *adipocitokinima* (prema: Grčki *adipo-*, mast; *cytos-*, stanica; i *-kinos*, pokret). U tu skupinu spadaju: *leptin*, *adiponektin*, *rezistin*, *interleukin-6*, *aktivator inhibitor plazminogena (PAI-1)*, *čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α)* ali i mnogi drugi koji neće izravno biti predmet rasprave u ovoj doktorskoj disertaciji ^{46, 47}.

Visceralna pretilost može poticati inzulinsku rezistenciju i putem pojačanog odljeva slobodnih odnosno mobilizacije masnih kiselina iz adipocita u portalni venski krvotok. Slobodne masne kiseline kao proizvodi pojačane lipolize dopijevaju portalnom krvlju u jetru, gdje se pak u sklopu povišene otpornosti na učinke inzulina odvija pojačana biosinteza triglicerida koji nastaju upravo iz tih slobodnih masnih kiselina (tzv. portalna hipoteza). Naime, u normalnim okolnostima, postprandijalni porast inzulina obuzdava lipolizu, ali adipociti visceralnog masnog tkiva pokazuju povećanu inzulinsku rezistenciju u odnosu na „obične“ potkožne adipocite. Pojava velike količine slobodnih masnih kiselina iz adipocita potiče jetreni porast inzulinske rezistencije, pojačanu proizvodnju jetrene glukoze i hiperinzulinemiju. Hipertrigliceridemija pak potiče pojačano stvaranje VLDL-kolesterola kojemu su trigliceridi glavni sastojak a on se u krvotoku pretvara u LDL-kolesterol, jer se hidrolizom triglicerida oni uklanjaju. Relativno visok udio triglicerida rezultira nastankom LDL-čestica koje su manje i gušće nego LDL-čestice u osoba koje nemaju visceralni oblik pretilosti i metabolički sindrom. Nadalje, protein prijenosnik estera kolesterola (CETP) razmjenjuje kolesterol iz HDL čestica za trigliceride iz VLDL-a i LDL-a. Visoki sadržaj triglicerida iz VLDL-kolesterola potiče pojačanu razmjenu kolesterola putem CETP i rezultira nastankom HDL-čestica bogatih trigliceridima. Baš kao i LDL-čestice i ove su

HDL-čestice podložnije lipolizi, jer se takve male, guste čestice brže kataboliziraju. Konačan rezultat je sniženje HDL-kolesterola u serumu ⁴⁸.

Upalni citokini imaju također važnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije. Već spomenuta centralna ili visceralna pretilost stanje je trajne upalne aktivnosti niskog stupnja i važna je za razvitak endotelne disfunkcije i progresiju arterijske hipertenzije. Visceralno masno tkivo i makrofagi izvor su TNF-alfa koji stimulira interleukin-6 koji je pak glavni regulator u stvaranju reaktanata akutne faze kao što su CRP, fibrinogen i PAI 1. Izrazito je važna povezanost inzulinske rezistencije s endotelnom disfunkcijom kojom počinje proces ateroskleroze. Endotelne stanice luče vazokonstriksijske i vazodilacijske čimbenike, inhibitore i aktivatore rasta koji reguliraju migraciju i rast, odnosno proliferaciju glatkih mišićnih stanica kao i procese koagulacije i fibrinolize što sve utječe na proces ateroskleroze odnosno aterotromboze. Pojačano izlučivanje slobodnih masnih kiselina iz adipocita visceralnog masnog tkiva oštećuje i funkciju beta-stanica gušterače jer dolazi do kratkoročne stimulacije lučenja inzulina, nakon čega dugoročno slijedi oštećenje beta-stanica i posljedično smanjena sposobnost lučenja inzulina. Sve to upravo dovodi do najbitnijih metaboličkih poremećaja koji su u podlozi dijabetesa tipa 2. U stanju inzulinske rezistencije pojačana lipoliza u masnom tkivu dovodi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina i njihovih negativnih učinaka u tkivima osjetljivim na inzulin, osobito u mišićima i jetri.

Važno je ponovno napomenuti da adipociti visceralnog masnog tkiva mogu sintetizirati i sve komponente renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava o čemu će u nastavku biti više riječi.

2.3. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) je sistemski cirkulirajući hormonski sustav koji regulira promet tekućina i elektrolita što je njegova fiziološka uloga, ali kao što je već navedeno, sudjeluje i u patofiziološkim promjenama koje za posljedicu imaju kardiovaskularne i bubrežne bolesti.

Posljednjih godina se daje, osim cirkulacijskog, sve veće značenje RAAS-u kao parakrino/autokrinom sustavu na razini tkiva. Tkivni, lokalni RAAS, je neovisan o komponentama RAAS-a u sistemskoj cirkulaciji⁴⁹⁻⁵¹. Istraživanjima je pokazana važnost tkivnog RAAS-a u mozgu, srcu, bubrezima, perifernim krvnim žilama^{3, 52, 53}, fibroblastima, makrofazima, reproduktivnim organima, te u retini i cilijarnom tijelu oka.

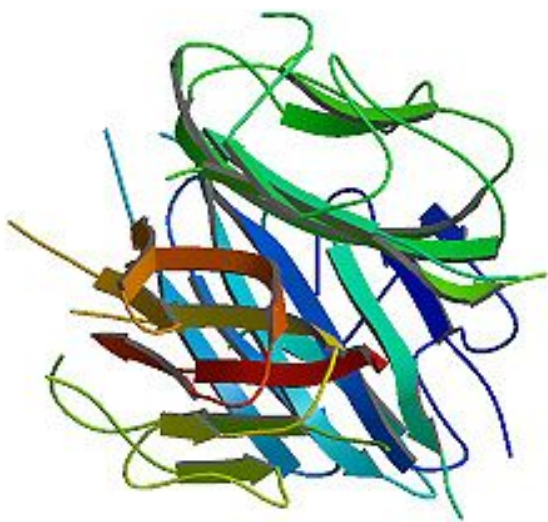
Angiotenzin II se stvara lokalno u tkivu i u njemu se veže na receptore za angiotenzin II membrana stanica u kojima se stvara (autokrino djelovanje), ili na receptore susjednih stanica (parakrino djelovanje). Već više od petnaest godina govori se o postojanju intracelularnog – intrakrinog RAAS-a, čije se komponente ne trebaju izlučivati u izvanstanični sustav da bi započele biološko djelovanje⁵⁴⁻⁵⁶.

Glavni efektor podraženog RAAS je aldosteron o kojem će biti riječi malo kasnije.

Prije toga osvrnuo bih se na dva vrlo bitna adipokina – adiponektin i leptin te njihove učinke u patogenezi metaboličkog sindroma.

2.4. Adiponektin

Spoznaje o masnom tkivu iz temelja su se izmjenile tijekom proteklog desetljeća⁵⁷. Stanice masnog tkiva, između ostaloga, sintetiziraju i luče kolagenu nalik polipeptid dugačak 244 parova baza. Taj polipeptid, produkt gena *apM1*, znamo pod nazivom adiponektin⁵⁸. Prvi ga je izolirao i opisao Lodish 1995. godine. Grupa autora sa Sveučilišta iz Osake, Japan, izolirali su po prvi puta produkt *apM1* gena i dali mu naziv adiponektin. Adiponektin pripada porodici kolektina a u ljudskom serumu pronalazimo ga u tri puta višim koncentracijama od većine hormona. Osobe ženskog spola fiziološki imaju više vrijednosti serumskog adiponektina. U krvi ga možemo naći u tri oblika: trimer niske molekulske mase, heksamer srednje molekulske mase, kompleks visoke molekulske mase (HMW). Njegov trodimenzionalni oblik prikazuje Slika 1.



Slika 1. Trodimenzionalni računalski model molekule adiponektina

(preuzeto s <http://en.wikipedia.org/wiki/Adiponectin> 17.08.2012.)

Adiponektin svoje djelovanje postiže putem receptora za adiponektin (AdipoR1 i R2) koji su široko rasprostranjeni u organizmu. Djelovanjem na adipoR1 receptore adiponektin dovodi do pojačane oksidacije masnih kiselina u mišićima te smanjenja količine triglicerida u mišićnim stanicama. Vezanjem na adipoR2 receptore u jetri adiponektin izaziva smanjeno stvaranje glukoze, pojačanu oksidaciju masnih kiselina, smanjeno taloženje triglicerida te pojačano stvaranje HDL čestica a time i HDL-kolesterola.

Postoji uska povezanost serumskih vrijednosti adiponektina sa količinom masnog tkiva u organizmu ⁵⁹. Tako se prati negativni odnos između razine adiponektina u serumu i visceralnog masnog tkiva (izraženiji je nego li sa potkožnim masnim tkivom). Čini se da napredovanjem visceralne pretilosti adipociti visceralnog masnog tkiva ispunjeni trigliceridima luče sve manje adiponektina. Razlog toga nije još potpuno razjašnjen a eksperimentalni modeli ukazuju kako je moguće da se radi o nekom od adipokina koji suprimiraju lučenje adiponektina. Sumnja je bačena na TNF-alfa, citokin kojeg također luče adipociti a za kojega je dokazano da je snažan inhibitor promotorske aktivnosti adiponektina ⁶⁰. Povišene vrijednosti adiponektina nalaze se i u osoba s tipom 1 dijabetesa te u bolesnika na terapiji agonistima PPR-gama. Snižene vrijednosti nalazimo u osoba muškog spola, pretilih osoba, u osoba s tipom 2 šećerne bolesti s inzulinskom rezistencijom, u bolesnika s metaboličkim sindromom ⁶¹ u stanjima s povišenim serumskim aldosteronom, u lipodistrofiji i u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ⁶².

Postoje eksperimentalni dokazi o interakciji aldosterona i adiponektina. Tako Guo i suradnici izvještavaju da se u dijabetičkog *db/db* miša inhibicijom vezanja aldosterona na mineralokortikoidne receptore stanica masnog tkiva mogu modulirati promjene vezane uz povišenu tjelesnu masu i ekspresiju adiponektina ⁶³. Adipociti imaju receptor za adiponektin (AdipoR1) ⁶⁴, mineralokortikoidni receptor i receptor za angiotenzin II što također ukazuje na moguću interakciju RAAS i adiponektina u adipocitima. Receptori za adiponektin (AdipoR1 i AdipoR2) pronađeni su na stanicama korteksa nadbubrežne žlijezde i adenoma koji

proizvode i luče aldosteron ⁶⁵. Isto tako ostaje otvoreno pitanje da li blokada aldosterona lijekovima dovodi do porasta razine adiponektina i njegovog daljnjeg blagotvornog učinka.

Adiponektin kao protupalni adipokin ublažava endotelni upalni odgovor supresijom proliferacije glatkih mišićnih stanica ali i smanjuje inzulinsku rezistenciju.

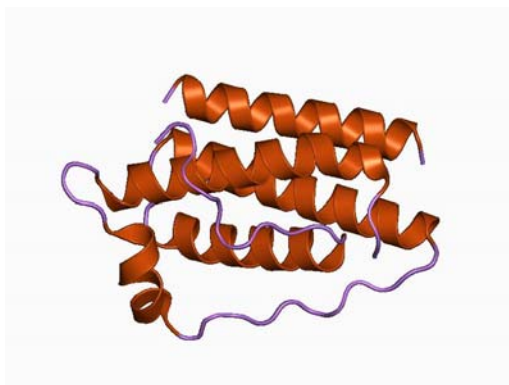
S obzirom na sve navedeno razvidna je potencijalna opasnost hipoadiponektemije koja se uočava u bolesnika s metaboličkim sindromom jer se pokazala kao neovisni čimbenik rizika za nastanak arterijske hipertenzije neovisno o prisutnosti dijabetesa i inzulinske rezistencije ⁶⁶, ali isto tako treba reći da je ona povezana sa svim komponentama metaboličkog sindroma ⁶⁷. Kim i suradnici donose rezultate metaanalize na 8220 hipertoničara i zaključuju da se za svako povišenje serumskog adiponektina za 1 ug/ml rizik od arterijske hipertenzije smanjuje za 6% ⁶⁸. Štoviše, nekoliko je velikih longitudinalnih prospektivnih kliničkih pokusa ukazalo na moguću povezanost hipoadiponektinemije i povišenog kardiovaskularnog rizika. Jedna od njih je „Rancho Bernardo“ istraživanje kojim se pratilo 20 godina nešto više od 1500 stanovnika jednog grada u Kaliforniji, SAD, starih 50-90 godina. Iz rezultata praćenja razabire se značajna razlika u kardiovaskularnoj smrtnosti između osoba sa nižim vrijednostima adiponektina u odnosu na osobe sa višim vrijednostima. Autori zaključuju da su tijekom 20-godišnjeg praćenja više vrijednosti adiponektina povezane sa manjim rizikom od razvitka ne-smrtonosnog infarkta miokarda što indirektno još jednom podcrtava moguću ulogu hipoadiponektinemije u kardiovaskularnim zbivanjima ⁶⁹. Kada govorimo o adiponektinu svakako treba spomenuti i „paradoks adiponektina“. S obzirom na sve do sada izneseno moglo bi se protumačiti kako adiponektin ima protektivan učinak protiv kardiovaskularnih bolesti. No studije su pokazale kako u bolesnika sa srčanim zatajivanjem, koronarnom srčanom bolesti ili onih sa kroničnim bubrežnim zatajenjem visoke vrijednosti adiponektina predskazuju visok a ne nizak mortalitet ⁷⁰. U starijih visoke vrijednosti adiponektina su prediktor prvog kardiovaskularnog događaja ali i nižeg rizika za nastanak šećerne bolesti ⁷¹. Koja su moguća objašnjenja za ove paradoksnе opservacije vezane uz

adiponektin? Jedna od njih navodi kako je u bolesnika s bubrežnim zatajenjem poremećena eliminacija adiponektina pa zbog toga povišene vrijednosti ali i povišen sveukupni i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Drugo objašnjenje vezuje se uz moguću rezistenciju perifernih tkiva na adiponektin. Treća teorija navodi kako subklinička vaskularna bolest i ishemija dovodi do kompenzatornog porasta adiponektina. Možda u takvim stanjima poboljšana inzulinska osjetljivost i povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina potaknuta, visokom koncentracijom adiponektina, protu uteg je metaboličkom i vaskularnom stresu ⁷². Ipak na koncu čini se kako je adiponektin „dobar momak“ i kako je njegova uloga zaštitnička a povišene vrijednosti u kroničnim stanjima, čini se, sekundarna su pojava.

Razina adiponektina u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem je dva do tri puta viša no u osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom. Unatoč adiponektinskim antidijabetičnim, protu-upalnim i anti-aterogenim učincima bolesnici s KBB imaju inzulinsku rezistenciju, sistemnu upalu i ubrzanu aterogenezu. Martinez i suradnici našli su kako uremija rezultira pojačanom regulacijom receptora AdipoR1 ali isto tako i adiponektinskom rezistencijom na post recerptorskoj razini ⁷³.

2.5. Leptin

Leptin je 16 kDa velik peptidni hormon (167 aminokiselina), produkt Ob gena koji poglavito nastaje u adipocitima. Njegovo ime vuče korjen iz grčke riječi „leptos“, što znači mršav. Prvi ga spominje Friedman 1994. godine⁷⁴. Leptin većinom luče stanice masnog tkiva, a isprva se mislilo kako je efektorsko mjesto samo u hipotalamusu (ventromedijalna jezgra)⁷⁵. Danas se zna da leptin djeluje putem svojih receptora koji su rasprostranjeni po čitavom tijelu i tako postiže svoje pleiotropne učinke (neuroendokrina funkcija, imune funkcije, energetska homeostaza). Leptin smanjuje apetit i povisuje potrošnju energije⁷⁶.



Slika 2. Trodimenzionalni računalni model molekule leptina.

(Preuzeto s www.wikipedia.com/leptin 17.08.2012.)

Trodimenzionalna struktura molekule leptina prikazana je na slici 2. Eksperimentalno se dokazao njegov utjecaj na stanice hematopoeze, jetre, gušterače, te hondrocite s utjecajem na tjelesni rast⁷⁷. Osim masnih stanica leptin luče i stanice želuca, crijeva, posteljice i testisa.

Iz gore navedenog je jasno da leptin ima širok raspon djelovanja – od uplitanja u endokrinološke procese, rasta do centralnih učinaka (npr. aktivacija simpatikusa) (Slika 3.)

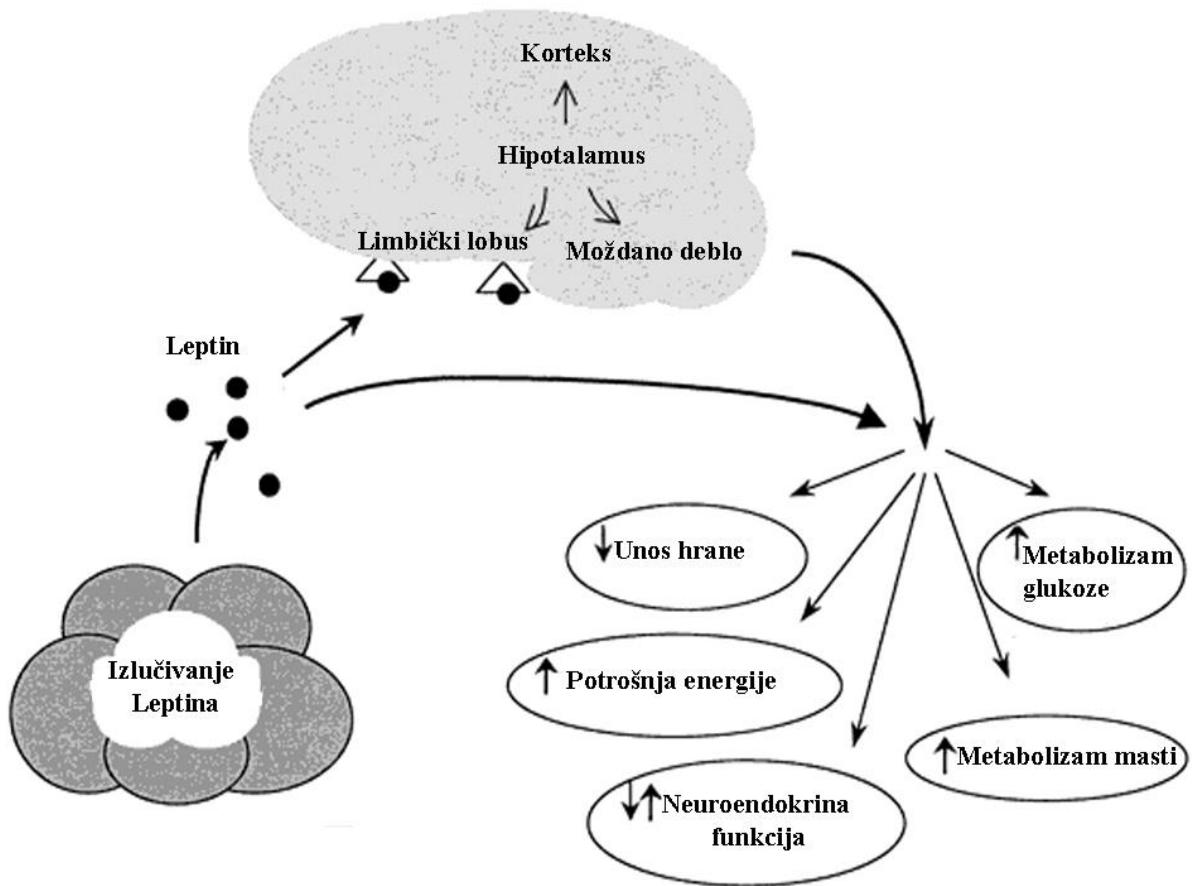
Postoji nekoliko izo-oblika leptinskih receptora – glavnu razliku čini duljina njegovih unutarstaničnih domena. Tako preko receptora dulje domene (označenim kao OB-Rb/OB-

RL) leptin postiže centralne učinke, dok preko kraćeg oblika (označenim kao OB-Ra, c, d i e (OB-RS)) postiže učinke u perifernim tkivima.

Leptinska mRNA i izlučivanje leptina iz adipocita značajno se snižava tijekom gladovanja ⁷⁸. Taj je proces pod utjecajem inzulina, glukokortikoida i *TNF*-alfa (koji je također produkt adipocita) ⁷⁹. Ovo ukazuje da leptin signalizira mozgu kolika je zaliha masnog tkiva. U pretilih je osoba serumski leptin uglavnom povišen (proporcionalno masi masnog tkiva). Hipoteza “leptinske rezistencije”, slična inzulinskoj rezistenciji, objašnjava visoke koncentracije leptina u pretilih. U leptinskoj se rezistenciji gubi učinak na osjet gladi ali ostaje utjecaj na bubreg, tj. utjecaj na retenciju soli. Koncentracija leptina u serumu je povišena u osoba s metaboličkim sindromom, neovisno čak o tomu da li je osoba pretila. To pokazuju rezultati korejske studije Yuna i suradnika. U njihovom radu leptin se čak spominje kao mogući surogatni biljeg uspješnog liječenja bolesnika s metaboličkim sindromom ⁸⁰. Leptin utječe na ekspresiju neuropeptida Y (NPY) koji je snažni stimulator unosa hrane, inhibitor termogeneze putem smeđeg masnog tkiva, te koji povisuje koncentraciju inzulina u plazmi. Leptin suprimira otpuštanje neuropeptida Y iz hipotalamusa što dovodi do smanjenja unosa hrane, pojačava termogenezu i smanjuje masu masnog tkiva ⁸¹. Na sekreciju leptina utječu čimbenici okoline poput povišene tjelesne aktivnosti i dijeta bogate ugljikohidratima ⁸².

Bolesnici s urođenim nedostatkom leptina te modeli takvih eksperimentalnih životinja imaju pretilost od rođenja i niz endokrinoloških abnormalnosti.

Niske razine leptina uzrokovane npr. nedostatkom ili destrukcijom masnoga tkiva povezane su sa abnormalnostima kao što su hipertrigliceridemija i inzulinska rezistencija.



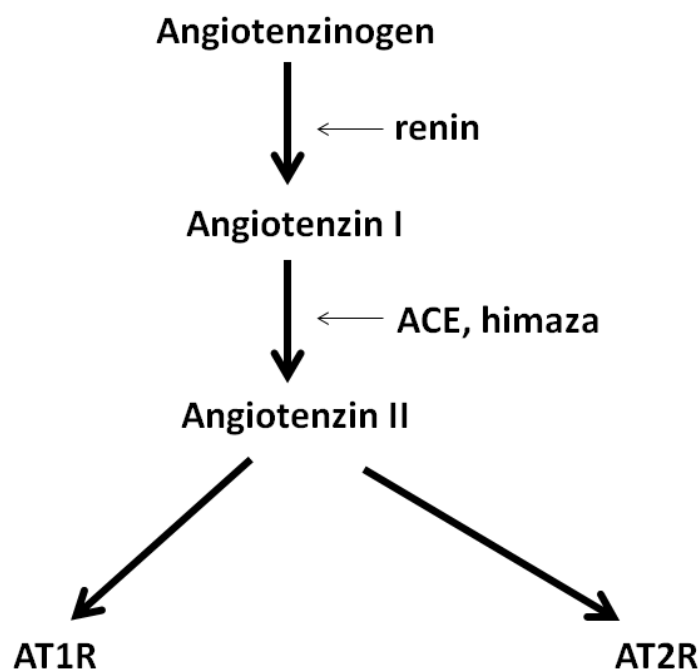
Slika 3. Shematski prikaz djelovanja leptina

(preuzeto i izmjenjeno prema Ann Intern Med 1999; 130(8):672)

2.6. Aldosteron

Aldosteron je hormon kojeg primarno luče stanice zone glomeruloze kore nadbubrežne žlijezde. Unatrag petnaestak godina o aldosteronu se raspravlja kao glavnom efektoru patološki podražene osovine RAAS u osoba s metaboličkim sindromom. Aldosteron je najvažniji mineralokortikoid a glavna mu je uloga održavanje volumena izvanstanične tekućine čuvanjem tjelesnog natrija. Jukstaglomerularne stanice bubrega reagiraju na smanjeni volumen cirkulirajuće tekućine lučenjem renina u periferni krvotok. Renin djeluje na angiotenzinogen (α 2-globulin podrijetlom iz jetre) pri čemu nastaje dekapeptid angiotenzin I. (Slika 4.). Djelovanjem enzima za pretvorbu (angiotenzin-konvertaza) plućnog podrijetla, angiotenzin I se cijepa u oktapeptid angiotenzin II.

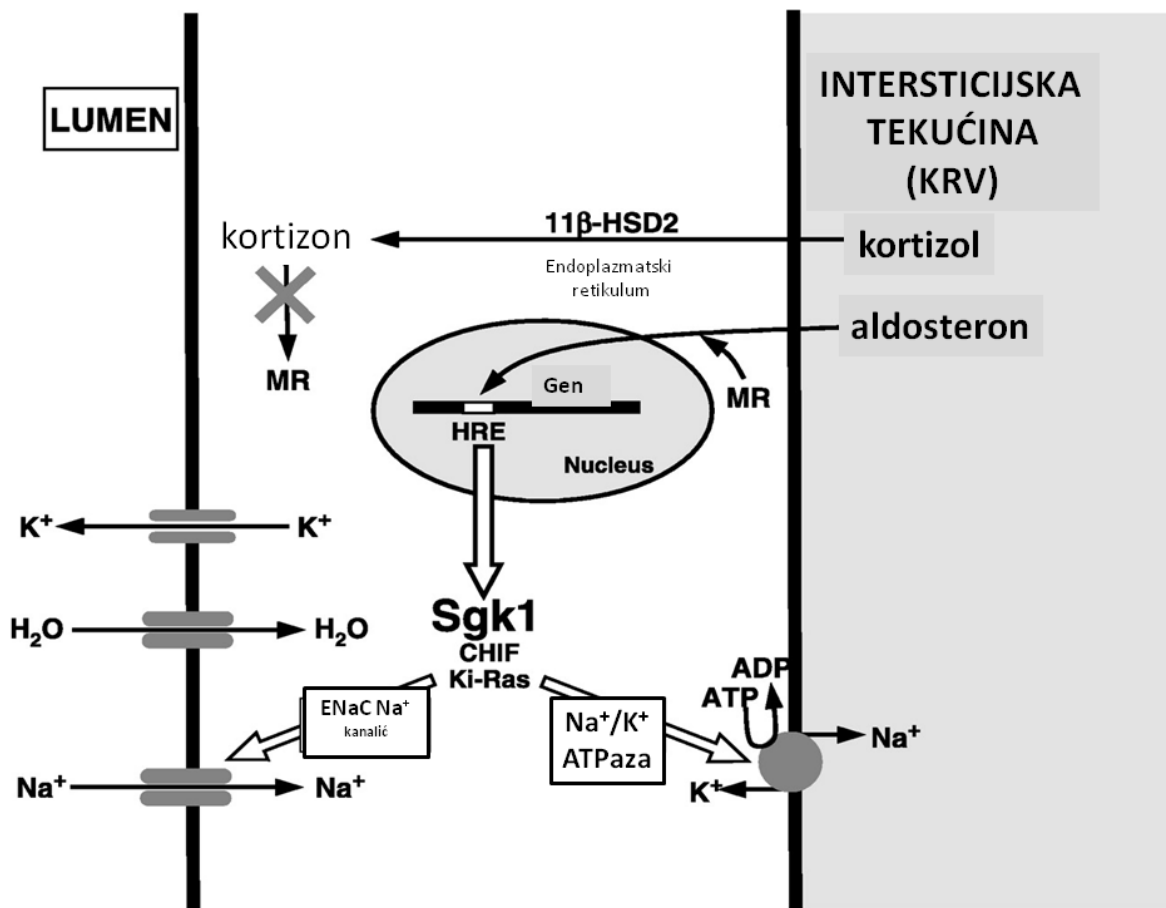
Sustav renin – angiotenzin (klasična spoznaja)



Slika 4. Hodogram nastanka Angiotenzina II.

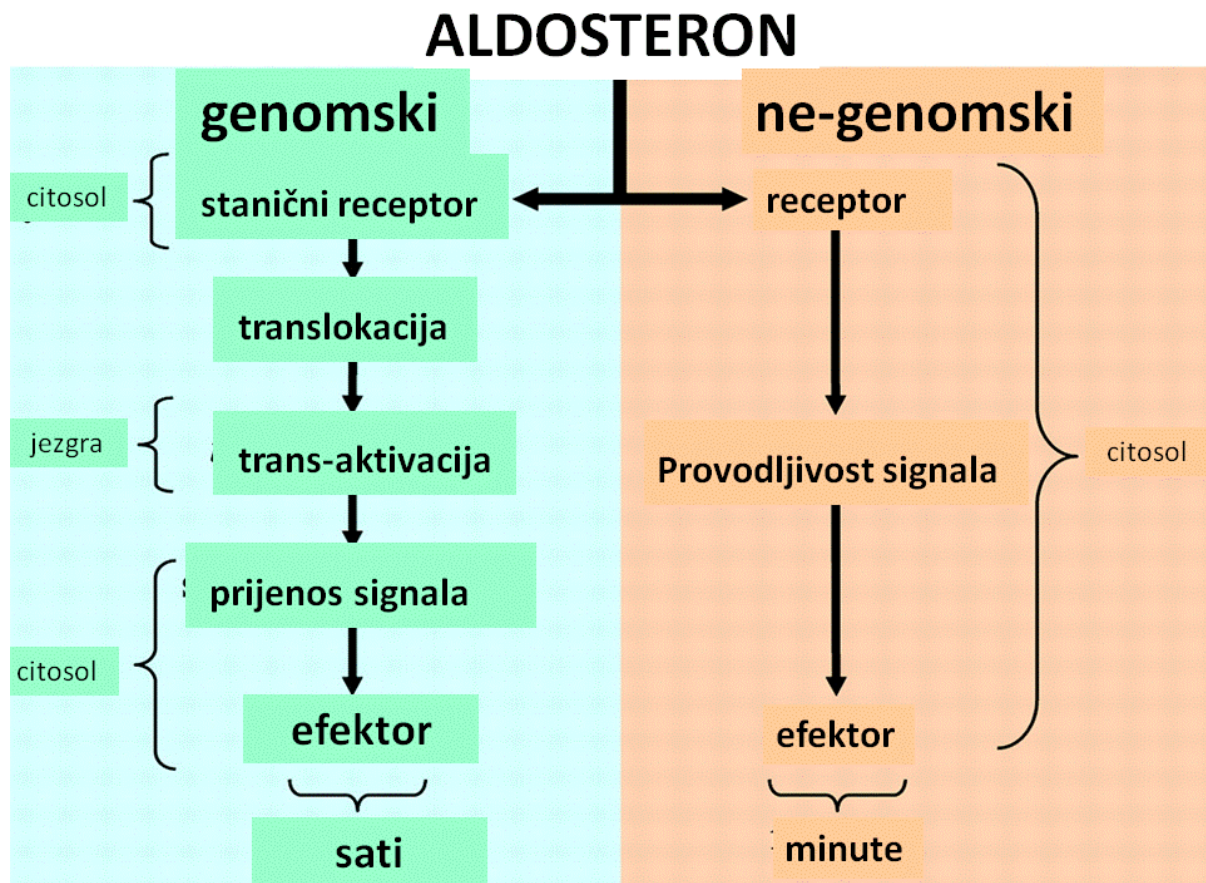
ACE – angiotenzin konvertaza; AT1R- angiotenzinski receptor 1; AT2R- angiotenzinski receptor 2;

Taj se snažan vazokonstriktor veže na adrenalne membranske receptore zone glomeruloze nakon čega kao drugi glasnici nastaju kalcij i produkti fosfatidil-inozitola. Protein-kinaza C premješta se u plazmatsku membranu i aktivira. Zatim se pospješuju dezmolani i 18-metil-kortikosteroid-oksidazni stadiji u sintezi aldosterona. Aldosteron se veže s mineralokortikoidnim receptorom u ciljnim stanicama, a taj kompleks uzrokuje promjene u transkripciji. U tom mehanizmu bubreg je glavno mjesto mineralokortikoidnog djelovanja. Aldosteron u stanicama sabirnih te završnih dijelova distalnih zavijenih kanalića bubrega potiče aktivnu reapsorbciju natrija iz tubularne tekućine a izlučivanje kalija iz tubularnih stanica u tubularnu tekućinu⁸³ (Slika 5.).



Slika 5. (preuzeto i prilagođeno iz Connell J. J Endocrinol 2005).

Naglasak se danas više ne stavlja na tzv. „genomske“ učinke aldosterona koji uključuju aktivaciju jezgrinih receptora te transkripciju gena, već na „ne-genomske“ učinke koji su brži, koji uključuju različite kinaze i fosforilaze a za rezultat imaju povišen oksidacijski stres u stanici, upalu, fibrozu, interferiranje sa unutarstaničnim signaliziranjem, te utjecaj na funkciju endotela (Slika 6.).



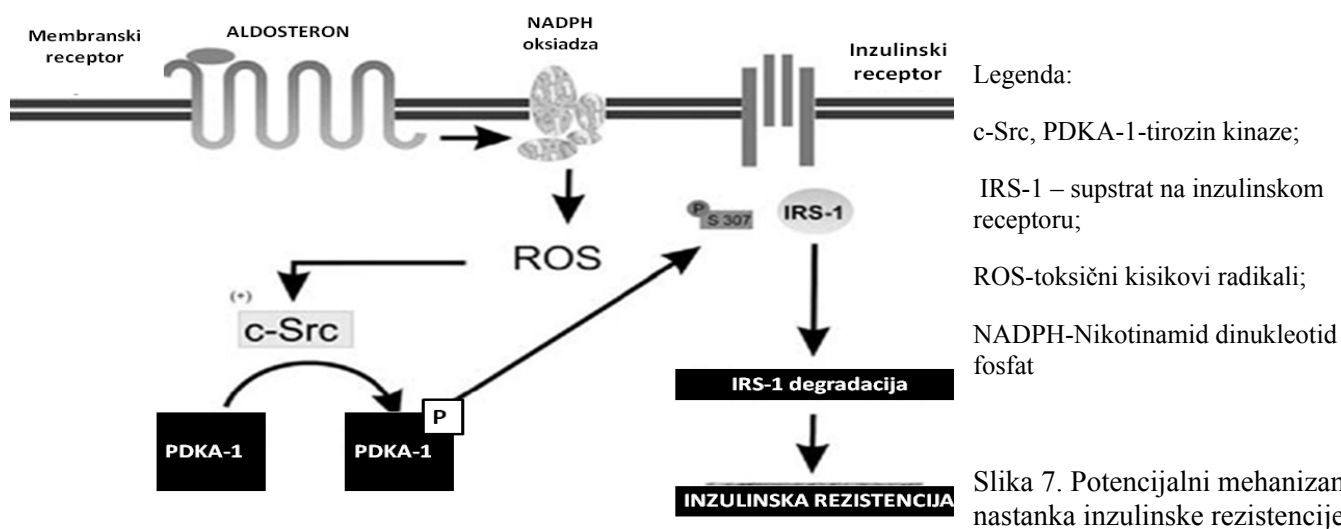
Slika 6. Genomski i ne-genomski učinci aldosterona

Svi ti učinci izrazito su naglašeni u okruženju visokog unosa kuhinjske soli hranom (što je slučaj kod prekomjerno teških osoba i pretilih, u svijetu ali nažalost sve više i kod nas u Hrvatskoj). Taj učinak rezultira oštećenjem ciljnih organa: srca, bubrega, gušterače, ali i mozga te krvotvornih stanica (makrofazi) ^{12, 84, 85}.

U bubregu aldosteron potiče upalu, fibrozu, proliferaciju mezangijskih stanica te oštećenje podocita uz nastanak proteinurije ^{86, 87}. Farmakološkom blokadom učinka aldosterona u

bubregu dolazi do regresije proteinurije ⁸⁸, a pospješuje preživljenje nakon kardiovaskularnog incidenta. Navedeno su dokazale velike studije poput RALES ⁸⁹ i EPHEBUS ⁹⁰. Sukladno eksperimentalnim podacima moguće je da aldosteron stimulira aktivator inhibitora plazminogena, transformirajući čimbenik rasta beta 1 i toksične radikale kisika (ROS) ⁹¹. U srcu djeluje izrazito aritmogeno jer potiče upalu i fibrozu s posljedičnim stvaranjem okruženja koje je pogodno za nastanak aritmija i smetnja provođenja a farmakološkom blokadom taj se učinak atenuira ⁹². Zbirno, serumski aldosteron pridonosi nastanku metaboličkog sindroma mehanizmima koji uključuju inzulinsku rezistenciju, oksidacijski stres, zadržavanje natrija i soli i volumno preopterećenje, pojačanom aktivnošću simpatikusa, povišenim razinama slobodnih masnih kiselina, upalnim citokinima ali i adipokinima ^{93,94}.

U gušterači, mišićima i jetri, aldosteron putem mineralokortikoidnih receptora (MR) utječe na NADPH s posljedičnim stvaranjem toksičnih radikala kisika (ROS). Sve to perpetuira kaskadu fosforilaza i kinaza koje fosforiliraju unutarstanični dio inzulinskog receptora čineći ga pritom insuficijentnim. To je jedan od potencijalnih mehanizama kako aldosteron potencira stanje inzulinske rezistencije (Slika 7.).



U gušterači pak potiču upalu i fibrozu što rezultira disfunkcijom tog organa. Periferno interferiraju sa GLUT 2 i GLUT 4 kanalima u jetri i mišićima koji sudjeluju pri unosu glukoze u stanicu te moduliraju sekreciju inzulina. Sve navedeno potiče hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju.

Drugi predloženi mehanizam inzulinske rezistencije u osoba s metaboličkim sindromom jest mehanizam u kojem glavnu ulogu igra adipokin TNF-alfa. Njegovo je izlučivanje iz adipocita povećano u osoba s metaboličkim sindromom. TNF-alfa interferira sa inzulinskim signalnim putem i uzrokuje inzulinsku rezistenciju. TNF-alfa također suprimira adiponektin, adipocitokin koji pospješuje provodljivost inzulinskog signalnog puta i tako smanjuje inzulinsku rezistenciju. Navedeni disbalans adipocitokina vodi k inzulinskoj rezistenciji. Podloga svemu je diferencijacija adipocita koji pod utjecajem angiotenzina II počinju lučiti navedene adipokine u različitom omjeru. Sam angiotenzin II može pospješiti inzulinsku rezistenciju stvarajući milje oksidativnog stresa jer je Ang II potentni aktivator ROS. Hiperinzulinemija u sklopu inzulinske rezistencije potiče tkivni RAAS te daljnju sintezu Ang II i aldosterona. Inzulin i IGF-1 imaju učinak na stanični rast te povezano s time hiperplaziju fibroblasta, glatkih mišićnih stanica^{95, 96}. Sve navedeno ide u prilog fibrozi ciljnog organa, hipertrofiji, zadebljanju intime-medije, rastu i destabilizaciji aterosklerotskog plaka, klinički razvitku velikog kardiovaskularnog događaja.

Dosadašnje spoznaje o aldosteronu navele su nas da postavimo pitanja izložena u hipotezi i specifičnim ciljevima ove disertacije.

3. HIPOTEZA I CILJEVI RADA

- Prevalencija metaboličkog sindroma je u kontinentalnom ruralnom dijelu Hrvatske veća nego u drugim europskim regijama.
- U osoba s metaboličkim sindromom vrijednosti serumskog aldosterona su više nego u općoj populaciji, te su u tih bolesnika povezane s drugim metaboličkim poremećajima i subkliničkim oštećenjima ciljnih organa.

CILJEVI RADA

- OPĆI CILJ:
- Odrediti prevalenciju metaboličkog sindroma u ruralnoj kontinentalnoj populaciji Hrvatske.
- Utvrditi postoji li razlika u vrijednosti aldosterona između osoba s metaboličkim sindromom i osoba bez metaboličkog sindroma.
- Odrediti povezanost aldosterona s čimbenicima rizika u osoba s metaboličkim sindromom.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Prevalencija metaboličkog sindroma odrediti će se u općoj ruralnoj populaciji kontinentalnog područja Hrvatske, te ovisno o spolu.
2. Vrijednosti serumskog aldosterona odrediti će se u bolesnika s metaboličkim sindromom definiranog sukladno NCEP/ATP III i usporediti s vrijednostima u općoj populaciji.
3. U bolesnika s metaboličkim sindromom analizirati će se povezanost i učinak plazmatskog aldosterona na:
 - a) vrijednosti sastavnica metaboličkog sindroma (opseg struka, glukoza u krvi, HDL kolesterol, trigliceridi, arterijski tlak)
 - b) ostale čimbenike kardiovaskularnog rizika (ukupni serumski kolesterol, LDL kolesterol, glomerulska filtracija, srčana frekvencija)
 - c) vrijednosti leptina i adiponektina te inzulinsku rezistenciju
 - d) subkliničko oštećenje ciljnih organa procijenjeno albuminurijom

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

U ovo istraživanje uključene su osobe odrasle dobi seoske populacije kontinentalnog dijela Hrvatske iz velike kohorte istraživanja „Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, etiologija i patofiziologija“. Ispitanici su regrutirani iz skupine „ostali“ koju prema staroj WHO i novoj „Bračkoj klasifikaciji“ čine stanovnici endemskih sela bez endemske nefropatije u čijim kućanstvima nije nikada bilo oboljelih članova od endemske nefropatije, te stanovnici ne-endemskih kontrolnih sela u kojima bolest nije nađena ⁹⁷.

Po upućenom pozivu svim stanovnicima sela toga dijela Hrvatske izvršen je pregled na principu „od vrata do vrata“ uz stopu sudjelovanja od 60,8% do 88,7%.

Kriterij uključivanja bio je sljedeći: dob starija od 18 godina, za skupinu osoba s metaboličkim sindromom tri ili više čimbenika rizika koji čine definiciju sukladno NCEP/ATP III. Isključujući kriteriji bili su: trudnoća, dojenje, terminalni i nepokretni bolesnici, osobe s amputiranim ekstremitetima, mentalno bolesne ili dementne osobe. Osobe s dijagnozom arterijske hipertenzije i koje su aktivno uzimale terapiju uključene su u istraživanje (za analizu prevalencije metaboličkog sindroma u cjelokupnoj populaciji) ali su kasnije tijekom analize (drugi dio analize vezan uz utjecaj aldosterona u metaboličkom sindromu) isključeni oni ispitanici koji su liječeni ACE inhibitorom, blokatorom angiotenzinskih receptora, beta blokatorom i diuretikom radi moguće interferencije s RAAS i utjecaja na elektrolite.

Sveukupno je u inicijalnu obradu uključeno 1118 ispitanika (hodogram-slika 8), (muškarci N=713; žene N=405) koji su imali sve potrebne varijable za definiranje metaboličkog sindroma sukladno definiciji. Po isključenju liječenih hipertoničara i ispitanika koji nisu imali sve relevantne parametre u daljnje analize je uključeno 208 ispitanika; 61 sa i 147 bez

metaboličkog sindroma. Navedenim ispitanicima načinjena je daljnja specifična laboratorijska obrada koja je uključivala određivanje serumskog aldosterona, adiponektina, leptina, inzulina (uz ostalu rutinsku laboratorijsku obradu).

Svi ispitanici obaviješteni su o istraživanju, ciljevima, koristi i mogućim rizicima i potpisali su informirani pristanak te suglasnost za sudjelovanjem u istraživanju. Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4.2. METODE

Nakon potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje svim ispitanicima je uzeta iscrpna anamneza i ispunjen upitnik na temelju kojeg su dobiveni podaci o prehranbenim i drugim navikama, pridruženim bolestima, a upitnik sadrži i dijelove bitne za klasifikaciju što je važno za isključivanje osoba s endemskom nefropatijom i onih koji žive u kućanstvima gdje je bilo oboljelih od endemske nefropatije. Slijedio je zatim klinički pregled, izmjerena je tjelesna visina, tjelesna masa, opseg struka i izračunat indeks tjelesne mase (ITM).

Arterijski tlak mjeran je sukladno preporukama smjernica Europskog društva za hipertenziju⁹⁸. Ispitanik je prije mjerenja arterijskog tlaka sjedio i mirovao 10 minuta u tihoj prostoriji sobne temperature 22°C. Ispitanici su zamoljeni da ne uzimaju prije mjerenja i pregleda napitke koje sadrže kofein te da se suzdržavaju od konzumacije cigareta i vježbanja 12 sati pred pregled. Arterijski tlak i srčanu frekvenciju mjerili smo uređajem Omron M6 Comfort (Omron Corporation, Kyoto, Japan). Koristili smo pritom dvije standardizirane orukvice (standardnu i veliku) tijekom dvije vizite - jednu kod kuće a drugu u ambulanti. Tijekom svake posjete arterijski je tlak mjeran u tri navrata sa pauzama od 3 minute između mjerenja. Srednja vrijednost drugog i trećeg mjerenja uzeta je u daljnje razmatranje. Konačna vrijednost arterijskog tlaka srednja je vrijednost tlaka mjenog kod kuće i mjenog u

ambulanti. Arterijska hipertenzija definirana je kao arterijski tlak $\geq 140/90$ mmHg dok su vrijednosti niže od 140/90 mmHg smatrane normotenzivnima. Indeks tjelesne mase izračunat je prema formuli : tjelesna masa [kilogrami] podijeljena sa kvadratom visine [metri]. Opseg struka je mjeran sa elastičnim metrom u tri navrata te je u daljnje razmatranje uzeta aritmetička sredina od ta tri mjerenja. Opseg struka veći od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene korišten je kao mjera pretilosti visceralnog tipa.

Ispitanici su bili na tašte prilikom uzimanja uzoraka krvi. Isto tako u analizi urina korišten je prvi jutarnji urin. Serumski kreatinin određen je na aparatu Olympus AU 2700 koristeći kontinuiranu fotometrijsku metodu s alkalnim pikratom (*Olympus*, Tokyo, Japan).

Albumin u urinu određen je uz pomoć Siemens Dade Behring BN II Nephelometer (Siemens, Germany) i korigiran je za kreatinin u urinu (ACR). Glomerularna filtracija je izračunata koristeći skraćenu MDRD jednadžbu: $eGFR = 32788 \times [\text{serumski kreatinin}]^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \times (0,742 \text{ za žene})$. U procjeni inzulinske rezistencije koristili smo HOMA indeks: $(\text{HOMA-IR} = [\text{Inzulin } (\mu\text{IU/mL})] \times [\text{glukoza}](\text{mmol/L})/22.5)^{99}$. Inzulinska rezistencija definirana je kao $\text{HOMA-IR} > 3$. Ukupni adiponektin i leptin određen je uz pomoć ELISA metode (enzyme immunoassay method)(Behring GmbH, Germany), koncentracija inzulina pomoću imunokemijske detekcije sa elektroluminiscencijom, glukoza koristeći fotometriju sa heksokinazom ili oksidazom (glukoznom oksidazom) (*Olympus System Reagent Kit na Olympus AU2700*, Tokyo, Japan).

Natriurija je određena iz spot urina prema Kawasaki formuli ^{100, 101}.

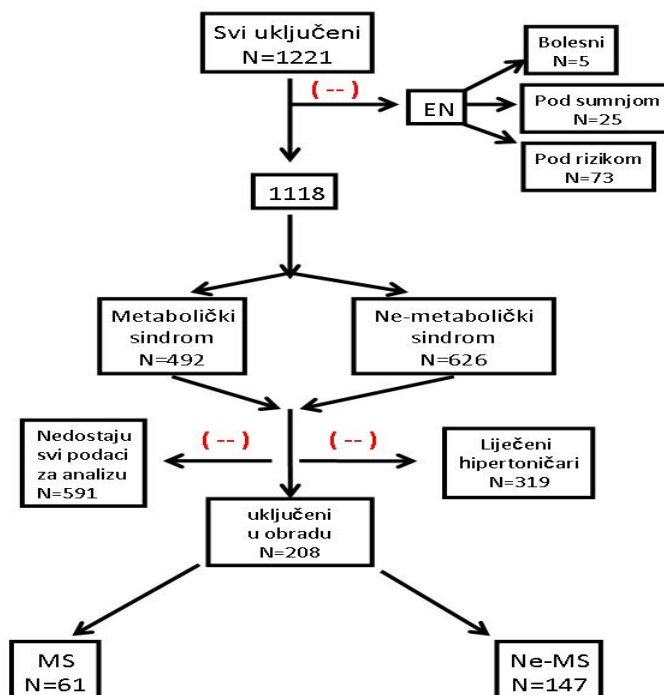
4.3. STATISTIČKE METODE

Statistička analiza je učinjena koristeći program SPSS v. 21 (IBM Corp., USA). Distribucija brojčanih varijabli testirana je D'Agostino-Pearson testom. Kategoričke varijable usporedene su hi-kvadrat testom. Varijable koje su imale normalnu distribuciju prikazane su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija. Varijable sa nepravilnom distribucijom prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (25th i 75th percentila). Korišten je Mann-Whitney U-test u usporedbi takvih varijabli. Analiza kovarijance (ANCOVA) je korištena u testu za razlike između skupina a po prilagodbi za različite faktore. Multipla regresija je korištena u analizi učinaka nekoliko nezavisnih varijabli na jednu zavisnu varijablu. Za korelacije koristili smo Pearsonov i Spearmanov test. P vrijednost < 0.05 bila je statistički značajna.

Ova doktorska disertacija dio je projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta „Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza” (108-0000000-0329; voditelj prof. dr.sc. Bojan Jelaković), te projekta „Percepcija i prevencija čimbenika rizika za aterosklerozu u Hrvatskoj“ (108-1080134-0121; voditelj akademik Željko Reiner).

5. REZULTATI

Ispitanici ovog istraživanja dio su populacije koja je uključena u znanstveno-istraživački projekt “Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza” (108-0000000-0329) voditelja projekta prof.dr.sc. Bojana Jelakovića. Uključeno je ukupno 1221 ispitanika ruralnog područja oko Slavanskog Broda. Način uključivanja objašnjen je u poglavlju 4. (Ispitanici i metode). Nakon isključenja bolesnika kojima je postavljena dijagnoza endemske nefropatije te bolesnika koji su bili “pod rizikom” i “pod sumnjom” za nastanak endemske nefropatije (EN) ostalo je 1118 ispitanika. Od navedenog broja, sukladno NCEP-ATPIII definiciji 626 je imalo metabolički sindrom a 492 ispitanika nisu imali metabolički sindrom. Po isključenju liječenih hipertoničara i ispitanika koji nisu imali sve relevantne parametre u daljnje analize je uključeno 208 ispitanika; 61 sa i 147 bez metaboličkog sindroma. Slika 8. pokazuje hodogram novačenja bolesnika za ovo ispitivnje.



Slika 8. Hodogram načina uključivanja ispitanika u istraživanje

Legenda: EN=Endemska nefropatija; MS=metabolički sindrom; Ne-MS=zdravi ispitanici bez metaboličkog sindroma; ACEi=inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB=blokatori angiotenzinskih receptora

Tablica 2. Osnovna antropometrijska obilježja svih ispitanika te razdioba po spolu

	SVI (N=1118)		Muškarci (N=713)		Žene (N=405)		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	
Dob (godine)	52,0±17,0	52 (67-78)	52,0±17,0	51 (68-78)	52,0±17,0	52 (67-78)	0,927
RRS (mmHg)	136,1±22,1	132,5 (149,5-177)	138,7±20,5	135,5 (150-177,5)	134,6±22,9	131,5 (149-177)	0,604
RRD (mmHg)	83,0±13,0	86 (95-107)	83,6±12,0	82 (91-106,5)	81,8±12,4	81,0 (89,5-103)	0,201
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	77,0±12,0	76 (85-98)	76,0±13,0	75 (84-97)	78,0±11,0	77 (86-98)	0,021
Opseg struka (cm)	95,0±14,0	95 (104-117)	98,0±11,0	98 (104-116)	94,0±15,1	93 (104-118)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	79,0±17,0	77 (88-108)	85,0±15,0	84 (94-112)	75,1±16,2	73 (84-104)	<0,001
ITM (kg/m ²)	28,2±5,9	27,6 (31,3-37,4)	27,5±4,8	27,2 (30,2-35,2)	28,6±6,5	28,0 (32,2-39,2)	0,009

Legenda: M=muškarci; Ž=žene; ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=(medijan) muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Tablica 2. pokazuje osnovna antropometrijska obilježja svih ispitanika. Razabire se visok indeks tjelesne mase (viši od 28 kg/m²) što uz srednju vrijednost opsega struka iznad 95 cm govori u prilog pretilosti visceralnog tipa. Navedeno je opaženo i u osoba muškog i ženskog spola uz napomenu kako žene imaju više vrijednosti ITM nego muškarci (p=0,009).

Nema razlika ovisno u vrijednostima arterijskog tlaka između muškaraca i žena a za očekivati je bilo da će muškarci imati veći opseg struka i veću tjelesnu masu.

Tablica 3. Osnovni laboratorijski pokazatelji svih ispitanika i ovisno o spolu

	SVI (N=1118)		Muškarci (N=713)		Žene (N=405)		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	
GUK (mmol/L)	5,5±1,5	5,2 (4,8-5,8)	5,6±1,7	5,3 (4,8-5,8)	5,4±1,3	5,2 (4,8-5,7)	0,032
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,7±1,2	5,6 (4,9-6,4)	5,6±1,2	5,6 (4,8-6,4)	5,7±1,2	5,7 (4,9-6,4)	0,286
LDL-K (mmol/l)	2,7±1,2	2,5 (1,7-3,6)	2,7±1,3	2,4 (1,5-3,7)	2,7±1,2	2,6 (1,8-3,6)	0,074
HDL-K (mmol/l)	1,6±0,7	1,5 (1,2-1,8)	1,6±0,7	1,4 (1,8-1,8)	1,6±0,7	1,5 (1,2-1,8)	0,049
Trigliceridi (mmol/l)	2,3±1,5	2,1 (1,24-3,3)	2,4±1,8	2,1 (1,3-3,4)	2,3±1,4	2,0 (1,2-3,3)	0,537
Inzulin (mU/L)	9,5±8,9	7,3 (4,6-11,9)	9,5±9,3	7,2 (4,6-11,8)	9,6±8,7	7,4 (4,8-11,9)	0,671
HOMA Indeks	2,5±2,4	1,8 (1,2-2,9)	2,4±2,1	1,8 (1,3-2,9)	2,6±2,5	1,9 (1,2-3,0)	0,951
Serumski kreatinin (μmol/l)	73,0±43,0	78 (67-88)	74,0±40,0	88,0 (66-96)	72,0±44,0	75 (67-83)	<0,001
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	75,7±16,5	75,9 (85,3-101,5)	79,2±16,9	78,1 (89-103)	73,7±16,0	73,5 (82,7-98,8)	<0,001
ACR (mg/g)	2,2±110,8	5,4 (10-75,7)	26,5±125,0	4,5 (8,3-80,7)	21,3±101,9	5,8 (10,5-72,1)	<0,001
24h natriurija (mmol/dan)	164,5±41,2	163,4 (189,4-230,6)	182,1±39,6	182,3 (206,8-244)	154,6±38,6	154,6 (177,8-214)	<0,001
Unos NaCl (g/dan)	9,6±42,4	9,6 (11,1-13,5)	10,6±2,3	10,6 (12,1-14,3)	9,04±2,3	9,04 (10,412,5)	<0,001

Legenda: M=muškarci; Ž=žene; GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=(medijan) muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Tablica 3. prikazuje osnovne laboratorijske pokazatelje svih ispitanika te ovisno o spolu.

Razabire se da žene imaju niže vrijednosti serumskog kreatinina, eGFR i omjer albumin-kreatinin nego osobe muškog spola. Te su razlike statistički značajne.

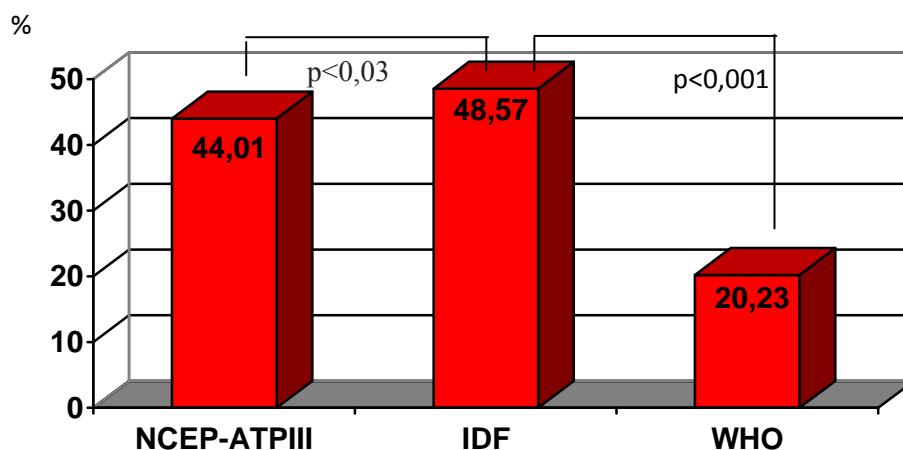
S druge strane osobe muškog spola imale su više vrijednosti glukoze i konzumirale više kuhinjske soli.

Nismo našli statistički značajne razlike među spolovima u ukupnom kolesterolu, LDL-kolesterolu, trigliceridima, HOMA indeksu i inzulinu (Tablica 3.).

Koristeći tri definicije metaboličkog sindroma, *Third Report of the National Cholesterol Education Program, International Diabetes Federation, World Health Organisation*, našli smo statistički značajnu razliku u prevalenciji metaboličkog sindroma (slijedom: 44,01%; 48,57% i 20,23%.) (Slika 9; Tablica 4.)

Tablica 4. Prevalencija metaboličkog sindroma ovisno definicijama *Third Report of the National Cholesterol Education Program, International Diabetes Federation i World Health Organisation*

Definicija	NCEP ATP III		IDF		WHO	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Met Sy	492	(44,01)	543	(48,57)	225	(20,23)
ne-Met Sy	626	(55,99)	575	(51,43)	889	(79,77)



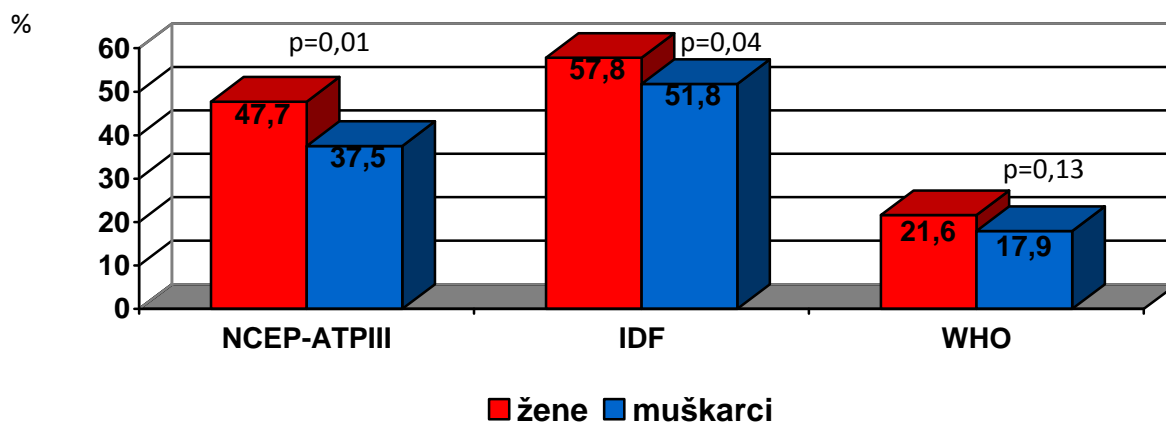
Slika 9. Prevalencija metaboličkog sindroma ovisno o korištenoj definiciji MS

Legenda: NCEP-ATPIII=National cholesterol education program-Adult treatment panel III; IDF=International diabetes federation; WHO=World health organisation

Postoji značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma ovisno o tomu koju definiciju koristimo. Najveća se razlika razabire koristeći WHO definiciju. Razlog tomu treba svakako tražiti u uključnim kriterijima. Naime, u WHO definiciji mjesto opsega struka uključni je

kriterij je $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$. Ovo je direktna potvrda koliko je u procjeni visceralne pretilosti važniji opseg struka od ITM-a.

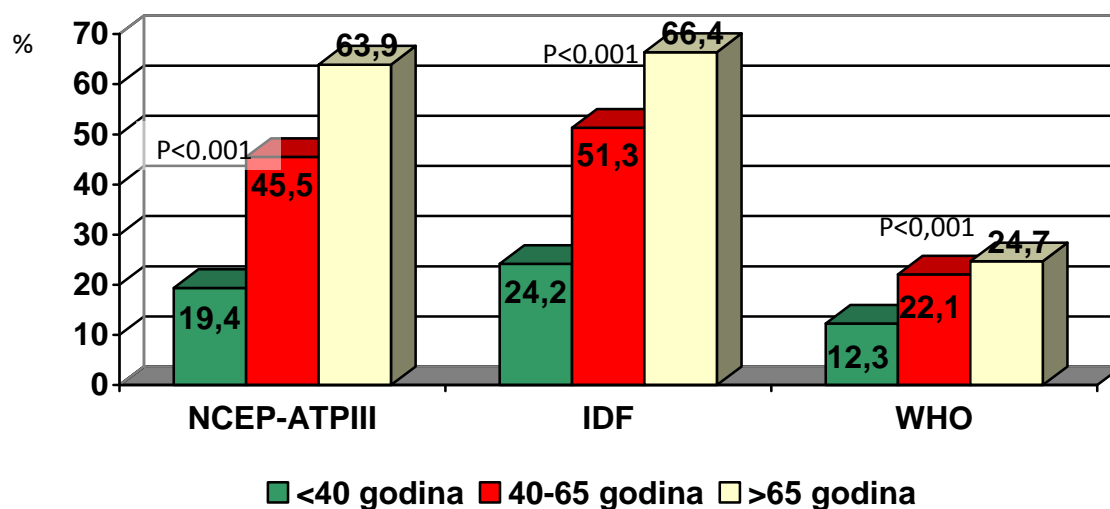
Neovisno koju definiciju smo koristili žene imaju češće metabolički sindrom nego muškarci (NCEP-ATPIII vs. IDF vs. WHO = 47,4% vs. 57,8% vs. 21,6%);). Razlika je bila statistički značajna za NCEP-ATPIII i IDF definiciju ($p=0,01$) dok se sličan trend prati i u WHO definiciji ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,13$) (Slika 10.).



Slika 10. Prevalencija metaboličkog sindroma ovisno o spolu i korištenim definicijama metaboličkog sindroma

Legenda: NCEP-ATPIII=National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III;
IDF=International Diabetes Federation; WHO=World Health Organisation

Kada smo podijelili ispitanike u tri skupine ovisno o životnoj dobi (<40godina; 40-65 godina; >65godina) našli smo statistički značajnu razliku u prevalenciji metaboličkog sindroma između pojedinih dobnih skupina ($p<0,001$) kao što je prikazano na Slici 11. Neovisno o korištenoj definiciji prevalencija metaboličkog sindroma je rasla starenjem.



Slika 11. Prevalencija metaboličkog sindroma ovisno o dobi i korištenim definicijama metaboličkog sindroma

Legenda: NCEP-ATPIII=National cholesterol education program-Adult treatment panel III; IDF=International diabetes federation; WHO=World health organisation

Razlika je bila statistički značajna za sve tri korištene definicije ($p<0,001$).

Tablica 5. Osnovna antropometrijska obilježja bolesnika podijeljenih u skupine ovisno o metaboličkom sindromu

	Ne-MS N=626		MS N=492		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	
Dob (godine)	47,0±17,0	45 (58-77)	59,0±14,0	61 (70-79)	<0,001
RRS (mmHg)	128,0±19,3	124,5 (138-164,5)	146,4±21,2	144 (159-185)	<0,001
RRD (mmHg)	79,1±11,1	78,5 (85,0-99,0)	86,8±12,5	87,0 (95,0-108)	<0,001
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	77,0±12,0	76 (85-98)	78,0±11,0	77 (86-98)	0,210
Opseg struka (cm)	90,0±12,0	90 (99-110)	102,0±13,0	102 (110-122)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	74,0±15,0	73 (84-100)	84,0±17,0	82 (94-113)	<0,001
ITM (kg/m ²)	26,3±5,5	25,6 (29,0-34,7)	30,6±5,6	30,4 (33,6-39,9)	<0,001

Legenda: Ne-MS=ispitanici bez metaboličkog sindroma; MS=ispitanici s metaboličkim sindromom; ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; IQR=interkvartilni raspon (25/75) *(medijan) ne-MS vs. MS; Mann-Whitney test

Koristeći NCEP-ATPIII definiciju ispitanike smo podijelili u skupinu s metaboličkim sindromom (N=492) i skupinu bez metaboličkog sindroma (N=626).

Kako je i bilo za pretpostaviti, osobe s metaboličkim sindromom su bile starije, imale su viši ITM, arterijski tlak, opseg struka i tjelesnu masu ($p<0,001$); (Tablica 5.).

Tablica 6. Osnovni laboratorijski pokazatelji u bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

Laboratorijski pokazatelji	Ne-MS N=626		MS N=492		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	
GUK (mmol/L)	5,0±0,8	4,9 (4,6-5,3)	6,1±1,9	5,7 (5,2-6,4)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,5±1,2	5,4 (4,7-6,3)	6,0±1,2	5,9 (5,1-6,7)	<0,001
HDL-K (mmol/l)	1,6±0,6	1,5 (1,3-1,9)	1,5±0,8	1,4 (1,2-1,7)	<0,001
LDL-K (mmol/l)	2,8±1,1	2,8 (1,8-3,6)	2,6±1,3	2,1 (1,5-3,5)	<0,001
Trigliceridi (mmol/l)	1,8±1,2	1,4 (0,9-2,5)	3,0±1,6	2,9 (2,0-3,8)	<0,001
Inzulin (mU/L)	8,5±8,0	6,5 (4,0-9,6)	10,7±9,7	8,5 (5,4-13,4)	<0,001
HOMA Indeks	2,0±1,7	1,5 (1,0-2,4)	3,1±2,8	2,4 (1,6-3,5)	<0,001
Serumski kreatinin (µmol/l)	71,0±30,0	78,0 (67-87)	75,0±55,0	77 (66-91)	0,640
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	79,1±15,0	78,1 (89-103,7)	71,3±17,4	71,7 (80,5-94,6)	<0,001
ACR (mg/g)	18,22±103,8	4,9 (8,1-36,4)	29,5±118,9	6,4 (12,6-107)	<0,001
24h natriurija (mmol/dan)	167,4±42,5	166,4 (193,4-236)	160,9±39,2	160,2 (183,9-221)	0,01
Unos NaCl (g/dan)	9,8±2,5	9,7 (11,3-13,8)	9,4±2,3	9,4 (10,8-12,9)	0,01

Legenda: Ne-MS=ispitanici bez metaboličkog sindroma; MS=ispitanici s metaboličkim sindromom; GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=ne-Ms vs. MS; Mann-Whitney test

Tablica 6. prikazuje rezultate laboratorijske analize. Kako je vidljivo, osobe s metaboličkim sindromom imaju viši GUK, niži HDL-kolesterol, više serumske trigliceride, HOMA indeks, inzulin, a nižu glomerularnu filtraciju. Omjer albumin-kreatinin uzet je kao pokazatelj oštećenja ciljnih organa te je u osoba s metaboličkim sindromom bio značajno viši nego u osoba bez metaboličkog sindroma ($p < 0,001$). Nema razlike u natriuriji između ne-MS i MS kada se prilagodi za spol 166.1 (1.6) vs. 162.6 (1.8), $p = 0.15$.

Tablica 7. Usporedba osnovnih antropometrijskih obilježja ispitanika s metaboličkim sindromom a ovisno o spolu

	Muškarci (N=152)		Žene (N=340)		p*
	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	
Dob (godine)	59,0±15,0	60 (70-80)	59,0±14,0	61 (50-71)	0,927
RRS (mmHg)	149,3±20,6	145,8 (160-193,5)	145,1±21,4	143,5 (131-158)	0,604
RRD (mmHg)	87,6±12,0	88 (95,8-109,5)	86,4±12,7	86,5 (78,5-94,8)	0,201
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	78,0±13,0	77 (86-100)	78,0±10,0	77 (72-85)	0,021
Opseg struka (cm)	105,0±11,0	105 (111-123)	101,0±14,1	100 (92-109)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	91,0±17,0	89 (102-120)	81,0±16,0	79 (69-90)	<0,001
ITM (kg/m ²)	29,7±4,6	29,7 (32,3-37,3)	31,1±5,9	30,1 (27,1-30,1)	0,009

Legenda: M=muškarci; Ž=žene; ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Izdvojivši ispitanike s metaboličkim sindromom te usporedivši ih prema spolu razabire se kako osobe ženskog spola imaju viši ITM od osoba muškog spola (Tablica 7.). U oba spola opseg struka je veći od dozvoljenog. Navedeno još jednom podcrtava činjenicu kako se radi o značajnoj pretilosti visceralnog tipa u osoba s metaboličkim sindromom. Navedeno potvrđuje i rezultat kako je u osoba ženskog spola najčešća sastavnica metaboličkog sindroma upravo patološki opseg struka (Tablica 13, Slika 13.).

Tablica 8. Osnovni laboratorijski pokazatelji bolesnika s metaboličkim sindromom a ovisno o spolu

	Muškarci (N=152)		Žene (N=340)		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	
GUK (mmol/L)	5,4±1,2	5,2 (5,7-7,4)	5,5±1,7	5,1 (5,7-8,2)	0,514
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,7±1,2	5,7 (6,5-7,7)	5,6±1,2	5,5 (6,4-7,6)	0,172
HDL-K (mmol/l)	1,6±0,6	1,5 (1,8-2,8)	1,5±0,5	1,44 (1,7-2,5)	0,151
Trigliceridi (mmol/l)	2,8±1,2	2,8 (3,7-4,9)	2,9±1,2	2,8 (3,7-5,0)	0,294
Inzulin (mU/L)	8,6±6,8	6,9 (11,0-24,5)	9,3±7,7	6,9 (11,6-25,2)	0,116
HOMA Indeks	2,1±2,2	1,8 (2,7-5,9)	2,14±1,8	1,6 (2,7-6,6)	0,165
Serumski kreatinin (μmol/l)	92,6±75,1	82,0 (94-121)	85,0±19,2	81 (95-116)	0,553
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	79,2±16,9	78,1 (89-103)	73,7±16,0	73,5 (82,7-98,8)	<0,001
ACR (mg/g)	26,5±125,0	4,5 (8,3-80,7)	21,3±101,9	5,8 (10,5-72,1)	<0,001
24h natriurija (mmol/dan)	182,1±39,6	182,3 (206,8-244)	154,6±38,6	154,6 (177,8-214)	<0,001
Unos NaCl (g/dan)	10,6±2,3	10,6 (12,1-14,3)	9,0±2,3	9,0 (10,4-12,6)	<0,001

Legenda: M=muškarci; Ž=žene; GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Bilo je za pretpostaviti kako u ispitanika s metaboličkim sindromom neće biti značajnijih razlika u vrijednostima komponenti samog sindroma. I dalje se prati već prije opisano - osobe muškog spola konzumiraju znatno više kuhinjske soli nego osobe ženskog spola (Tablica 8). Unos je i u ovoj ispitivanoj populaciji gotovo duplo viši nego što je to preporučeno.

Tablica 9. Usporedba antropometrijskih obilježja ispitanika muškog spola a ovisno o prisutnosti metaboličkog sindroma suklano NCEP-ATPIII definiciji.

MUŠKARCI					
	Ne-MS (N=253)		MS (N=152)		
	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	p*
Dob (godine)	48,0±16,0	46 (60-76)	59,0±15,0	60 (70-80)	<0,001
RRS (mmHg)	132,4±17,6	129,0 (142-162,5)	149,3±20,6	145,8 (160-193,5)	<0,001
RRD (mmHg)	81,2±11,4	80,0 (87,5-102,0)	87,6±12,0	88 (95,8-109,5)	0,001
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	76,0±13,0	74 (84-97)	78,0±13,0	77 (86-100)	0,021
Opseg struka (cm)	94,0±10,0	95 (100-108)	105,0±11,0	105 (111-123)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	81,0±13,0	81 (90-101)	91,0±17,0	89 (102-120)	<0,001
ITM (kg/m ²)	26,1±4,3	25,5 (28,4-32,6)	29,7±4,6	29,7 (32,3-37,3)	0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=MS vs. ne-MS; Mann-Whitney test

Razvrstavši ispitanike muškog spola ovisno o tomu imaju li sukladno definiciji NCEP-ATPIII metabolički sindrom ili ne, dobili smo sljedeće podatke (Tablica 9.):

Muškarci s metaboličkim sindromom bili su starije životne dobi, imali viši ITM, arterijski tlak, opseg struka i veću tjelesnu masu. Te razlike bile su statistički značajne ($p < 0,001$).

Naročito je zanimljivo je što su imali i veću srčanu frekvenciju ($p = 0,021$).

Tablica 10. Osnovni laboratorijski pokazatelji osoba muškog spola ovisno o metaboličkom sindromu

MUŠKARCI					
	Ne-MS (N=253)		MS (N=152)		
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	p*
GUK (mmol/L)	5,1±1,0	5,0 (4,7-5,4)	6,2±2,3	5,8 (5,3-6,6)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,5±1,2	5,4 (4,7-6,3)	5,9±1,3	5,8 (5,1-6,6)	0,01
HDL-K (mmol/l)	1,6±0,7	1,5 (1,3-1,8)	1,5±0,6	1,3 (1,0-1,7)	<0,001
LDL-K (mmol/l)	2,8±1,2	2,8 (1,6-3,7)	2,5±1,4	2,0 (1,5-3,4)	0,021
Trigliceridi (mmol/l)	1,9±1,2	1,5 (0,9-2,9)	3,3±2,2	2,9 (2,2-3,9)	<0,001
Inzulin (mU/L)	8,6±6,8	6,9 (11,0-24,5)	8,6±6,8	6,9 (11,0-24,5)	<0,001
HOMA Indeks	1,9±1,6	1,6 (1,2-2,3)	3,1±2,4	2,6 (1,6-3,9)	0,165
Serumski kreatinin (μmol/l)	74,0±37,0	87,0 (67-95)	76,0±45,0	89,0 (18-97)	0,387
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	81,3±14,9	79,8 (90,3-105)	75,6±19,4	76,1 (82,7-98,5)	<0,001
ACR (mg/g)	19,1±106,5	4,2 (6,5-41,9)	38,9±150,6	5,7 (13,9-127)	<0,001
24h natriurija (mmol/dan)	184,7±41,6	184,3 (211,2-248)	177,8±35,9	179,4 (203,8-233)	0,128
Unos NaCl (g/dan)	10,8±2,4	10,8 (12,3-14,5)	10,4±2,1	10,5 (11,9-13,6)	0,098

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; *=Ms vs. ne-MS; Mann-Whitney test

Osobe muškog spola s metaboličkim sindromom imale su značajno više vrijednosti glukoze, arterijskog tlaka, više vrijednosti inzulina te HOMA indeks i niži LDL kolesterol. Kada se vrijednost prilagodi s obzirom na uporabu statina ta se razlika gubi (ne-MS vs. MS = 3,4 (0,07) vs. 3,7 (0,08), p=0,03) (u zagradama je navedena standardna pogreška).

S druge strane u bolesnika s metaboličkim sindromom uočene su niže vrijednosti eGFR i viši ACR (Tablica 10.). Dvije ispitivane skupine nisu se razlikovale u vrijednostima dnevnog unosa kuhinjske soli no i dalje vrijedi opservacija kako je taj unos više nego dvostruk od preporučenog.

Tablica 11. Usporedba antropometrijskih obilježja ispitanica ženskog spola a ovisno o prisutnosti metaboličkog sindroma sukladno NCEP-ATPIII definiciji

ŽENE					
	Ne-MS (N=373)		MS (N=340)		
	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	p*
Dob (godine)	46,0±17,0	45 (34-57)	59,0±14,0	61 (50-71)	<0,001
RRS (mmHg)	125,0±19,8	121,0 (111-133,5)	145,1±21,4	143,5 (130-158,5)	<0,001
RRD (mmHg)	77,6±10,6	77,0 (70,5-83,0)	86,4±12,7	86,5 (78,5-94,8)	<0,001
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	78,0±11,0	77 (69-86)	78,0±10,0	77 (72-85)	0,684
Opseg struka (cm)	88,0±13,0	85 (79-96)	101,0±14,0	100 (92-109)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	70,0±14,0	88 (61-78)	81,0±16,0	79 (69-90)	<0,001
ITM (kg/m ²)	26,4±6,3	25,3 (22,2-29,7)	31,1±5,9	30,8 (27,1-34,1)	<0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; *=ne-MS vs. MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Jednako kao i u osoba muškog spola, razvrstavši ispitanice ženskog spola ovisno o tomu pripadaju li sukladno definiciji NCEP-ATPIII u skupinu s metaboličkim sindromom ili ne dobili smo sljedeće rezultate (Tablica 11). Žene s metaboličkim sindromom bile su starije životne dobi, imale viši ITM, arterijski tlak, opseg struka i višu tjelesnu masu. Te razlike bile su statistički značajne ($p < 0,001$).

Za razliku od muškaraca nije bilo razlike u srčanoj frekvenciji ovisno o metaboličkom sindromu.

Tablica 12. Osnovni laboratorijski pokazatelji ispitanica ženskog spola a ovisno o postojanju ili ne metaboličkog sindroma prema NCEP-ATPIII

ŽENE					
	Ne-MS (N=373)		MS (N=340)		
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	p*
GUK (mmol/l)	4,9±0,7	4,9 (4,6-5,2)	6,2±2,1	5,7 (5,2-6,3)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/l)	5,5±1,2	5,4 (4,7-6,2)	6,0±1,2	5,9 (5,2-6,7)	<0,001
HDL-K (mmol/l)	1,6±0,5	1,6 (1,3-1,9)	1,5±0,7	1,4 (1,2-1,7)	<0,001
LDL-K (mmol/l)	2,9±1,1	2,8 (2,0-3,6)	2,6±1,2	2,2 (1,6-3,5)	<0,001
Trigliceridi (mmol/l)	1,8±1,2	1,3 (0,9-2,4)	2,9±1,2	2,8 (1,9-3,7)	<0,001
Inzulin (mU/L)	8,3±7,9	6,3 (4,0-9,3)	10,7±9,3	8,7 (5,5-13,3)	<0,001
HOMA Indeks	1,9±1,7	1,4 (0,9-2,5)	3,1±2,4	2,6 (1,6-3,4)	<0,001
Serumski kreatinin (µmol/l)	77,0±12,0	76,0 (70-82)	87,0±64,0	77,0 (71-87)	<0,001
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	81,3±14,9	79,8 (90,3-105)	75,6±19,4	76,1 (82,7-98,5)	<0,001
ACR (mg/g)	19,1±106,5	4,2 (6,5-41,9)	38,9±150,6	5,7 (13,9-127)	<0,001
24h natriurija (mmol/dan)	184,7±41,6	184,3 (211,2-248)	177,8±35,9	179,4 (203,8-233)	0,128
Unos NaCl (g/dan)	10,8±2,4	10,8 (12,3-14,5)	10,4±2,1	10,5 (11,9-13,6)	0,098

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); *=ne-MS vs. MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Osobe ženskog spola s metaboličkim sindromom, kako je i očekivano i sukladno rezultatima koje smo dobili, imale su značajno više vrijednosti serumske glukoze, arterijskog tlaka, više vrijednosti inzulina i HOMA indeks. I kod njih su određene niže vrijednosti LDL kolesterola (no kada se vrijednost prilagodi s obzirom na uporabu statina ta se razlika također gubi (ne-MS vs. MS = 3,3 (0,07) vs. 3,6 (0,08), p=0,04) (u zagradama je navedena standardna pogreška). S druge strane u bolesnika s metaboličkim sindromom registriran je niži eGFR i viši ACR (Tablica 12.). Dvije ispitivane skupine nisu se razlikovale u vrijednostima dnevnog unosa kuhinjske soli no i dalje vrijedi opservacija kako je taj unos više nego dvostruk od preporučenog.

Tablica 13. i Slika 12. prikazuju učestalost komponenti metaboličkog sindroma u ukupnoj ispitivanoj populaciji te u skupini osoba s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma.

Očekivano je da je u osoba s metaboličkim sindromom češća prisutnost komponenti koje sam sindrom sačinjavaju.

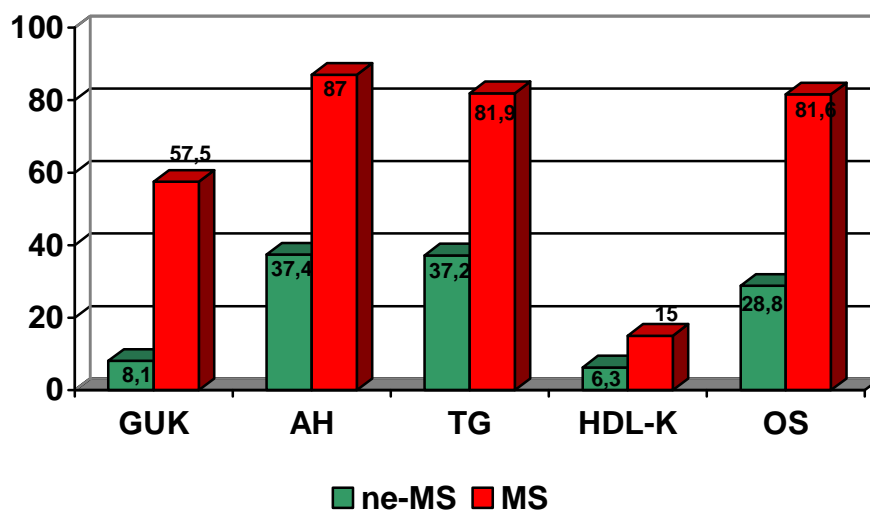
Patološki opseg struka prisutan je u 81,6% ispitanika s MS što još jednom ukazuje i potvrđuje veliku učestalost pretilosti visceralnog tipa. U osoba s metaboličkim sindromom, već prema ranijoj definiciji, za očekivati je veliku učestalost pojedinih komponenti. No, ono što može zabrinuti je velika učestalost pojedinih komponenti i u osoba bez metaboličkog sindroma. Prevalencija arterijske hipertenzije je 37%, patološki opseg struka prisutan u 28%, niski HDL u 6,3%, hiperglikemija u 8,1% i trigliceridemija u čak 37,3%. Zadnje dvije vrijednosti vjerojatno ukazuju na nezdrav način života i obilne masne obroke večer prije pregleda.

Iz slika koje slijede razabire se kako, ovisno o spolu, kao dominantnu sastavnicu metaboličkog sindroma osobe muškog spola imaju arterijsku hipertenziju (91,4%) i hiperglikemiju (65%), a osobe ženskog spola najčešće kao glavnu komponentu metaboličkog sindroma imaju patološki opseg struka i patološke vrijednosti HDL kolesterola.

Tablica 13. Učestalost pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma u svih ispitanika, ispitanika s metaboličkim sindromom i ispitanika bez metaboličkog sindroma

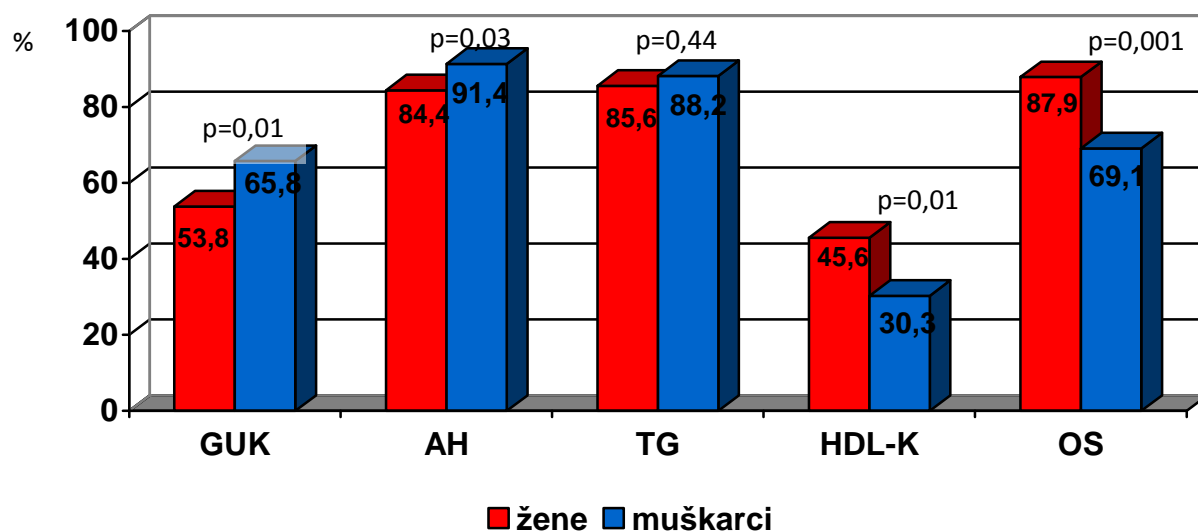
Komponenta	SVI N=1118 N(%)	MS N=492 N(%)	Ne-MS N=626 N(%)	p*
GUK \geq 5,6 mmol/l	332 (29,70)	283 (57,52)	49 (8,09)	<0,01
RR \geq 130/85 mmHg	689 (61,63)	475 (87,00)	214 (37,41)	<0,01
TG \geq 1,7 mmol/l	660 (59,03)	447 (81,87)	213 (37,24)	<0,01
HDL-K (mmol/l) M < 1,03; Ž < 1,29	118 (10,56)	82 (15,02)	36 (6,36)	<0,01
Patološki opseg struka (cm)	611 (54,65)	446 (81,65)	165 (28,85)	<0,01

Legenda: GUK=glukoza u krvi; RR=arterijski tlak; TG=serumski trigliceridi; HDL-K=HDL kolesterol; M=muškarci; Ž=žene; MS=metabolički sindrom; ne-MS=ispitanici bez metaboličkog sindroma; *=ne-MS vs. MS; MS=metabolički sindrom



Slika 12. Učestalost komponenti metaboličkog sindroma

Legenda: GUK \geq 5.6mmol/l; RR \geq 130/85mmHg; TG>1.7mmol/l; HDL (m)<1.03mmol/l; (ž)<1.29mmol/l. OS (m)>102cm; (ž)>88cm. GUK=glukoza u krvi; AH=arterijska hipertenzija; TG=serumski trigliceridi; HDL-K=HDL kolesterol; MS=metabolički sindrom; ne-MS=bolesnici bez metaboličkog sindroma; OS=opseg struka



Slika 13. Učestalost pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma ovisno o spolu u osoba sa metaboličkim sindromom.

Legenda: GUK \geq 5.6mmol/l; RR \geq 130/85mmHg; TG>1.7mmol/l; HDL (M)<1.03mmol/l; (Ž)<1.29mmol/l. OS (m)>102cm; (ž)>88cm.; GUK=glukoza u krvi; AH=arterijska hipertenzija; TG=serumski trigliceridi; HDL-K=HDL kolesterol; M=muškarci; Ž=žene; OS=opseg struka.

Tablica 14. Usporedba antropometrijskih i laboratorijskih podataka ovisno o definiciji MS

	NCEP N=492	IDF N=543	WHO N=226
Dob (godina)	59,1±14,3	58,1±14,5	56,7±15,3
Opseg struka (cm)	101,8±13,1	101,6±12,0	101,4±12,9
RRS (mmHg)	146,1±21,2 ^s	144,6±21,5	141,7±21,4
RRD (mmHg)	86,5±12,5	86,1±12,6	85,7±12,0
Tjelesna masa (kg)	83,9±17,2 ^s	84,1±16,5*	87,8±17,9
ITM kg/m ²	30,2±5,6 ^s	30,1±5,4**	32,0±7,1

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; IDF=International Diabetes Federation; NCEP=National Cholesterol Educational Programme; WHO=World Health Organisation. Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± SD

^s = NCEP vs. WHO; * = IDF vs. WHO; (^s = p<0,05; ^{ss} = p<0,001; * = p< 0,05)

Koristeći različite definicije metaboličkog sindroma, definiciju NCEP-ATPIII (National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III), WHO (World Health Organisation) i IDF (International Diabetes Federation) zamijetili smo i neke značajne razlike u osobinama ispitanika koje navedene definicije “novače”.

Tako ispitanici s metaboličkim sindromom prema WHO imaju viši indeks tjelesne mase (ITM), od NCEP-ATPIII, a NCEP-ATPIII novači ispitanike s većim opsegom struka i višim vrijednostima arterijskog tlaka (Tablica 14.).

Tablica 15. Usporedba laboratorijskih parametara ovisno o korištenoj definiciji metaboličkog sindroma

	NCEP N=492	IDF N=543	WHO N=226
GUK (mmol/l)	5,8±2,2	5,7±2,1	5,7±1,2
Kolesterol (mmol/l)	5,6±1,3	5,5±1,3	5,6±1,2
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,02±0,8 ^s	1,1±0,8	1,2±1,0
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,1±1,3	2,1±1,3	1,4±0,9
Trigliceridi (mmol/l)	2,5±1,7 ^{ss}	2,5±1,6*	3,0±1,2
HOMA Indeks	2,6±3,1 ^{ss}	2,6±2,9*	3,9±3,4
eGFR (ml/min/1,73m ²)	70,8±17,4	71,4±17,2	70,6±16,4
ACR (mg/g)	29,0±118,9	31,0±132,9	24,2±81,9

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); HOMA=inzulinska rezistencija;

IDF=International Diabetes Federation; NCEP=National Cholesterol Educational Programe; WHO=World Health Organisation. Vrijednosti su prikazane kao srednja vrijednost ± SD

^s = NCEP vs. WHO; * = IDF vs. WHO; (^s = p<0,05; ^{ss} = p<0,001; * = p< 0,05).

Osobe s metaboličkim sindromom određene prema WHO definiciji imaju statistički značajno više vrijednosti serumskih triglicerida, HOMA indeks te niži HDL-kolesterol u komparaciji s ispitanicima svrstanim u skupinu metaboličkog sindroma a sukladno kriterijima NCEP-ATPIII definicije (Tablica 15.).

Već je prikazano kako osobe s metaboličkim sindromom imaju češće sniženu procijenjenu glomerularnu filtraciju i viši omjer albumin-kreatinin. Analizirajući povezanost bubrežnog oštećenja s MS uočili smo da kako raste stupanj bubrežnog oštećenja u bolesnika s metaboličkim sindromom tako raste i broj sastavnica koje čine metabolički sindrom što je prikazano u Tablici 16. Zanimljivo je kako u skupini ispitanika ne-MS uz stadij oštećenja prema KDIGO 4 nije bio prisutan niti jedan faktor rizika kroz čitavu skupinu albuminurije što je donekle i očekivano, kao što je i očekivano da u osoba s MS uz stadij 4 bubrežnog zatajenja imamo 3-4 čimbenika rizika.

Tablica 16. Prosječan broj komponenti prema definiciji Third Report of the National Cholesterol Education Program.

SVI				
eGFR	Albuminurija			Ukupno
	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g	
1	1,7	1,6	-	1,7
2	2,3	3,0	3,0	2,4
3a	2,8	2,7	4,5	2,8
3b	3,0	3,2	2,3	3,0
4	4,0	3,7	3,0	3,7
5	-	3,0	3,0	3,0
Ukupno	2,3	2,9	3,1	2,3

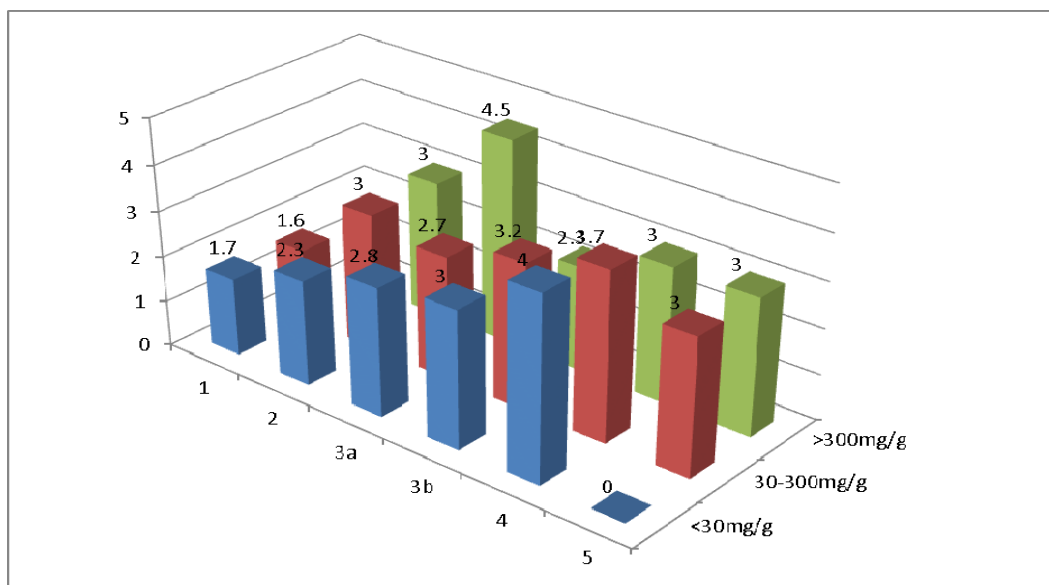
Ne-MS				
eGFR	Albuminurija			Ukupno
	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g	
1	1,2	1,3	-	1,2
2	1,4	1,6	2	1,4
3a	1,7	1,4	-	1,6
3b	1,5	2,0	1,5	1,6
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
Ukupno	1,4	1,5	1,8	1,4

MS				
eGFR	Albuminurija			Ukupno
	<30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g	
1	3,4	3,0	-	3,4
2	3,5	3,6	4,5	3,5
3a	3,6	3,4	4,5	3,6
3b	3,4	3,6	4,0	3,5
4	4,0	3,7	3,0	3,7
5	-	3,0	3,0	3,0
Ukupno	3,5	3,6	4,0	3,5

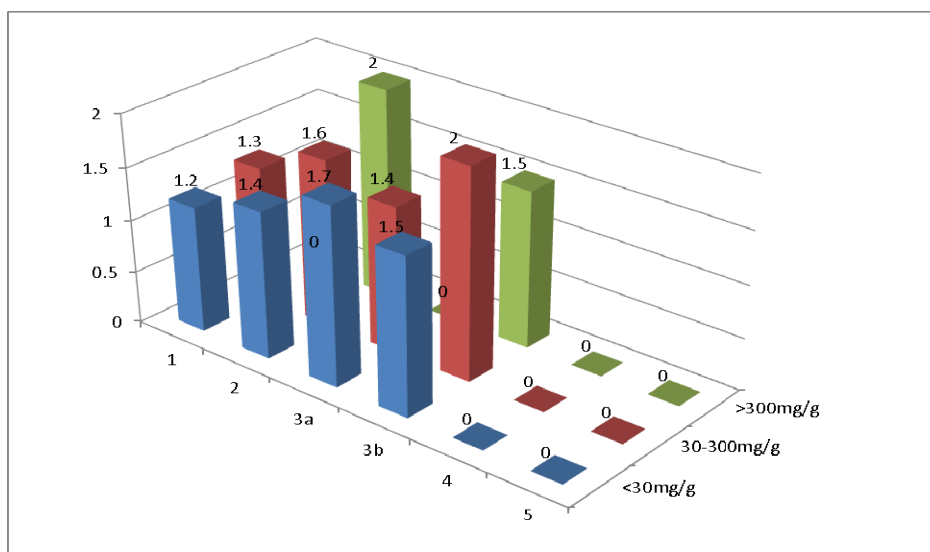
Legenda: eGFR=procijenjena brzina glomerularne filtracije ((ml/min/1.73 m²)) 1= \geq 90; 2=60-89; 3a=45-59; 3b=30-44; 4=15-29; 5= <15.; -- =nije bilo ispitanika sa rizičnim čimbenicima

KBB definirana i stratificirana prema KDIGO smjernicama ¹⁰². Ispitanici s metaboličkim sindromom (prema definiciji NCEP-ATPIII) češće imaju kroničnu bubrežnu bolest (MS vs. ne-MS : 14.91% vs. 9.15% te je ta razlika bila statistički značajna ; $\chi^2=10.9$, $p=0.001$). Navedeno se jasno razabire iz Tablice 16.

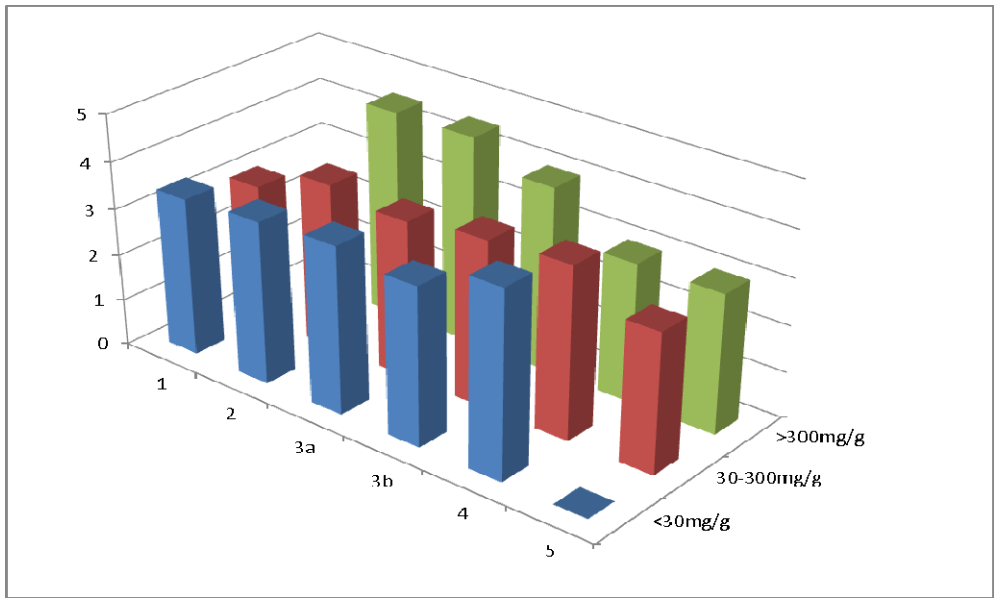
Isto tako jasno se razabire kako u ne-MS nitko nema stadij 5 bubrežnog zatajenja.



Slika 14. Prikaz raspodjele čimbenika rizika za MS u svih ispitanika ovisno o stadijima KBB.



Slika 15. Prikaz raspodjele čimbenika rizika za metabolički sindrom u ispitanika s bez metaboličkog sindroma ovisno o stadijima KBB.



Slika 16. Prikaz raspodjele čimbenika rizika za metabolički sindrom u ispitanika s metaboličkim sindromom ovisno o stadijima KBB

Tablica 17. Stupanj bubrežnog oštećenja u odnosu na Ne-MS/MS (prema definiciji metaboličkog sindroma NCEP ATPIII)

			Albuminurija (mg/g)			Ukupno	
			<30	30-300	>300		
Ne-MS	1	N	165	5	1	171	
		%	22,5%	0,7%	0,1%	23,4%	
	2	N	467	24	3	494	
		%	63,8%	3,3%	0,4%	67,5%	
	3a	N	40	5	2	47	
		%	5,5%	0,7%	0,3%	6,4%	
	3b	N	12	4	2	18	
		%	1,6%	0,5%	0,3%	2,5%	
	4	N	2	0	0	2	
		%	0,3%	0%	0%	0,3%	
Ukupno		N	686	38	8	732	
		%	93,7%	5,2%	1,1%	100,0%	
MS	1	N	72	3	0	75	
		%	11,2%	0,5%	0%	11,6%	
	2	N	432	36	5	473	
		%	67,1%	5,6%	0,8%	73,4%	
	3a	N	52	12	0	64	
		%	8,1%	1,9%	0%	9,9%	
	3b	N	16	7	2	25	
		%	2,5%	1,1%	0,3%	3,9%	
	4	N	0	3	1	4	
		%	0%	0,5%	0,2%	0,6%	
	5	N	0	1	2	3	
		%	0%	0,2%	0,3%	0,5%	
	Ukupno		N	572	62	10	644
			%	88,8%	9,6%	1,6%	100,0%

Legenda: 1=>90; 2=60-89; 3a=45-59; 3b=30-44; 4=15-29; 5=<15 (ml/min/1.73m²).; MS=metabolički sindrom; eGFR=procjena glomerularne filtracije

Kako bismo testirali postavljenu hipotezu o ulozi aldosterona u metaboličkom sindromu obradu smo nastavili na skupini ispitanika, ispitanika kod kojih smo odredili aldosteron te koji su ispunjavali uključujuće kriterije. Ispitanike s anamnezom liječene arterijske hipertenzije lijekovima koji mogu utjecati na RAAS isključili smo iz daljnje analize.

Tablica 18. Osnovne karakteristike svih ispitanika kojima su određeni (aldosteron, adiponektin, leptin, inzulin).

	SVI N=208		ŽENE N=135		MUŠKARCI N=73		p*
	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	srednja vrijednost ± SD	medijan (IQR)	
Dob (godina)	45±16	45 (31-56)	43,0±16,0	43,0 (30-53)	48,0±17,0	47 (31-61)	0,069
RRS (mmHg)	13,2±23,5	125 (116,3-139,5)	128,3±22,6	122,5 (112,5-138,0)	136,6±24,3	129,0 (121,0-141,0)	0,004
RRD (mmHg)	80,0±13,0	79 (72-87)	79,0±13,0	79,0 (70,0-86,0)	81,0±12,0	79,0 (74,0-88,0)	0,301
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	77±7,5	77 (70-85)	77±7	77 (71-85)	77±12,5	77 (67-83,5)	0,263
Tjelesna masa (kg)	77,0±16,0	77 (72-87)	72,0±14,0	72,0 (61,0-81,0)	86,0±15,0	86,0 (77,0-96,0)	<0,001
ITM (kg/m ²)	27,4±5,2	27,1 (23,6-30,5)	27,3±5,6	26,8 (23,1-30,8)	27,6±4,5	28,3 (24,3-30,2)	0,422
OS (cm)	90,0±15,0	91 (81-100)	87,0±16,0	92,0 (81,0-102,0)	96,0±12,0	100,0 (86,0-106,0)	<0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon(25/75); OS=opseg struka; *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

I u ovoj skupini ispitanika, dobili smo iste rezultate kao i u velikoj skupini (Tablica 2; 18.). Razabire se visok indeks tjelesne mase (oko 28 kg/m²) što uz srednju vrijednost opsega struka 90 cm govori u prilog pretilosti visceralnog tipa. Navedeno je opaženo i u osoba muškog i ženskog spola, ali razlike nisu statistički značajne (p=0.422). Osobe muškog spola imaju statistički značajno viši sistolički arterijski tlak, veći opseg struka i veću tjelesnu masu.

Tablica 19. Laboratorijske vrijednosti čitave ispitivane skupine

Laboratorijske Vrijednosti	SVI N=208		ŽENE N=135		MUŠKARCI N=73		p*
	srednja vrijednost ± SD	Medijan (IQR)	Srednja vrijednost ± SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost ± SD	Median (IQR)	
Glukoza (mmol/l)	5,5±1,4	5,2 (4,8-5,8)	5,3±1,1	5,2 (4,8-5,7)	5,9±1,8	5,4 (5,0-6,2)	0,008
Inzulin (mU/L)	11±10	9 (6-13)	11±7	9,0 (6,0-13,0)	12,0±13,0	9,0 (6,0-14,0)	0,929
HOMA Indeks	2,83±2,9	2,1 (1,3-3,5)	2,6±1,9	2,1 (1,3-3,4)	3,3±4,2	2,0 (1,3-4,2)	0,631
Kolesterol (mmol/l)	5,6±1,2	5,6 (4,8-6,4)	5,6±1,2	5,6 (4,7-6,3)	5,6±1,2	5,5 (4,9-6,5)	0,810
Trigliceridi (mmol/l)	1,55±1,35	1,2 (0,8-2,0)	1,4±0,8	1,1 (0,8-1,9)	1,9±1,8	1,4 (0,9-2,1)	0,016
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,53±0,35	1,5 (1,3-1,8)	1,6±0,3	1,6 (1,3-1,8)	1,4±0,3	1,4 (1,2-1,6)	0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	3,4±1,0	3,3 (2,7-4,0)	3,4±1,0	3,3 (2,6-4,0)	3,4±1,0	3,3 (2,9-4,0)	0,743
ALDOSTERON (pmol/L)	450,9±250,6	398,0 (288,0-536,0)	483,6±279,1	431,0 (307,0-587,6)	391,7±173,8	357,0 (276,0-456,0)	0,014
ADIPONEKTIN mg/L (ug/ml)	11,49±8,2	9,8 (5,9-14,1)	12,6±11,1	10,9 (7,8-15,1)	9,5±9,2	7,5 (4,1-11,8)	<0,001
LEPTIN (ug/L)	11,57±10,5	8,9 (3,9-15,5)	14,2±11,1	12,2 (6,3-17,8)	5,5±6,1	4,0 (1,7-7,2)	<0,001
Serumski kreatinin (μmol/l)	83±14	82 (73-92)	76±11	75,0 (70,0-82,0)	94±12	95,0 (90,0-100,0)	0,007
eGFR ml/min/1.73m ²	79,7±16,3	78,9 (70,0-86,4)	79,3±12,6	79,5 (70,2-86,7)	80,5±21,7	78,5 (69,5-85,8)	0,726
ACR (mg/g)	12,72±5,2	3,9 (2,6-6,5)	13,9±62,7	4,3 (3,0-6,9)	10,4±25,1	3,1 (2,3-6,5)	0,017
NaCl (g/dan)	12,97±4,6	4,6 (10,3-14,9)	13,3±3,9	12,6 (10,3-16,6)	12,3±5,5	11,6 (9,7-13,8)	0,028
24hUNa mmol/dan	221,54±78,4	208,9 (175,6-254,9)	227,4±67,3	216,1 (177,3-274,9)	210,7±94,9	198,3 (165,9-237,6)	0,028

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon(25/75); HOMA=inzulinska rezistencija; *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Osobe ženskog spola imaju statistički niže vrijednosti serumskog kreatinina i procijenjene glomerularne filtracije. Osobe muškog spola imale su više vrijednosti glukoze, triglicerida, ACR. I nadalje je opažen dvostruko veći unos kuhinjske soli od preporučenog.

Kao što je i očekivano, osobe ženskog spola imaju značajno više vrijednosti adiponektina, leptina i aldosterona (ta je razlika bila statistički značajna; $p < 0,001$).

Razvrstajući ispitanike u one s metaboličkim sindromom i one bez metaboličkog sindroma razabire se kako su ispitanici s metaboličkim sindromom stariji, višeg arterijskog tlaka, veće tjelesne mase, većeg opsega struka i indeksa tjelesne mase ($p < 0,001$) što je sukladno s definicijom metaboličkog sindroma. Isto tako više srčane frekvencije.

Tablica 20. Antropometrijske mjere ispitanika ovisno o *National Cholesterol Educational Programme-Adult Treatment Panel III* definiciji metaboličkog sindroma

	Ne-MS N=147		MS N=61		p*
	Srednja vrijednost	Median	Srednja vrijednost	Median	
Dob (godine)	39,0±15,0	33 (2,0-49,0)	57,0±13,0	56,0 (48,0-69,0)	<0,001
RRS (mmHg)	120,3±12,7	120,5 (112,0-128,0)	157,6±22,5	156,0 (141,0-70,0)	<0,001
RRD (mmHg)	75,0±9,0	76,0 (69,0-81,0)	92,0±13,0	94,0 (83,0-100,0)	<0,001
Srčana frekvencija (broj otkucaja /min)	75,0±7,5	76 (69-83,5)	79,0±9,0	79,5 (73-90)	0,024
Tjelesna masa (kg)	73,0±15,0	71,0 (62,0-82,0)	88,0±13,0	86,0 (79,0-97,0)	<0,001
ITM (kg/m ²)	25,8±5,1	25,3 (22,2-28,9)	31,1±3,2	30,8 (28,9-33,6)	<0,001
OS (cm)	85,0±15,0	85,0 (77,0-94,0)	102,0±9,0	103,0 (94,0-109,0)	<0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon(25/75); OS=opseg struka; *=ne-MS vs.MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Sukladno očekivanjima, ispitanici s metaboličkim sindromom imali su više vrijednosti inzulina i inzulinsku rezistenciju (HOMA indeks), leptina, natriuriju, ACR, no i niži eGFR. Nismo našli razlike u serumskom aldosteronu $p=0.101$ (vidi tablicu koja slijedi - Tablica 21.).

Tablica 21. Laboratorijske vrijednosti ispitanika podijeljenih u skupine ne-MS/MS

	Ne-MS (N=146)		MS (N=61)		p*
	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	
Glukoza (mmol/l)	5,1±0,5	5,0 (4,8-5,4)	6,6±2,1	6,1 (5,6-6,9)	<0,001
Inzulin (mU/L)	9,0±7,0	7,0 (5,1-11,0)	16,0±13,0	13,0 (10,0-17,0)	<0,001
HOMA Indeks	2,1±1,6	1,6 (1,2-2,5)	4,6±4,3	3,7 (2,5+-4,9)	<0,001
Kolesterol (mmol/l)	5,4±1,2	5,3 (4,4-6,2)	6,1±1,1	6,0 (5,3-6,8)	<0,001
Trigliceridi (mmol/l)	1,2±0,7	1,0 (0,8-1,4)	2,4±2,0	2,1 (1,4-2,7)	<0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,6±0,3	1,6 (1,4-1,8)	1,4±0,4	1,3 (1,2-1,5)	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	3,3±1,0	3,2 (2,4-3,9)	3,7±0,9	3,6 (3,1-4,3)	0,004
ALDOSTERON (pmol/L)	462,4±229,6	422,0 (302,8-557,6)	423,9±293,6	357,0 (286,0-498,0)	0,101
ADIPONEKTIN mg/L (ug/ml)	11,1±7,7	9,3 (5,5-14,4)	12,5±9,3	10,7 (7,9-23,4)	0,127
LEPTIN (ug/L)	10,5±10,9	7,9 (3,6-14,6)	12,6±9,1	10,9 (5,5-16,9)	0,028
Serumski kreatinin (μmol/l)	82,0±14,0	80,0 (73,0-91,0)	85,0±16,0	85,0 (75,0-93,0)	0,125
eGFR (ml/min/1,73m ²)	82,1±17,2	81,5 (72,5-88,5)	73,9±12,4	72,3 (67,7-82,8)	<0,001
ACR (mg/g)	5,8±9,5	3,6 (2,6-5,5)	29,4±94,5	5,1 (3,1-11,7)	0,003
NaCl (g/dan)	12,3±4,6	11,5 (9,6-13,7)	14,6±4,1	14,3 (11,8-17,4)	<0,001
24h natriurija- (mmol/dan)	210,1±79,0	196,6 (165,8-234,8)	249,5±69,7	243,9 (203,3-298,9)	<0,001

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); HOMA=inzulinska rezistencija; *=ne-MS vs.MS; MS=metabolički sindrom; *=MS vs ne-MS; Mann-Whitney test

Tablica 22. Antropometrijske mjere ispitanika muškog spola sa i bez metaboličkog sindroma

MUŠKARCI					
	Ne-MS N=49		MS N=24		
	Srednja vrijednost	Median	Srednja vrijednost	Median	p*
Dob (godine)	41,0±16,0	43,0 (28,0-53,0)	59,0±13,0	61,0 (51,0-69,0)	<0,001
RRS (mmHg)	124,2±9,7	124,0 (120,0-130,0)	161,8±25,7	157,5 (140,0-180,0)	<0,001
RRD (mmHg)	77,0±8,0	78,0 (74,0-82,0)	90,0±14,0	92,0 (77,0-101,0)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	81,0±14,0	81,0 (70,0-92,0)	94,0±13,0	92,0 (86,0-105,0)	<0,001
ITM (kg/m ²)	25,9±4,4	25,9 (22,5-29,1)	30,8±2,7	30,2 (28,7-31,7)	<0,001
OS (cm)	92,0±11,0	91,0 (85,0-99,0)	105,0±8,0	106,0 (103,0-110,0)	<0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon (25/75); OS=opseg struka; *=ne-MS vs.MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Muškarci s metaboličkim sindromom bili su starije životne dobi, imali veći ITM, arterijski tlak, opseg struka i veću tjelesnu masu. Te razlike bile su statistički značajne (p<0,001) (Tablica 22.)

Tablica 23. Laboratorijski pokazatelji ispitanika muškog spola sa i bez metaboličkog sindroma

Muškarci	Ne-MS (N=146)		MS (N=61)		p*
	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	
Glukoza (mmol/l)	5,2±0,5	5,1 (4,8-5,4)	7,3±2,6	6,4 (6,2-7,6)	<0,001
Inzulin (mU/L)	9,0±7,0	7,0 (5,0-11,0)	19,0±19,0	14,0 (10,0-18,0)	<0,001
HOMA Indeks	1,9±1,6	1,5 (1,1-2,5)	5,9±6,1	4,6 (2,9-6,7)	<0,001
Kolesterol (mmol/l)	5,3±1,3	5,3 (4,2-6,3)	6,1±0,8	6,1 (5,6-6,9)	<0,001
Trigliceridi (mmol/l)	1,4±0,8	1,1 (0,9-1,7)	2,9±2,8	2,3 (1,5-3,2)	<0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,5±0,3	1,4 (1,2-1,6)	1,4±0,4	1,3 (1,2-1,5)	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	3,2±1,1	3,2 (2,5-3,9)	3,7±0,7	3,5 (3,3-4,1)	0,004
ALDOSTERON (pmol/L)	411,5±195,3	363,0 (276,5-500,0)	351,4±111,6	319,1 (273,0-409,0)	0,280
ADIPONEKTIN mg/L (ug/ml)	8,2±7,3	5,6 (3,3-9,5)	12,1±11,9	9,3 (6,9-12,9)	0,017
LEPTIN (Ug/L)	4,3±4,3	3,4 (1,2-5,8)	7,8±8,3	6,2 (3,1-10,3)	0,016
Serumski kreatinin (μmol/l)	94,0±13,0	95,0 (88,0-99,0)	96,0±10,0	96,0 (92,0-100,0)	0,626
eGFR ml/min/1,73m ²	81,9±25,2	80,5 (69,5-86,5)	77,6±11,8	75,7 (69,5-83,9)	0,354
ACR (mg/g)	6,5±15,2	2,7 (2,3-5,5)	18,5±37,2	4,4 (2,4-11,0)	0,090
NaCl (g/dan)	9,8±3,7	9,5 (7,5-12,5)	9,6±3,3	9,6 (7,0-12,4)	0,014
24h natriurija (mmol/dan)	169,0±64,0	162 (129-213)	165,0±57,0	164 (120-213)	0,236

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); HOMA=inzulinska rezistencija; *=ne-MS vs.MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Osobe muškog spola iz skupine s metaboličkim sindromom, u usporedbi s osobama muškog spola bez metaboličkog sindroma, imale su više vrijednosti glukoze, inzulina, HOMA indeksa, serumskog kolesterola, trigliceirda, LDL-kolesterola, adiponektina i leptina, te niži HDL-kolesterol, ali bez značajne razlike u serumskom aldosteronu (Tablica 23.)(p=0.280).

Tablica 24. Antropometrijske mjere ispitanika ženskog spola sa i bez metaboličkog sindroma

ŽENE					
	Ne-MS N=98		MS N=37		
	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	p*
Dob (godine)	38,0±14,0	35,0 (27,0-47,0)	56,0±13,0	53,0 (47,0-70,0)	<0,001
RRS (mmHg)	118,3±13,6	118,0 (109,0-125,0)	154,9±20,1	156,0 (146,0-160,0)	<0,001
RRD (mmHg)	74,0±9,0	75,0 (68,0-81,0)	92,0±13,0	95,0 (86,0-100,0)	<0,001
Tjelesna masa (kg)	68,0±13,0	68,0 (60,0-76,0)	83,0±12,0	83,0 (77,0-90,0)	<0,001
ITM (kg/m ²)	25,7±5,4	25,2 (22,1-27,8)	31,3±3,6	31,5 (28,9-34,1)	<0,001
OS (cm)	82,0±15,0	82,0 (73,0-91,0)	100,0±9,0	98,0 (92,0-109,0)	<0,001

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon (25/75); OS=opseg struka; *=ne-MS vs.MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Osobe ženskog spola s metaboličkim sindromom bile su starije životne dobi, imale veći ITM, arterijski tlak, opseg struka i veću tjelesnu masu. Te razlike bile su statistički značajne (p<0,001) (Tablica 24.)

Tablica 25. Laboratorijski podaci ispitanika ženskog spola sa i bez metaboličkog sindroma

Žene	Ne-MS (N=98)		MS (N=37)		p*
	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	
Glukoza (mmol/l)	5,0±0,5	5,0 (4,7-5,3)	6,2±1,6	5,7 (5,5-6,4)	<0,001
Inzulin (mU/L)	9,0±6,0	7,0 (6,0-11,0)	14,0±7,0	13,0 (10,0-16,0)	<0,001
HOMA Indeks	2,1±1,5	1,6 (1,1-2,5)	3,8±2,1	3,4 (2,4-4,4)	<0,001
Kolesterol (mmol/l)	5,4±1,2	5,5 (4,5-6,1)	6,0±1,3	6,0 (5,2-6,8)	0,021
Trigliceridi (mmol/l)	1,1±0,6	1,0 (0,7-1,3)	2,1±0,9	2,1 (1,4-2,5)	<0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,6±0,3	1,6 (1,4-1,8)	1,4±0,4	1,3 (1,2-1,7)	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	3,3±1,0	3,3 (2,4-3,9)	3,7±1,0	3,6 (3,0-4,3)	0,049
ALDOSTERON (pmol/L)	480,9±231,8	438,5 (314,2-585,0)	420,8±195,9	361,5 (286,5-528,2)	0,225
ADIPONEKTIN mg/L (ug/ml)	12,5±7,6	10,6 (7,7-14,9)	12,8±7,2	11,5 (8,8-15,1)	0,620
LEPTIN (ug/L)	13,6±11,9	11,2 (5,9-16,8)	15,7±8,3	15,9 (9,0-20,5)	0,030
Serumski kreatinin (μmol/l)	75,0±9,0	75,0 (70,0-81,0)	79,0±15,0	77,0 (71,0-85,0)	0,370
eGFR ml/min/1,73m ²	82,3±11,5	81,7 (74,0-88,9)	71,6±12,3	70,2 (64,5-81,4)	<0,001
ACR (mg/g)	5,4±4,8	3,9 (2,9-5,4)	36,6±17,7	5,4 (3,7-14,0)	0,060
NaCl (g/dan)	7,8±3,4	7,4 (5,5-9,4)	8,2±3,3	8,8 (5,8-10,5)	0,294
24h natriurija (mmol/dan)	133,0±58,0	127 (94-161)	140,0±56,0	151 (100-180)	0,195

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); HOMA=inzulinska rezistencija; *=ne-MS vs. MS; MS=metabolički sindrom; Mann-Whitney test

Osobe ženskog spola iz skupine s metaboličkim sindromom, u usporedbi s osobama ženskog spola bez metaboličkog sindroma, imale su više vrijednosti glukoze, inzulina, HOMA indeksa, serumskog kolesterola, trigliceirda, LDL-kolesterola i leptina te niži HDL-kolesterol, glomerularnu filtraciju, ali bez značajne razlike u serumskom aldosteronu (Tablica 25.)(p=0.225).

Tablica 26. Antropometrijske mjere ispitanika s metaboličkim sindromom a ovisno o spolu

METABOLIČKI SINDROM					
	ŽENE N=37		MUŠKARCI N=24		
	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	p*
Dob (godine)	56,0±13,0	53,0 (47,0-70,0)	59,0±13,0	61,0 (51,0-69,0)	0,396
RRS (mmHg)	154,9±20,1	156,0 (146,0-160,0)	161,8±25,7	157,5 (140,0-180,0)	0,412
RRD (mmHg)	92,0±13,0	95,0 (86,0-100,0)	90,0±14,0	92,0 (77,0-101,0)	0,590
Tjelesna masa (kg)	83,0±12,0	83,0 (77,0-90,0)	94,0±13,0	92,0 (86,0-105,0)	0,002
ITM (kg/m ²)	31,3±3,6	31,5 (28,9-34,1)	30,8±2,7	30,2 (28,7-31,7)	0,404
OS (cm)	100,0±9,0	98,0 (92,0-109,0)	105,0±8,0	106,0 (103,0-110,0)	0,020

Legenda: ITM=indeks tjelesne mase; RRS=sistolički arterijski tlak, RRD=dijastolički arterijski tlak; SD=standardna devijacija; IQR=interkvartilni raspon (25/75); OS=opseg struka; *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Ispitanici s metaboličkim sindromom muškog spola u usporedbi s ispitanicima ženskog spola imali su veću tjelesnu masu i veći opseg stuka bez značajnijih razlika u dobi, vrijednostima arterijskog tlaka i indeksa tjelesne mase (koji je bio preko 30 kg/m² za obje ispitivane skupine); (Tablica 26.)

Tablica 27. Laboratorijski pokazatelji ispitanika s metaboličkim sindromom a ovisno o spolu

METABOLIČKI SINDROM					
	ŽENE (N=37)		MUŠKARCI (N=24)		
Laboratorijski pokazatelji	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	Srednja vrijednost i SD	Median (IQR)	p*
Glukoza (mmol/l)	6,2±1,6	5,7 (5,5-6,4)	7,3±2,6	6,4 (6,2-7,6)	0,001
Inzulin (mU/L)	14,0±7,0	13,0 (10,0-16,0)	19,0±19,0	14,0 (10,0-18,0)	0,345
HOMA Indeks	3,8±2,1	3,4 (2,4-4,4)	5,9±6,1	4,6 (2,9-6,7)	0,040
Kolesterol (mmol/l)	6,0±1,3	6,0 (5,2-6,8)	6,1±0,8	6,1 (5,6-6,9)	0,348
Trigliceridi (mmol/l)	2,1±0,9	2,1 (1,4-2,5)	2,9±2,8	2,3 (1,5-3,2)	0,443
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,4±0,4	1,3 (1,2-1,7)	1,4±0,4	1,3 (1,2-1,5)	0,368
LDL-kolesterol (mmol/l)	3,7±1,0	3,6 (3,0-4,3)	3,7±0,7	3,5 (3,3-4,1)	0,739
ALDOSTERON (pmol/L)	420,8±195,9	361,5 (286,5-528,2)	351,4±111,6	319,1 (273,0-409,0)	0,024
ADIPONEKTIN mg/L (ug/ml)	12,8±7,2	11,5 (8,8-15,1)	12,1±11,9	9,3 (6,9-12,9)	0,204
LEPTIN (ug/L)	15,7±8,3	15,9 (9,0-20,5)	7,8±8,3	6,2 (3,1-10,3)	<0,001
Serumski kreatinin (μmol/l)	79,0±15,0	77,0 (71,0-85,0)	96,0±10,0	96,0 (92,0-100,0)	<0,001
eGFR ml/min/1,73m ²	71,6±12,3	70,2 (64,5-81,4)	77,6±11,8	75,7 (69,5-83,9)	0,098
ACR (mg/g)	36,6±17,7	5,4 (3,7-14,0)	18,5±37,2	4,4 (2,4-11,0)	0,323
NaCl (g/dan)	8,2±3,3	8,8 (5,8-10,5)	9,6±3,3	9,6 (7,0-12,4)	0,022
24h natriurija (mmol/dan)	140,0±56,0	151 (100-180)	165,0±57,0	164 (120-213)	0,022

Legenda: GUK=glukoza u krvi; HDL-K=HDL kolesterol; LDL-K=LDL kolesterol; ACR=omjer albumin-kreatinin; eGFR=procjena glomerularne filtracije; IQR=interkvartilni raspon (25/75); HOMA=inzulinska rezistencija; *=muškarci vs. žene; Mann-Whitney test

Osobe ženskog spola u skupini ispitanika s metaboličkim sindromom imale su nešto više vrijednosti serumskog aldosterona (žene imaju inače viši serumski aldosteron no muškarci), muškarci su konzumirali više soli, imali više vrijednosti glukoze i viši HOMA indeks. (Tablica 27.)

U modelu prikazanom u Tablici 28. dob (beta= -0,424) i muški spol (beta= -0,167) bili su negativno, a opseg struka (beta= 0,310) bio je pozitivno povezan s razinom aldosterona. U ovome modelu GUK, trigliceridi, sistolički i dijastolički tlak, HDL-kolesterol, eGFR i 24h procjenjena natriurija nisu bili nezavisno povezani s koncentracijom aldosterona.

Tablica 28. Regresijski model povezanosti Aldosterona sa dobi, spolom, te nekim laboratorijskim parametrima

Aldosteron model (pmol/l)	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirani Koeficijenti	p
	B	Stand. greška	Beta	
	232,137	254,176		0,362
Dob (godine)	-7,859	1,690	-0,424	0,000
Spol 1= žensko 2 = muško	-106,364	49,548	-0,167	0,033
GUK (mmol/l)	2,796	16,934	0,013	0,869
Serumski trigliceridi (mmol/l)	-2,327	16,849	-0,010	0,890
RRS (mmHg)	0,220	1,317	0,017	0,868
RRD (mmHg)	1,128	2,210	0,047	0,610
OPSEG struka (cm)	6,143	1,634	0,310	0,000
HDL-kolesterol (mmol/l)	109,239	63,455	0,126	0,087
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-0,298	1,260	-0,016	0,813
24h natriurija (mmol/dan)	-0,612	0,573	-0,082	0,287

Legenda: RRS – sistolički arterijski tlak; RRD – dijastolički arterijski tlak; eGRF – procjena glomerularne filtracije

Glukoza u krvi (GUK) (beta=0,209) i eGFR (beta= -0,168) bili su nezavisno povezani s ACR-om, dok dob, spol, trigliceridi, sistolički i dijastolički tlak, opseg struka, HDL-kolesterol i 24h procjenjena natriurija te serumski aldosteron nisu bili značajni prediktori ACR-a (Tablica 29.)

Tablica 29. Regresijski model – prediktori ACR

Model	Nestandardizirani Koeficijenti		Standardizirani Koeficijenti	p
	B	Standardna pogreška	Beta	
	21,836	48,105		0,650
Dob (godine)	0,194	0,325	0,061	0,552
spol 1= žensko 2 = muško	-10,758	9,313	-0,098	0,249
Glukoza (mmol/l)	7,765	3,078	0,209	0,012
Trigliceridi (mmol/l)	0,407	3,064	0,010	0,895
RRS (mmHg)	0,096	0,240	0,043	0,689
RRD (mmHg)	0,006	0,403	0,001	0,989
OPSEG struka (cm)	-0,134	0,356	-0,039	0,708
HDL-kolesterol (mmol/l)	-5,746	11,876	-0,038	0,629
eGFR (ml/min/1,72m ²)	-0,540	0,230	-0,168	0,020
Natriurija (mmol/dan)	0,100	0,105	0,077	0,342
ALDOSTERON (pmol/L)	0,012	0,013	0,068	0,367
ITM (kg/m ²)	-0,624	0,966	-0,062	0,519

Legenda: RRS – sistolički arterijski tlak; RRD – dijastolički arterijski tlak; eGRF – procjena glomerularne filtracije; ITM – indeks tjelesne mase;

Logistički model koji slijedi (Tablica 30.) prikazuje kako kako metabolički sindrom (bez leptina, adiponektina, aldosterona) predisponira za kroničnu bubrežnu bolest (KBB) i oštećenje ciljnih organa (ACR).

U logističkom modelu koji je bio prilagođen za dob i spol, metabolički sindrom bio je povezan s većom šansom za oštećenje ciljnih organa definirano kao ACR>30 na način da su osobe s metaboličkim sindromom imale 14 puta veći omjer šansi za ACR>30 (OR 14,3 [1,5, 142,9]).

Tablica 30. Logistički model metaboličkog sindroma

ACR>30 mg/g	Exp(B)	95% interval pouzdanosti za Exp(B)	
		Donja granica	Gornja granica
Dob	1,026	0,971	1,084
Spol 1=ženski 2=muški	0,811	0,197	3,339
[ne-MS=0] [MS=1]	14,3	1,5	142,9

Legenda: MS-metabolički sindrom; ne-MS – ispitanici bez metaboličkog sindroma; ACR – omjer albumin-kreatinin; eGRF – procjena glomerularne filtracije

U logističkom modelu koji je bio prilagođen za dob i spol, metabolički sindrom nije bio povezan s većom šansom za smanjenu funkciju bubrega definiranu kao eGFR<60 ml/min/1.73m² (OR 2,8 [0,6, 13,9]) (Tablica 31.)

Tablica 31. Logistički model

eGFR>60 ml/min/1.73m ²	Exp(B)	95% interval pouzdanosti za Exp(B)	
		Donja granica	Gornja granica
Dob	1,041	0,989	1,096
Spol 1=ženski 2=muški	1,368	0,318	5,878
[ne-MS=0] [MS=1]	2,8	0,6	13,9

Legenda: MS-metabolički sindrom; ne-MS – ispitanici bez metaboličkog sindroma; ACR – omjer albumin-kreatinin; eGRF – procjena glomerularne filtracije

U modelima prilagođenim za dob i spol, aldosteron nije bio prediktor niti eGFR<60 (OR 0,999 [0,997, 1,003]), niti ACR>30 (OR 1,000 [0,997, 1,003]).

Dob je bila prediktor i eGFR<60 (OR 1,057 [1,009, 1,107]) i ACR>30 (OR 0,953 [0,908, 1,000]), (Tablica 32 i 33.).

Tablica 32.

eGFR>60 ml/min/1.73m ²	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% interval pouzdanosti za Exp(B)	
							Donja granica	Gornja granica
Intercept	-6,137	1,688	13,217	1	0,000			
Dob	0,055	0,024	5,462	1	0,019	10,057	1,009	1,107
1,00 ALDOSTERON (pmol/l)	0,000	0,001	0,000	1	0,999	1,000	0,997	1,003
[Spol: 1= žensko; 2=muško]	0,337	0,750	0,202	1	0,653	1,400	0,322	6,089

Tablica 33.

ACR>30 mg/g	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% interval pouzdanosti za Exp(B)	
							Donja granica	Gornja granica
Intercept	5,403	1,737	9,680	1	0,002			
dob	-0,048	0,025	3,861	1	0,049	0,953	0,908	1,000
1,00 ALDOSTERON pmolL	0,000	0,002	0,003	1	0,957	1,000	0,997	1,003
Spol 1=ženski 2=muški	0,425	0,749	0,323	1	0,570	1,530	0,353	6,638

Legenda: ACR – omjer albumin-kreatinin; eGRF – procjena glomerularne filtracije

Tablica 34. Prikazuje ima li razlike u serumskom aldosteronu između osoba s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma nakon prilagodbe za dob, spol i natriuriju.

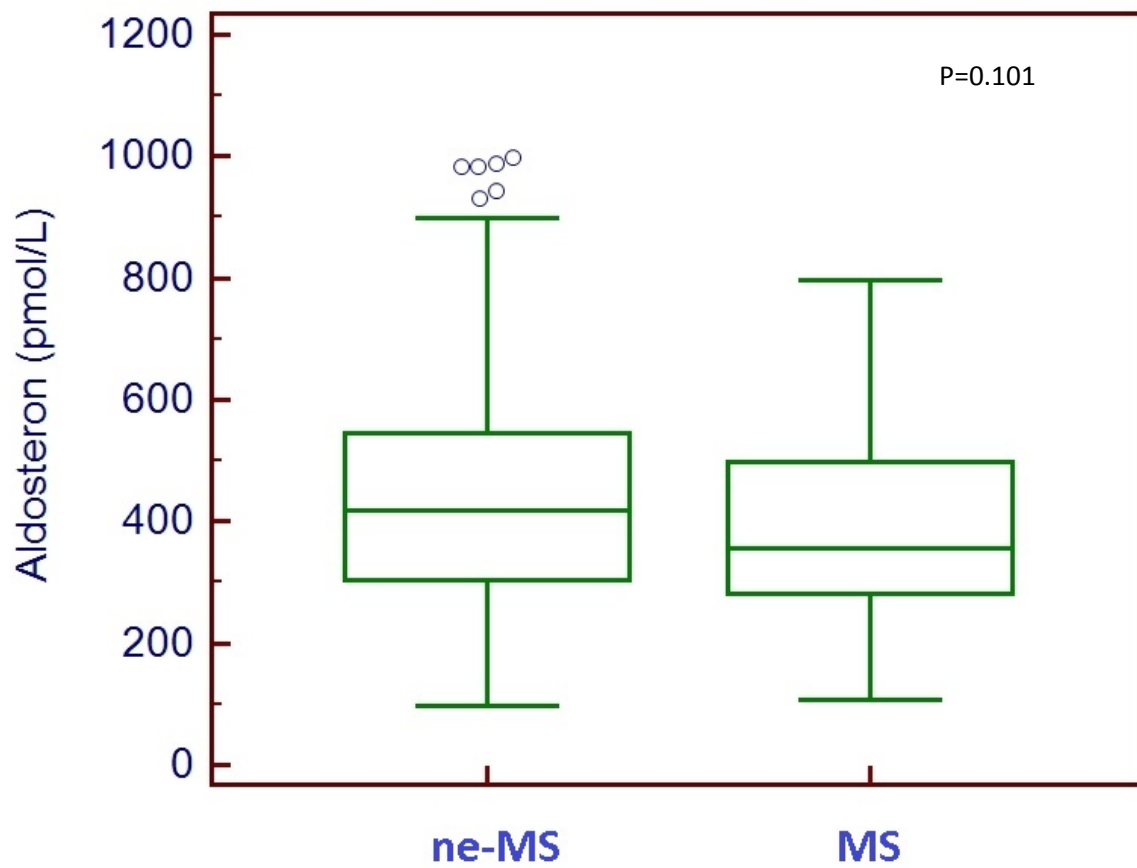
Tablica 34.

ALDOSTERON pmol/L

		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Intercept	Hypothesis	5155682,453	1	5155682,453	57,172	0,000
	Error	5261614,351	58,347	90177,893		
Dob	Hypothesis	745150,821	1	745150,821	8,790	0,003
	Error	17123527,469	202	84769,938		
Natriurija	Hypothesis	204209,666	1	204209,666	2,409	0,122
	Error	17123527,469	202	84769,938		
MS	Hypothesis	11795,122	1	11795,122	0,513	0,476
	Error	2091057,969	90,952	22990,896		
Spol 1=ženski 2=muški	Hypothesis	176873,394	1	176873,394	11,634	0,001
	Error	648185,460	42,634	15203,632		
MS * Spol 1=ženski 2=muški	Hypothesis	2529,137	1	2529,137	0,030	0,863
	Error	17123527,469	202	84769,938		

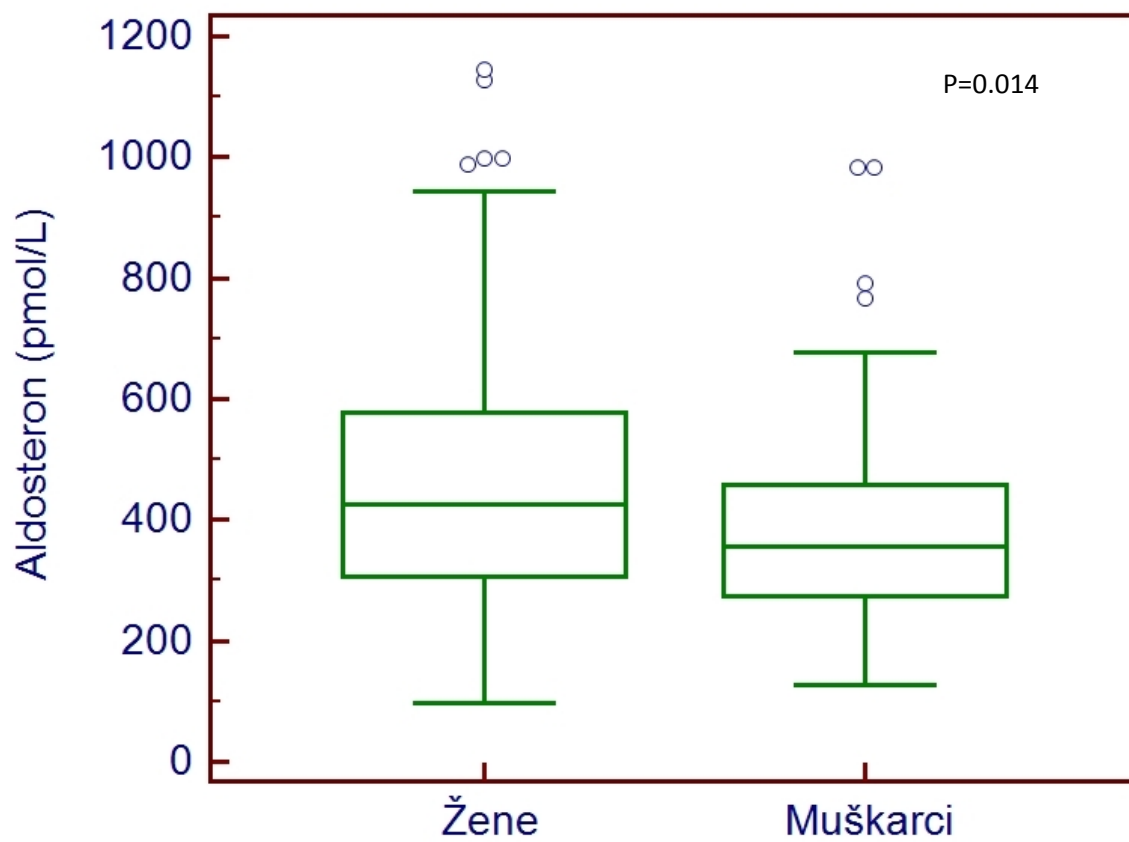
Legenda: MS – metabolički sindrom

Iz navedene tablice razabire se kako razlika u serumskom aldosteronu ne postoji između MS i ne-MS skupine nakon prilagodbe za dob, spol i natriuriju.



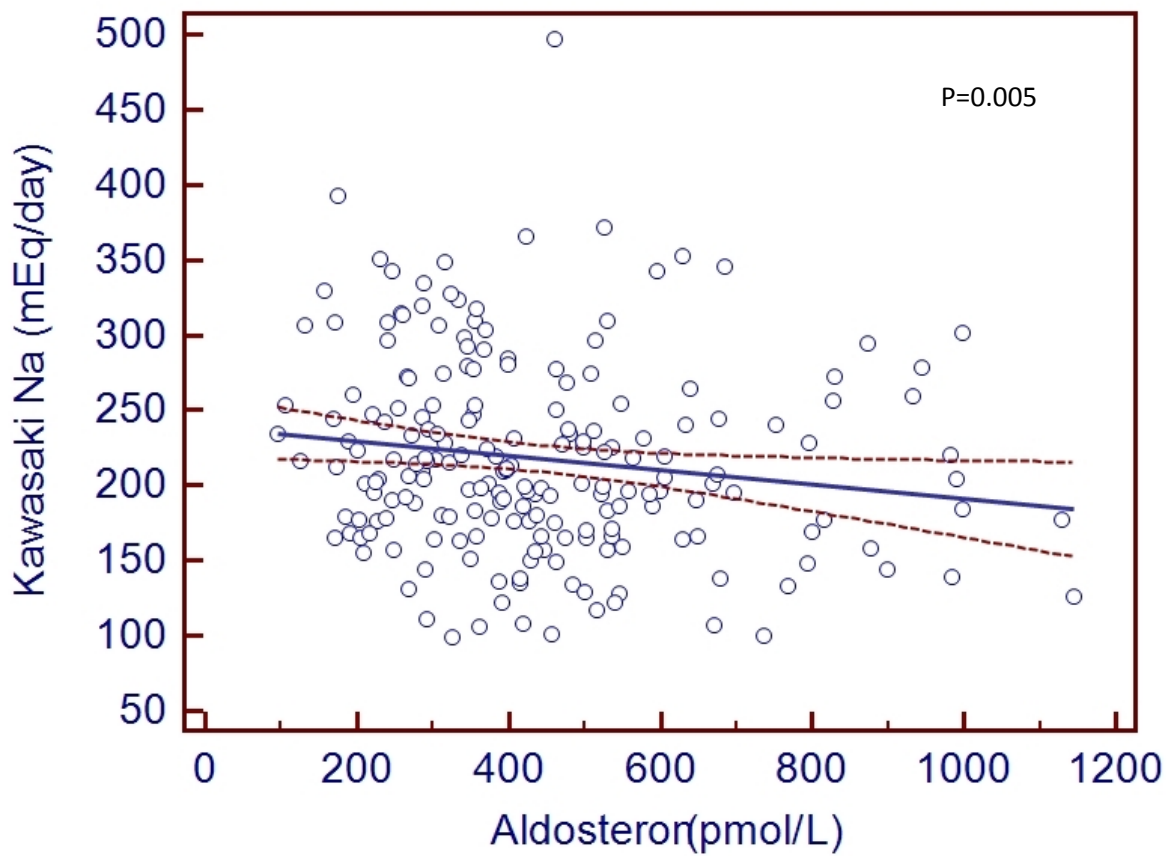
Slika 17. Usporedba serumskog aldosterona u ispitanika MS i ne-MS

I nakon prilagodbe za unos soli i dalje se nije našla značajna razlika u vrijednosti serumskog aldosterona između dvije ispitivane skupine ($p=0,547$).



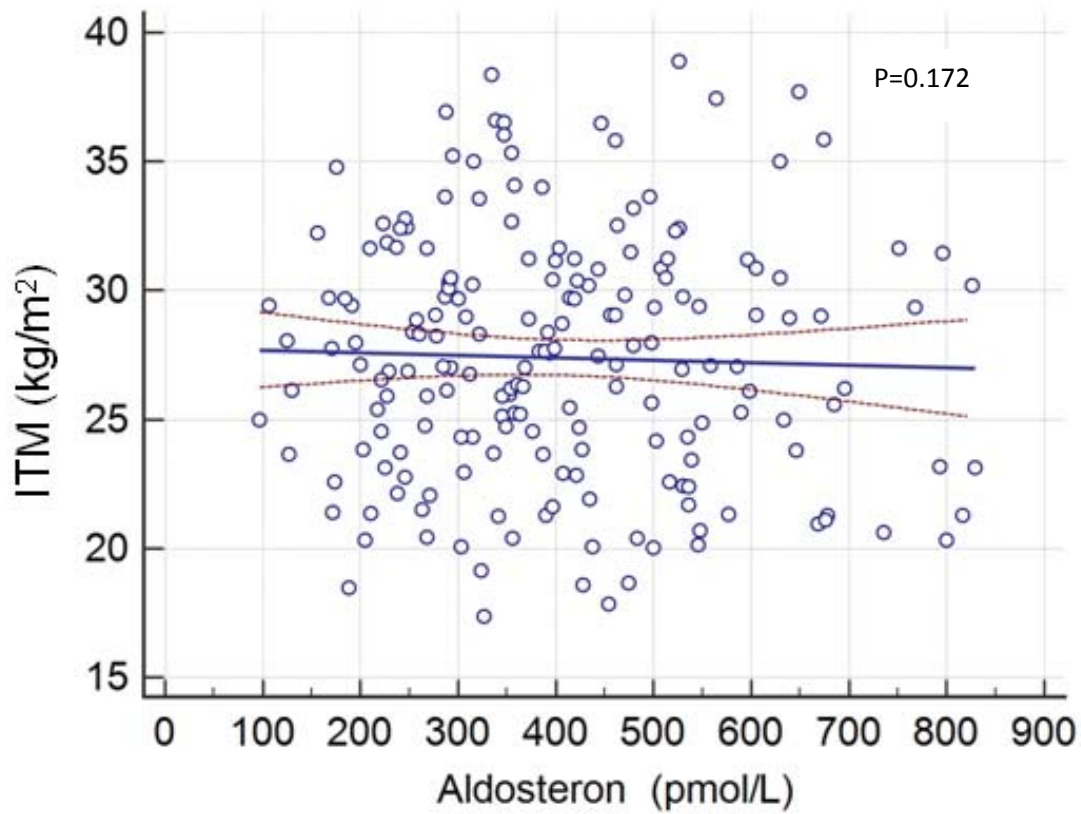
Slika 18. Prikaz vrijednosti serumskog aldosterona ovisno o spolu

Osobe ženskog spola imale su više vrijednosti serumskog aldosterona. Ta je razlika bila statistički značajna.



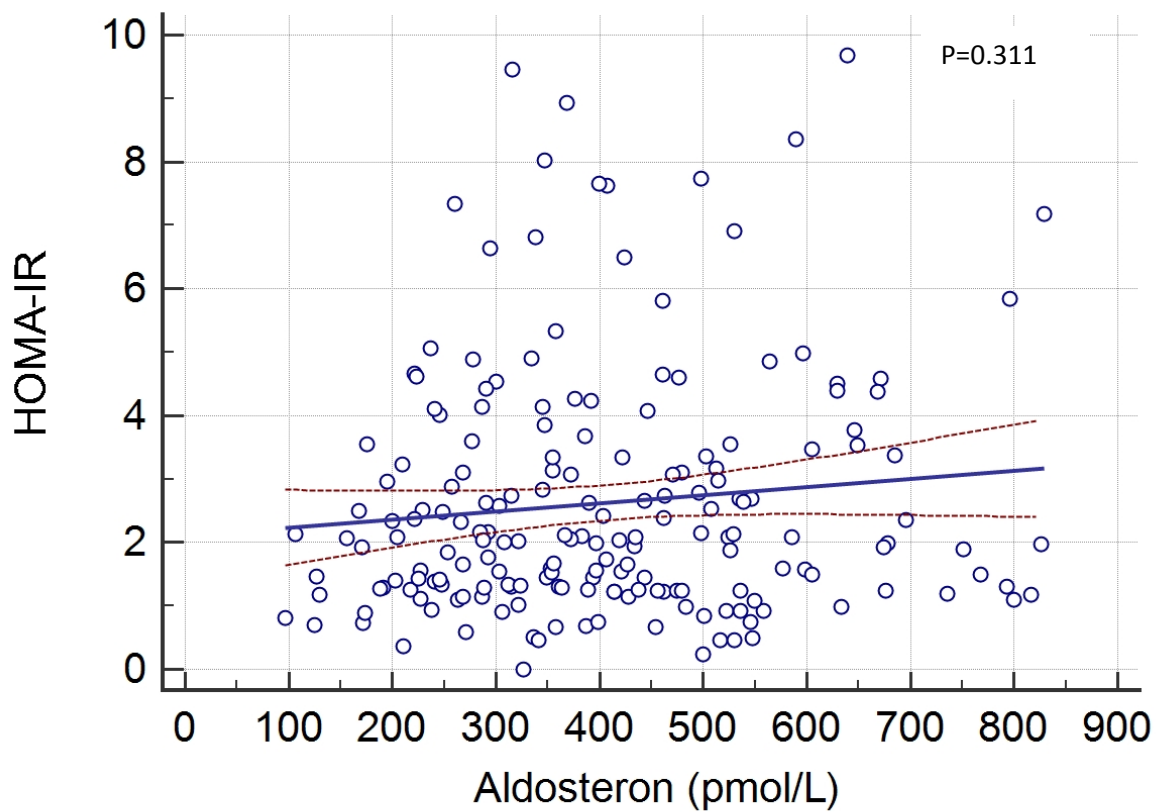
Slika 19. Korelacija aldosterona sa unosom soli

Slika pokazuje kako porastom serumskog aldosterona pada natriurija. Trend je bio statistički značajan i očekivan.



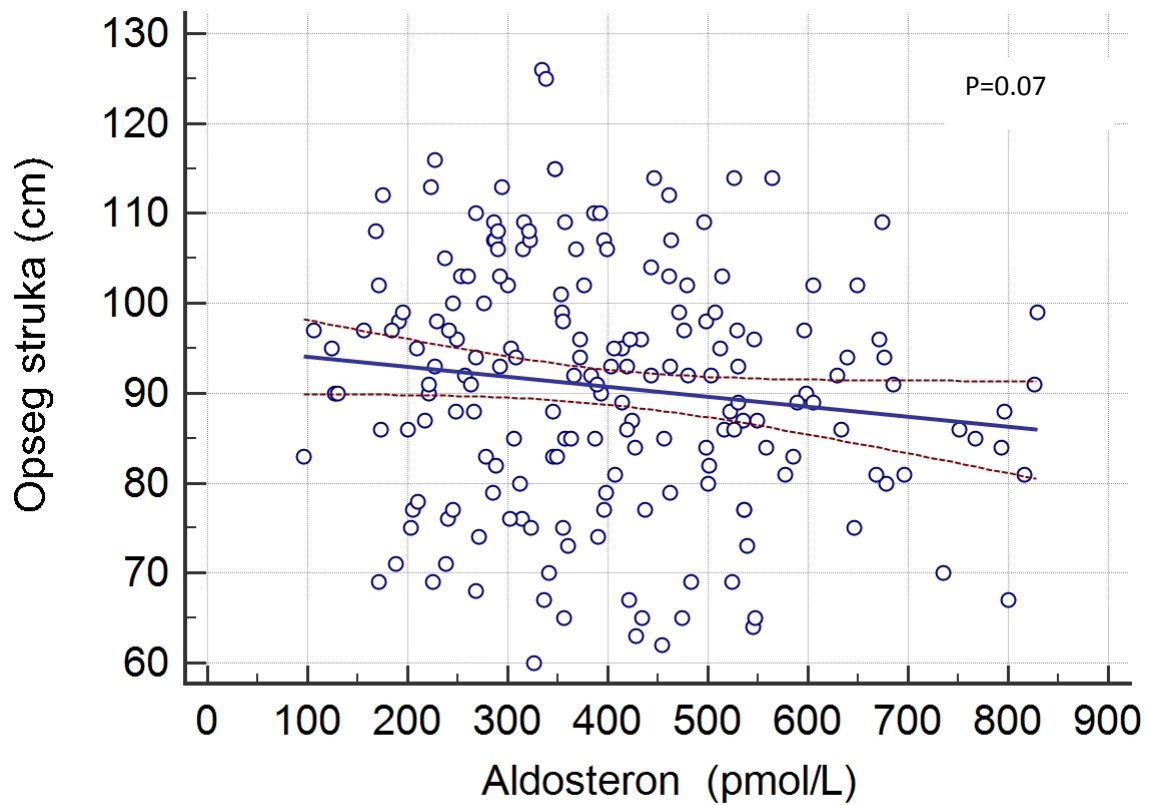
Slika 20. Korelacija aldosterona sa indeksom tjelesne mase

Opseg struka nije bio popraćen značajnim porastom serumskog aldosterona.



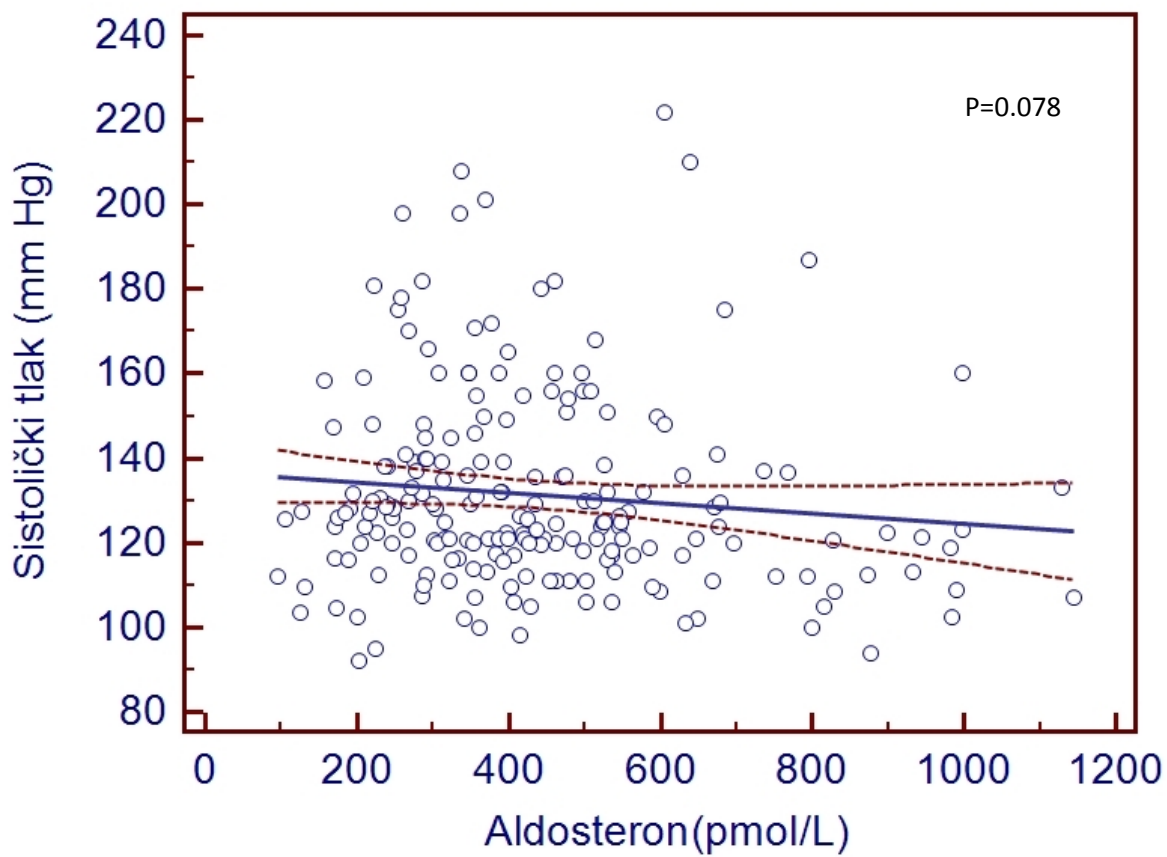
Slika 21. Korelacija HOMA indeksa i serumskog aldosterona

Porastom serumskog aldosterona raste inzulinska rezistencija iskazana HOMA indeksom. No taj trend nije bio statistički značajan.



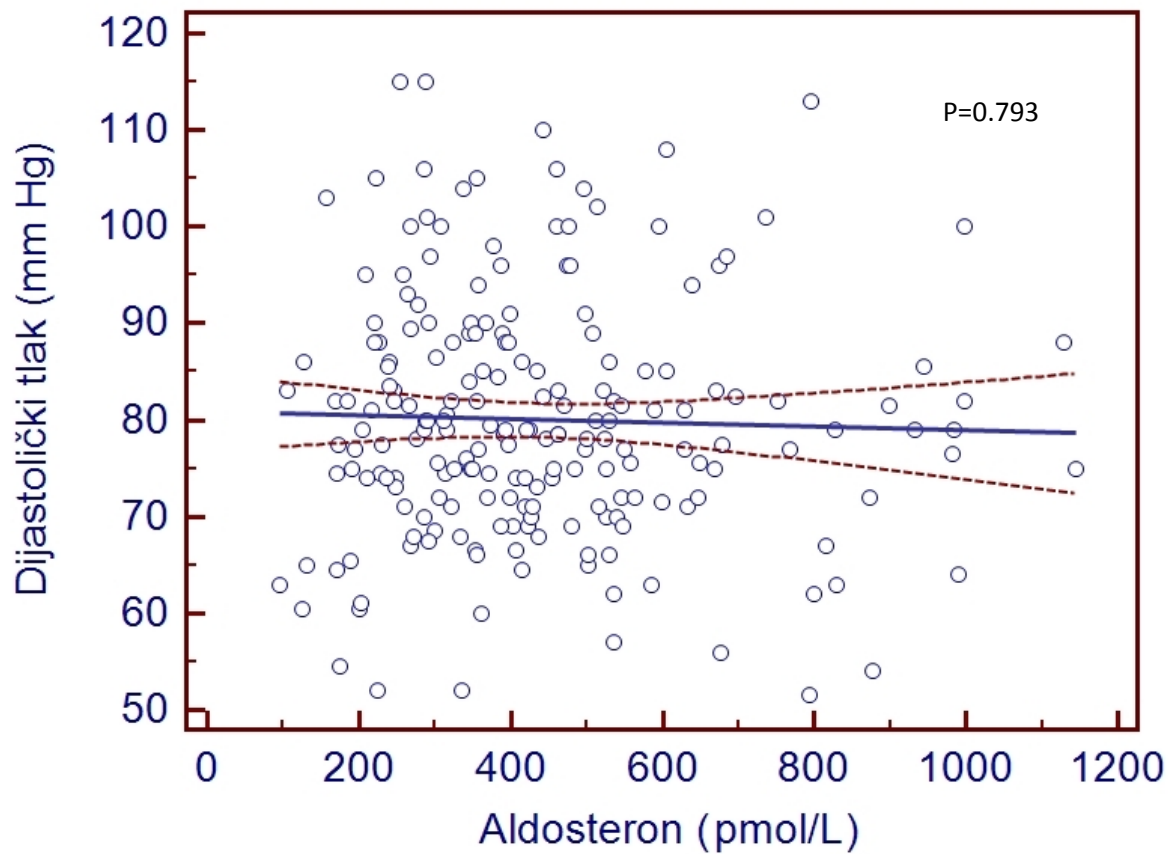
Slika 22. Korelacija serumskog aldosterona s opsegom struka

Nismo našli povezanosti serumskog aldosterona s opsegom struka.



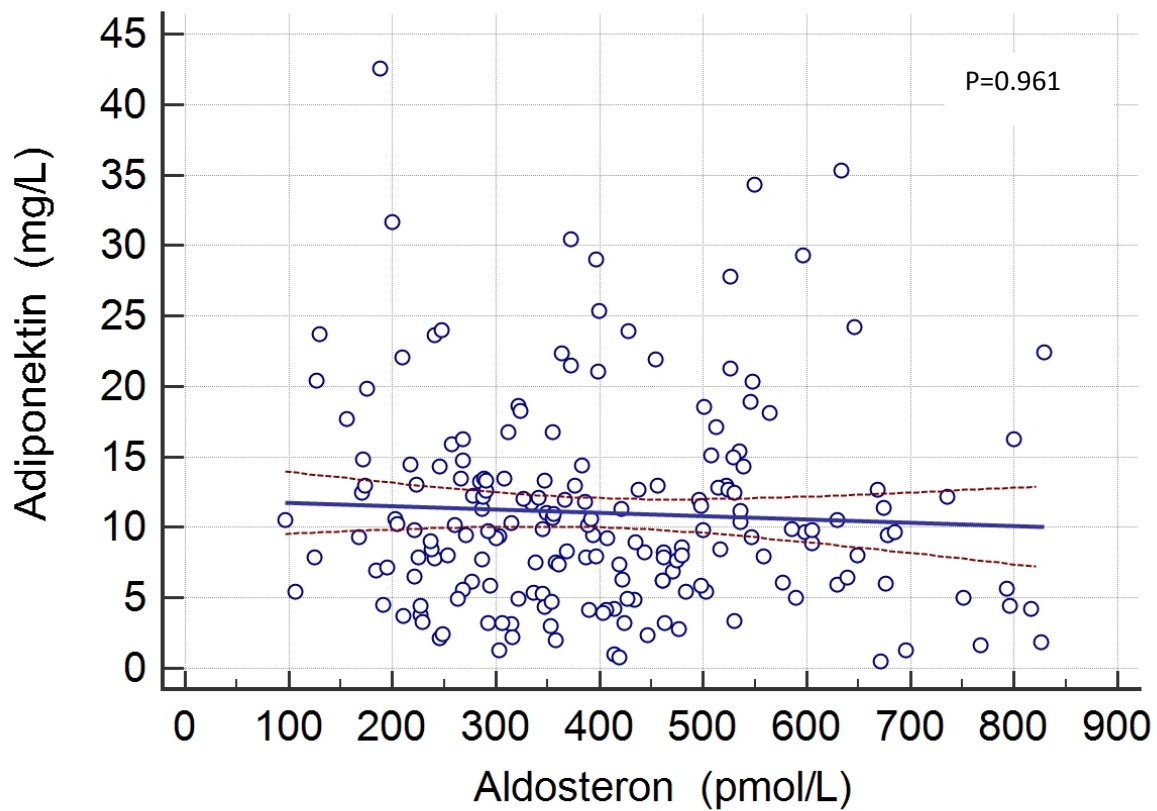
Slika 23. Korelacija serumskog aldosterona s sistoličkim arterijskim tlakom

Nije nađena značajna korelacija serumskog aldosterona i sistoličkog arterijskog tlaka.



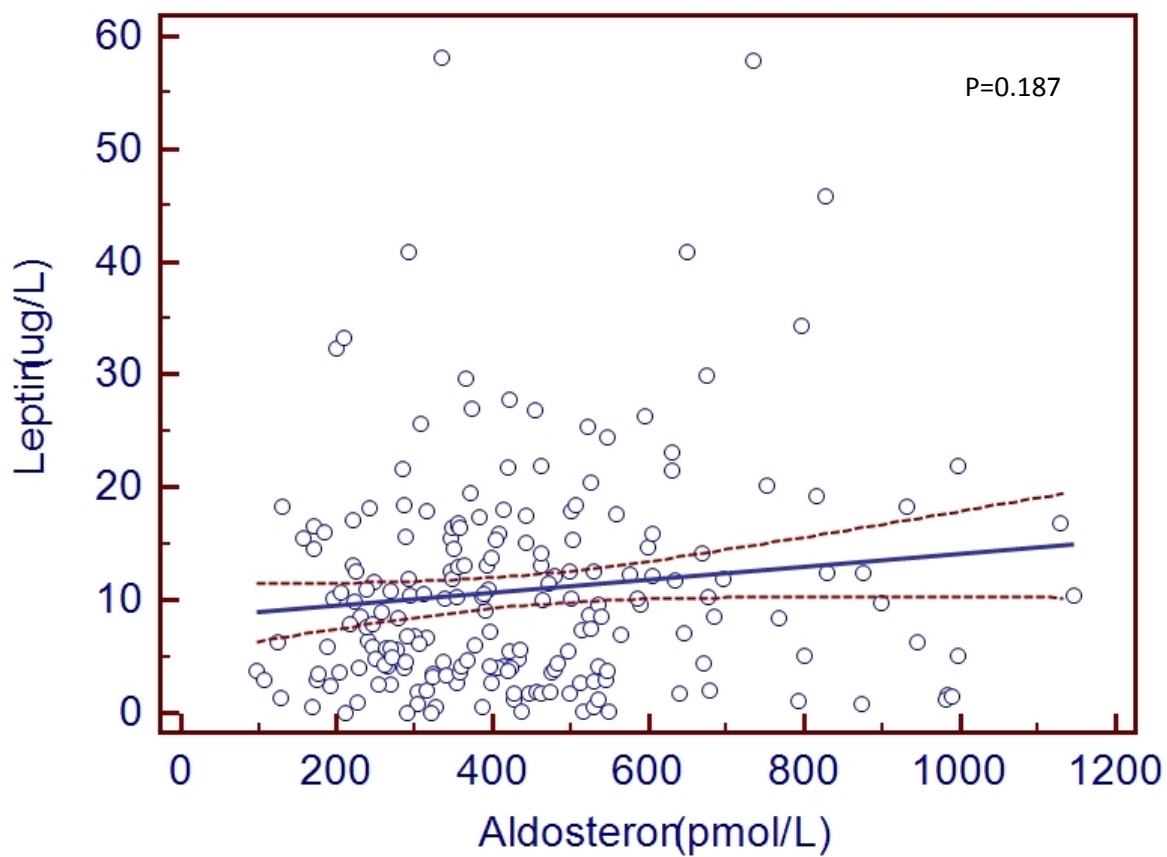
Slika 24. Korelacija serumskog aldosterona s dijastoličkim arterijskim tlakom

Nije nađena značajna korelacija serumskog aldosterona i dijastoličkog arterijskog tlaka.



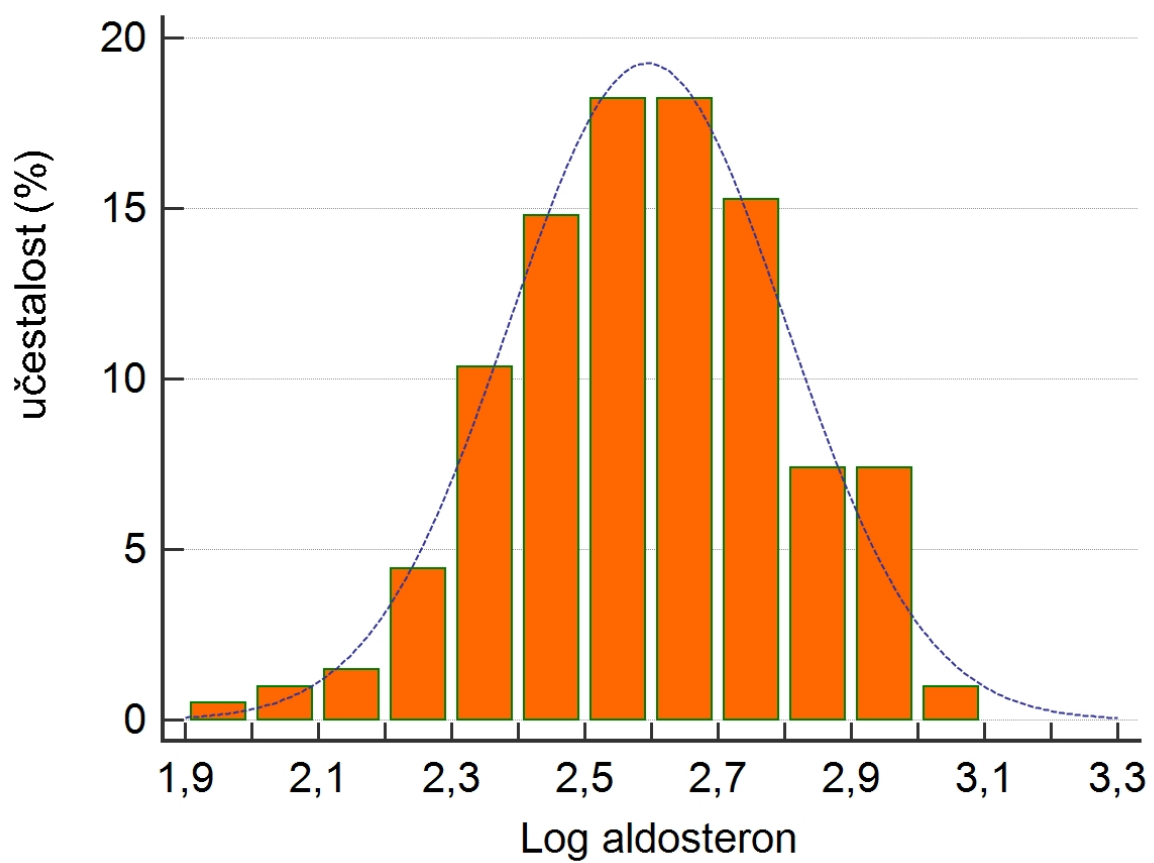
Slika 25. Korelacija serumskog aldosterona s serumskim adiponektinom

Nije nađena značajna korelacija između serumskog aldosterona i adiponektina.



Slika 26. Korelacija serumskog aldosterona sa serumskim leptinom

Porastom serumskog aldosterona raste serumski leptin no ta povezanost nije bila statistički značajna.



Slika 27. Raspodjela aldosterona u ispitivanoj skupini

6. RASPRAVA

Prevalencija pretilosti, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije u porastu je kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Udruživanje čimbenika rizika, pretilosti visceralnog tipa, povišenog arterijskog tlaka te šećerne bolesti dovodi do nastanka sindroma kojeg nazivamo metabolički sindrom. Premda ne postoje do sada jasni podaci koliko je on učestao u Hrvatskoj, može se indirektno zaključiti kako je prisutan i u porastu jer je incidencija sastavnica koje ga čine također u porastu. Jedna od bitnih komponenti metaboličkog sindroma jest pretilost visceralnog tipa. U svjetlu novih spoznaja upravo su adipociti visceralnog masnog tkiva generatori metaboličkog poremećaja u osoba s metaboličkim sindromom. Uz adipokine koje luče mogu sintetizirati sve komponente RAAS. Sve to ide u prilog opažanjima da je prevalencija aldosteronizma u porastu. Istraživanja ukazuju na mogućnost da postoji izravna, možda i uzročno-posljedična povezanost metaboličkog sindroma i pojačane aktivnosti nadbubrežnih žlijezda što bi moglo rezultirati prekomjernom sintezom aldosterona, hiperplazijom nadbubrežnih žlijezda i nastankom hiperaldosteronizma. Navedeno vodi ka nastanku arterijske hipertenzije, intoleranciji glukoze i šećernoj bolesti te dislipidemiji što sve skupa čini zatvoren krug – perpetuirajući metabolički poremećaj u osoba s metaboličkim sindromom.

Postavlja se logično pitanje kolika je učestalost metaboličkog sindroma u Hrvatskoj?

Podaci iz Hrvatske, a koji se odnose na prevalenciju metaboličkog sindroma u ruralne populacije vrlo su oskudni kao i podaci iz ostalih zemalja regije.

Skupina autora iz Hrvatske u posljednjih je nekoliko godina izvjestila o prevalenciji metaboličkog sindroma u Hrvatskoj ali su bili fokusirani samo na određene regije Republike Hrvatske. Tako se razabire iz rada Tucak-Zorić i suradnika da je prevalencija MS u kontinentalnom dijelu Hrvatske (Baranja), koristeći NCEP-ATPIII kriterije 40% (35% u

muškaraca i 42% u žena). Ti su podaci sukladni onima iz ovog istraživanja. No navedeni podaci nisu eksplicitno podaci za ruralna područja kao što su to podaci ovog istraživanja ¹⁰³. S druge strane postoje izvještaji o podacima sa hrvatskih otoka. Velika *Seven Country* studija ¹⁰⁴ pokazala je prije više desetljeća da su stanovnici mediteranskih krajeva imali manji rizik za razvitak kardiovaskularnih bolesti. To je bilo točno polovicom prošlog stoljeća kada je Seven countries istraživanje rađeno, ali više nije tako zadnjih desetljeća ¹⁰⁵. U prilog tome govore i podaci DeKa i suradnika koji su ispitivajući stanovnike otoka Hvara izvještavali o ukupnoj prevalenciji MS od 26% (32% u muškaraca, 24% u žena). Razlika nije uočena niti u studiji Kolčić i suradnika koja ukazuje da je dapače i u hrvatskoj otočnoj populaciji prevalencija MS izrazito visoka. Rabeći NCEP-ATP III kriterije, doduše na malom uzorku od svega 350 ispitanika nekoliko hrvatskih otoka, nađena je prevalencija MS od 34%. Na otoku Mljetu bila je čak 53%. Stoga danas možemo zaključiti da je nestala razlika između kontinenta i otoka. Razlog tomu je najvjerojatnije migracija stanovništva te promjena obrazaca ponašanja, načina života pa i prehrane ^{106, 107}.

Bazu svih podataka te osnovu svih usporedbi čine podaci iz poznate američke NHANES studije gdje je prevalencija metaboličkog sindroma u općoj ispitivanoj populaciji, koristeći NCEP ATP III i IDF kriterije bila 34.5%, odnosno 39%. Prigodom toga došlo je do preklapanja komponenti između korištenih definicija tog sindroma za čak 93%. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na učestalost preklapanja od 88% uspoređujući te dvije definicije. Europsku sliku ocrta ova godine publicirana velika studija na preko 163 517 ispitanika koja podatke crpi iz 10 kohorti 7 europskih zemalja a u definiciji MS koristi NCEP-ATP III kriterije. Prevalencija pretilosti razlikuje se među ispitivanim skupinama. Kreće se od 11.6% u Talijanskoj CHRIS kohorti do 26.3% u Njemačkoj KORA kohorti. Italija ima i najmanju prevalenciju MS u žena tj. 24%, dok Finska ima najvišu- 65% (Finnish Health2000 kohorta). U muškaraca je slika nešto drugačija, ali opet u korist Talijana – ona iznosi 43%, dok prednjače Finci sa prevalencijom od 78% u DILGOM kohorti. Arterijska hipertenzija najviše

pridonosi prevalenciji metaboličkog sindroma ¹⁰⁸. Prema podacima ovog istraživanja prevalencija metaboličkog sindroma iznosi 44%, 37.5% u muškaraca, 47.7% u žena. U ovoj ispitivanoj populaciji prati se obrnuti trend, tj, žene imaju češće metabolički sindrom nego muškarci. Rezultati gore navedenih kohorti iz europskih zemalja baziraju se na podacima urbane i ruralne populacije, dok su naši podaci prvenstveno iz ruralne populacije.

Postoji nekoliko nedavno publiciranih radova koji analiziraju usporedbu prevalencija metaboličkog sindroma, ovisno o definiciji koja se rabi. Najčešće je to usporedba NCEP-ATPIII i IDF definicija. I podaci ovog istraživanja govore u prilog značajnoj razlici u prevalenciji MS jer IDF definicija prepoznaje više ispitanika s MS (NCEP-ATPIII 44,0% prema IDF 48,6%). Jedan od glavnih razloga zašto se uporabom IDF nalazi više osoba s metaboličkim sindromom su niže vrijednosti opsega struka kao uključnog kriterija u definiciju sindroma (vidi Tablicu 1).

Taj se trend razlike prati u publiciranim studijama diljem svijeta. Prema podacima iz NHANES studije, Ford izvještava kako sukladno NCEP-ATPIII kriterijima u skupini od 3601 ispitanika ima 34,5% osoba s MS, dok sukladno IDF ima 39% uz podudarnost skupina oko 93% ¹⁰⁹.

Njemačka studija na 35869 ispitanika Moebus i suradnika testirala je četiri postojeće definicije i potvrdila već poznate trendove koji se uočavaju i u studijama koje su se kasnije provodile. Ona postavlja pitanje usuglašavanja definicija i uključnih kriterija jer svaka nova definicija novači sve više bolesnika svrstavajući ih u one sa metaboličkim sindromom ¹¹⁰.

Grčka studija na 9669 ispitanika ukazuje na značajnu razliku (43,4% prema 24,5%) u korist IDF definicije. To može značiti kako Grci imaju manji opseg struka nego Hrvati (što se uvidom u podatke i jasno razabire) ¹¹¹. Skupina Brazilskih autora na 200 ispitanika s MS i 140 kontrolnih ispitanika, uspoređujući dvije definicije izvještava, sukladno grčkim autorima kako IDF ima prevagu nad NCEP-ATPIII (46% prema 35,5%) no NCEP-ATPIII definicija

bolje prokazuje bolesnike s metaboličkim sindromom koji imaju viši kardiovaskularni rizik¹¹². Slične zaključke donosi i studija iz Koreje Choi i suradnika¹¹³.

Istraživanje autora iz Indije, Yadav i suradnika, na 700 ispitanika gradske populacije koristeći tri definicije (NCEP-ATPIII, IDF i WHO) izvještava o prevalenciji metaboličkog sindroma 45,8%, 57,7% i 28%¹¹⁴. Navedene razlike prate se i u rezultatima ove disertacije uz još jednu sličnost- koristeći sve tri definicije, žene su imale najvišu prevalenciju MS (Slika 10).

Nedavno objavljena studija iz Šri Lanke prednost daje NCEP-ATPIII definiciji u osoba s MS (NCEP-ATPIII prema IDF – 46,1% prema 38,9%). Autori navode da su ispitanici imali niže vrijednosti opsega struka, ali zato češće metabolički poremećaj (šećernu bolest, dislipidemiju). Definicija NCEP-ATPIII bolje je razlučila ispitanike s većim rizikom za razvitak dijabetesa tip 2 i kardiovaskularnih bolesti¹¹⁵. NHANES studija također ukazuje kako gradsko pučanstvo ima otprilike 10 do 15% višu prevalenciju metaboličkog sindroma. Općenito postoji pretpostavka da gradska populacija ima nezdravije obrasce ponašanja te da vjerojatno, radi načina života, seoska populacija živi zdravije pa može se očekivati u njih manja prevalencija metaboličkog sindroma.

Pregledom literature vidljivo je da su se problemom metaboličkog sindroma u seoske populacije, uglavnom bavili istraživači iz Azije i Afrike. Naravno da ti podaci, s obzirom na rasne i antropometrijske razlike, teško mogu biti uspoređivani sa hrvatskom ruralnom populacijom.

Gyakobo i sur. na ruralnoj populaciji Ghane od 228 ispitanika, koristeći definicije IDF i NCEP-ATPIII izvještavaju o prevalenciji MS 39,5% i 15% s time da je češći u žena. Niža prevalencija MS prema NCEP ATPIII može se objasniti i višim kriterijima postavljenim za patološku vrijednost opsega struka. I u ovom istraživanju pratimo trend kako osobe ženskog spola imaju češće MS. Radilo se o ruralnoj populaciji baš kao i u ispitanika ove disertacije¹¹⁶.

Cho i sur. su na 3189 ispitanika ruralnog dijela Koreje koristeći NCEP ATPIII definiciju MS tražili povezanost serumskog albumina (kao indikatora uhranjenosti) i metaboličkog sindroma. Iz rezultata se razabire da oni uhranjeniji imaju prevalenciju metaboličkog sindroma između 32 i 43% ¹¹⁷. S obzirom kako ispitanici ove disertacije imaju srednji ITM 28 kg/m² te prevalenciju MS 44% to je u suglasju s Chao i suradnicima.

Zhang i suradnici, koristeći IDF definciju MS, u 6300 bolesnika s arterijskom hipertenzijom ruralne populacije Kine našli su prevalenciju MS od 33,9% i 37,6% (Han i Mongolska populacija) s trendom veće prevalencije u osoba ženskog spola unatoč različitosti dviju etničkih skupina ¹¹⁸.

Nedavno publicirana studija Zabetiana iz Irana na 10368 ispitanika izvještava o prevalenciji metaboličkog sindroma od 32,1% i 33,2% prema IDF i NCEP-ATPIII klasifikaciji ¹¹⁹. U ovoj studiji nije ispitivana posebno ruralna populacija ali ono što je čini sličnom onoj iz ove disertacije jest visoka podudarnosti između IDF i NCEP-ATPIII definicije u definiranju bolesnika s metaboličkim sindromom.

Slično kao i u razvijenim zemljama Zapada, tako se i u zemljama u razvoju prati trend porasta metaboličkog sindroma, posebice u žena ¹²⁰. Uzrok navedenom nalazim u određenim demografskim i epidemiološkim promjenama koje prate današnji život. Smanjen mortalitet i dulji životni vijek s jedne strane, a smanjen broj zaraznih bolesti no veći broj kroničnih nezaraznih bolesti u razvijenim zemljama, dovodi do značajnih promjena u svakodnevnom obrascu prehrane i tjelesne aktivnosti. Te promjene utječu na promjenu metabolizma i raspodjelu mišićnog ali, još važnije, masnog tkiva dovodeći po povišenog indeksa tjelesne mase, povećane visceralne pretilosti te vezano uz to dislipidemije i tipa 2 šećerne bolesti. Takav obrazac prati i naše, hrvatsko, ruralno stanovništvo koje, realno, ako ima posao, radi u gradu te preuzima obrazac ponašanja (prehrana, svakodnevne navike) gradskog stanovništva.

Takav obrazac sve više preuzimaju i žene pa ne čude rezultati našeg istraživanja da upravo osobe ženskog spola imaju višu prevalenciju metaboličkog sindroma.

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na jasnu povezanost metaboličkog sindroma i bubrežne funkcije. Ne samo da ispitanici s metaboličkim sindromom imaju češće sniženu glomerularnu filtraciju i albuminuriju, nego se prati i obrnuto - kako se smanjuje glomerularna filtracija, te prema KDIGO definiciji prate viši stupnjevi bubrežnog zatajenja, tako se u tih bolesnika nalazi i veći broj komponenata koje čine metabolički sindrom. To je dobro poznato i opisano u dosad publiciranim radovima ¹²¹. Neki autori MS nazivaju i “kardiorenalni sindrom” zbog njegove uske povezanosti sa bolestima srca i bubrega ^{122, 123}. Metabolički sindrom i komponente koje ga čine ne povisuju samo rizik od kardiovaskularnih bolesti - infarkta miokarda ili moždanog udara, već i od kroničnog bubrežnog zatajenja. Naravno, vrijedi i obratno, metabolički sindrom potiče kronično bubrežno zatajenje koje onda povisuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. S obzirom na usku povezanost srca i bubrega ponekad se postavlja pitanje u debatama nefrologa i kardiologa što je bilo prije, kokoš ili jaje?!

ARIC studija (Atherosclerosis Risk in Communities) na 19 096 ispitanika koji nisu bolovali od šećerne bolesti, a imali su ostale sastavnice metaboličkog sindroma, ukazala je da u tih ispitanika postoji, u usporedbi s ispitanicima koji nemaju MS, rizik za razvitak kroničnog bubrežnog zatajenja od 1.43 ¹²⁴.

Indeks tjelesne mase je također povezan sa bubrežnim zatajenjem. To su pokazali rezultati istraživanja provedenih na 320 252 odraslih ispitanika praćenih tijekom 15 do 35 godina. Pojavnost terminalnog bubrežnog zatajenja je viša kako raste indeks tjelesne mase ¹²⁵. Pretilost visceralnog tipa u uskoj je svezi s kroničnim bubrežnim zatajenjem ¹²⁴. Na to

ukazuju i podaci ove disertacije gdje nađeno kako značajno viši broj pretilih ispitanika s MS ima i kronično bubrežno zatajenje u usporedbi s ispitanicima bez metaboličkog sindroma.

Kao što ukazuju rezultati ove doktorske disertacije tako je i u istraživanju Chena i suradnika¹²⁶ rizik od albuminurije povezan sa brojem čimbenika metaboličkog sindroma. Na tom tragu su i rezultati netom objavljenog rada Kang i suradnika¹²⁷.

Ista tema bila je i predmet podanalize podataka proizašlih iz NHANES(III) studije. Multivarijantnom analizom nađena je povezanost albuminurije i kronične bubrežne bolesti (OR 1.89 i 2.60). Isto tako rizik je bio ovisan o broju prisutnih komponenti metaboličkog sindroma.

I znanstvenici iz Japana ukazali su na sličan trend¹²⁸ u muškaraca mlađih od 60 godina. Sve je to opaženo već ranije pa je zato albuminurija i bila sastavni dio WHO definicije metaboličkog sindroma (Tablica 1).

Iz sveg navedenog jasno se razabire da postoji povezanost bubrežnog oštećenja i metaboličkog sindroma neovisno o postojanju ili nepostojanju dijabetesa.

Razlog tomu je, čini se, utjecaj prekomjerne tjelesne mase i pretilosti na patofiziološke promjene koje ta stanja nose ponaosob u bubregu¹²⁹. Temelj svega je glomerulska hiperfiltracija. Tome u prilog govore rezultati istraživanja Isekia i suradnika na 1572 mladih muškaraca (srednje životne dobi od 18.4 godina) koji dokazuju da je nagomilavanje tri ili više čimbenika metaboličkog sindroma bilo povezano s glomerulskom hiperfiltracijom¹³⁰. Posebna je povezanost nađena s pretilošću pa autori zaključuju da visceralna pretilost potencira produkciju upalnih citokina koji onda potiču glomerulsku hiperfiltraciju i daljnje patofiziološke promjene. Slične rezultate dobio je i Wuerzner na Afričkoj populaciji¹³¹.

Nekoliko je adipokina, uključujući adiponektin, povezano s promjenama u glomerulskoj filtraciji u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i šećernoj bolesti¹³². Hiperleptinemija je

bila povezana s glomerulskom hiperfiltracijom u eksperimentalnim modelima šećerne bolesti tip 2¹³³.

Za leptin je dokazana i uloga snažnog stimulatora stanične proliferacije u glomerulu¹³⁴.

Naposlijetku, ekspresija receptora adipocitokina (adiponektina, leptina) dokazana je u glomerula pretilih bolesnika sa biopsijom dokazanom glomerulopatijom¹³⁵. Ovi rezultati sugeriraju da adipocitokini, barem dijelom, posreduju u povezanosti između pretilosti i glomerularne hiperfiltracije a kasnije i razvoju bubrežnog oštećenja.

Slijedom rezultata ove disertacije ali i svih navedenih istraživanja procjena bubrežne funkcije bi morala biti uključena u osnovnu paletu pretraga u bolesnika sa metaboličkim sindromom.

Glavni cilj ove doktorske disertacije bio je dokazati postoji li razlika u koncentracijama aldosterona u bolesnika s metaboličkim sindromom i u osoba bez metaboličkog sindroma. Temelje postavljanju ove hipoteze našli smo u rezultatima dosadašnjih eksperimentalnih i kliničkih ispitivanja objavljenih unatrag nekoliko godina. Unatoč tomu što rezultati nekih epidemioloških istraživanja sugeriraju da postoji interakcija između visceralnog masnog tkiva i nadbubrežne žlijezde, unatoč dokazima da aldosteron utječe na signalni put inzulina, inzulinsku rezistenciju te disfunkciju beta stanica gušterače, te unatoč radovima koji ukazuju na povezanost aldosterona s pojavnošću metaboličkog sindroma, u ovom istraživanju takva povezanost nije nađena. To je različito od nekoliko nedavno publiciranih radova rezultati kojih ukazuju na povezanost aldosterona i metaboličkog poremećaja^{7, 136}. Pozornost valja skrenuti na nedavno objavljene rezultate skupine autora iz Njemačke¹³⁷. Ova je naime studija prvo veće kliničko i epidemiološko istraživanje na populaciji bijelaca, te prva koja prikazuje podatke za srednjeeuropsku populaciju. Hannemann i suradnici su na respektativnom uzorku dvije kohorte od 2830 i 2901 ispitanika dokazali da postoji povezanost serumskog aldosterona i metaboličkog sindroma

zaključujući kako je upravo aldosteron uključen u patofiziologiju metaboličkog sindroma i metaboličkog poremećaja koji ga prati. To je potaklo da i u ovoj disertaciji provjerimo hipotezu jesu li vrijednosti serumskog aldosterona više u bolesnika s metaboličkim sindromom te kako bi mogle biti povezane sa oštećenjem ciljnih organa. Ispitanici u Hannemanovom istraživanju su bili urbana populacija dvije Njemačke regije u dobi od 25 do 74 godina. Zanimljivo je da je u tom istraživanju nađena slična prevalencija metaboličkog sindroma kao u skupini ispitanika u ovoj disertaciji od oko 43% (IDF definicija) uz srednji ITM 29 kg/m^2 . Razlika koja se odmah razabire jest da je u njemačkoj populaciji metabolički sindrom češći u muškaraca nego u žena. Nedostatak njemačke studije (uz prednost da je obuhvatila respektativan broj ispitanika) jest da ne postoji podatak o unosu kuhinjske soli a to uvelike utječe na serumski aldosteron i arterijski tlak. U ispitanika uključenih u ovu doktorsku disertaciju, osobe s metaboličkim sindromom imale su znatno veću 24-satnu natriuriju ($p < 0,001$). Nisu nađene značajne razlike u serumskom aldosteronu između dvije ispitivane skupine niti kada su podaci prilagođeni ovisno o natriuriji ($p = 0,101$). Može se samo spekulirati da li bi se zaključak spomenutog njemačkog istraživanja značajnije izmjenio da je u obzir uzeta i ta varijabla (dnevni unos kuhinjske soli).

Izazov je svakog istraživanja odrediti natriurezu u 24 satnom urinu jer to pred istraživača i pred ispitivanje zahtijeva dodatne logističke i financijske zahtjeve. Stoga danas u procjeni natriureze koristimo matematičke modele koji prema nalazu „spot“ urina mogu s određenom sigurnošću donijeti nam 24-satnu vrijednost. O navedenom govori i nedavno objavljen članak Mente i suradnika koji skreće pozornost, daje prednost matematičkom modelu, poznatom pod nazivom Kawasakijska formula¹⁰⁰. Procjena unosa soli u bolesnika s metaboličkim sindromom je izrazito bitna kada znamo kako je štetni učinak aldosterona još veći uz veliki unos soli.

Druga studija koju treba spomenuti i komentirati je istraživanje Matrozove i suradnika¹³ objavljeno 2009. To je studija čiji rezultati slično kao i rezultati ove disertacije ne govore u

prilog povezanosti serumskog aldosterona i metaboličkog sindroma. Istraživanje je provedeno na 460 ispitanika s jasno definiranim primarnim aldosteronizmom. Oni su uspoređeni sa 1363 ispitanika s esencijalnom hipertenzijom. Niti u jednoj ni u drugoj skupini nije nađena jasna povezanost između serumskog aldosterona i metaboličkog sindroma ili metaboličkog poremećaja (hiperglikemija, dislipidenija). Ovi rezultati podigli su prašinu među pobornicima „pozitivne teorije“ što je rezultiralo i burnim reakcijama¹³⁸. Pimenta citira sve dosad pozitivne izvještaje (kliničke, epidemiološke, eksperimentalne, na bijeloj i populaciji crne rase) ali isto tako oštro oponira pionirskim rezultatima Conna i suradnika⁸ koji u svojim radovima potvrđuje postojanje metaboličkog poremećaja u ispitanika sa primarnim aldosteronizmom. Uvidom u metodologiju i rezultate ovog istraživanja razabire se da su ispitanici u njemu, u usporedbi s onima iz ove disertacije bili mlađi i nižeg ITM. Podatka o opsegu struka se ne nalazi. Isto tako dijabetes je bio definiran kao glikemija natašte viša od 7.0 mmol/l. Sve to, uz činjenicu da bolesnici s primarnim aldosteronizmom imaju povišene vrijednosti aldosterona radi tumora, a uopće ne moraju imati komponentu visceralne pretilosti, može utjecati na ishod rezultata i ne pronalazak povezanosti razine serumskog aldosterona s metaboličkim sindromom.

Rezultati ove doktorske disertacije, premda nisu uspjeli dokazati jasnu povezanost metaboličkog sindroma i serumskog aldosterona a po prilagodbi i za spol, dob, unos kuhinjske soli te ostale čimbenike rizika, ipak donose neke nove i/ili potvrđuju stare spoznaje. Potvrđuju činjenice kojih smo se pribojavali poput velikog postotka ispitanika koji su prekomjerno teški i pretili i to na račun pretilosti visceralnog tipa. Iznenaduje da je to češće u osoba ženskog spola (moguć razlog navedenom već je objašnjen na početku rasprave). Nažalost bilježi se i iznimno visok unos kuhinjske soli (više nego dva puta viši nego što je to preporučeno) i to u obje ispitivane skupine. Navedeno sugerira kako i osobe koje trenutno nemaju metabolički sindrom imaju jedan od bitnih čimbenika rizika.

Uvažavajući teoretske postavke i prikazane rezultate studija ali i rezultata ove disertacije u ispitanika s metaboličkim sindromom, bolesika s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolesti, dislipidemijom, lijek izbora jest blokada RAAS.

Drugo, već napomenuto, svakako u postupnik procjene bolesnika s metaboličkim sindromom valja uključiti i procjenu bubrežne funkcije.

S druge strane potrebno je ustrajati na pokrenutim javnozdrastvenim projektima i kampanjama koje potiču smanjenje konzumacije kuhinjske soli (mijenjajući navike pučanstva ali isto tako i udio soli u proizvodima koje svakodnevno konzumiramo), poticati zdraviji način života (povećati tjelesnu aktivnost, smanjiti tjelesnu težinu).

Na tragu svih ovih spoznaja dulje smo već vrijeme a dio rezultata ove disertacije samo ih još dodatno podcrtavaju.

7. ZAKLJUČAK

1. Koristeći tri etablirane i najviše korištene definicije metaboličkog sindroma (prema NCEP-ATPIII, IDF i WHO) pokazano je da je prevalencija metaboličkog sindroma u svih ispitanika opće ruralne populacije kontinentalnog područja Hrvatske uključenih u izradu ove disertacije 44,0%; 48,6% odnosno 20,3%.
2. Premda postoji podudarnost između učestalosti komponenata koji čine različite definicije metaboličkog sindroma (NCEP-ATPIII i IDF – 88,2%), nađena je statistički značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma uz korištenje te dvije definicije ($p=0,03$). Na temelju rezultata preporučuje se koristiti NCEP-ATPIII definiciju. Osim što se najviše rabi pa rezultati se mogu uspoređivati, patološki opseg struka i nakupljanje rizičnih čimbenika, bolje predskazuju bolesnika sa metaboličkim sindromom nego što to čini indeks tjelesne mase.
3. Koristeći u daljnjoj analizi NCEP-ATPIII kriterije u definiranju metaboličkog sindroma, pokazano je da su ispitanici s metaboličkim sindromom starije životne dobi. U ispitivanoj skupini metabolički sindrom bio je češći u osoba ženskog spola ($\chi^2=10,81$, $p=0,001$).
4. Osobe muškog spola sa metaboličkim sindromom češće imaju hiperglikemiju i arterijsku hipertenziju, dok žene češće imaju veći opseg struka (svi $p<0,05$) kao glavnu sastavnicu definicije metaboličkog sindroma što još jednom naglašava značajnu komponentu visceralne pretilosti u osoba sa metaboličkim sindromom.

5. Ispitanici sa metaboličkim sindromom imaju češće kroničnu bubrežnu bolest (MS vs. ne-MS : 14,91% vs. 9,15%; $\chi^2=10,9$; $p=0,001$).
6. Što je stupanj bubrežnog oštećenja viši, to je u tih bolesnika postoji više sastavnica metaboličkog sindroma.
7. Ispitanici s metaboličkim sindromom imaju češće albuminuriju i viši omjer albumin-kreatinin. Njihov rizik za $ACR>30$ je 14 puta viši od osoba bez metaboličkog sindroma.
8. Nema razlike u unosu kuhinjske soli između osoba sa metaboličkim sindromom i onih koji ga nemaju. Unos soli je u obje skupine ruralne populacije kontinentalnog dijela Hrvatske dva puta viši nego što je to preporučeno.
9. Nije nađena statistički značajna razlika između serumske vrijednosti aldosterona u ispitanika sa metaboličkim sindromom i onih bez metaboličkog sindroma (prilagođeno za dob, spol i natriuriju; $p=0,101$). S obzirom na navedeno nije se mogla potvrditi postavljena hipoteza ove doktorske disertacije slijedom koje se očekivalo dokazati da postoji povezanost između koncentracije aldosterona i metaboličkog sindroma.
10. Osobe ženskog spola imaju više vrijednosti adiponektina, leptina i aldosterona što je i za očekivati budući da imaju više izraženu komponentu visceralne pretilosti ali su i fiziološki te vrijednosti nešto više u žena.

11. Premda je u regresijskom modelu opseg struka bio pozitivno povezan s razinom serumskog aldosterona, a iz rezultata razvidna predominacija pretilosti visceralnog tipa, nisu nađene statistički značajne razlike u vrijednosti serumskog aldosterona između ispitanika s metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma.

12. Serumski aldosteron, nakon prilagodbe za dob i spol, nije se mogao potvrditi kao predskazatelj kronične bubrežne bolesti ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) niti oštećenja ciljnih organa ($ACR > 30 \text{ mg/g}$).

8. SAŽETAK

Učestalost metaboličkog sindroma (MS) danas je u porastu u većini razvijenih zemalja. Brojne studije potvrđuju da je ukupni kardiovaskularni (KV) rizik povećan u osoba s MS iako ima i suprotnih rezultata. Neovisno o tome koji čimbenici sačinjavaju MS, u tih osoba prisutno je više poremećaja i čimbenika koji neovisno utječu na morbiditet i mortalitet. Do povećane učestalosti MS dolazi zbog stresa i povećane aktivnosti simpatikusa, prekomjernog unosa kalorija i premalo kretanja, te sve veće učestalosti visceralne pretilosti. Abdominalno masno tkivo nije samo mjesto pohrane energije nego i aktivan organ u kojem se sintetizira i luči čitav niz hormona i citokina koji pospješuju i ubrzavaju aterosklerozu, utječu na povećanje arterijskog tlaka, potiču upalu i izravno oštećuju ciljne organe. Dokazano je da se u visceralnim adipocitima sintetiziraju komponente renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. S druge strane, zadnjih desetljeća opažen je porast učestalosti primarnog aldosteronizma što se dijelom može objasniti boljom dijagnostikom, ali nije isključen niti izravan utjecaj slobodnih masnih kiselina na koru nadbubrežne žlijezde zbog sve češćeg MS. Uloga aldosterona u MS predmet je brojnih istraživanja. Zanimljivo, u bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom uočena je veća učestalost metaboličkih poremećaja, a dokazano je da aldosteron pogoršava inzulinsku rezistenciju. Aldosteron nije povišen u svih bolesnika s MS što može ukazivati kako se mehanizam metaboličkog poremećaja, a time i kardiovaskularni rizik u tih bolesnika razlikuje. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti prevalenciju MS u ruralnom kontinentalnom području Hrvatske i analizirati postoji li u bolesnika s MS razlika u čimbenicima kardiovaskularnog rizika i bubrežnog oštećenja ovisno o vrijednostima aldosterona.

Koristeći tri etablirane i najviše korištene definicije metaboličkog sindroma (NCEP-ATPIII, IDF i WHO) prevalencija metaboličkog sindroma u svih 1118 ispitanika uključenih u izradu ove disertacije iznosila 44.0%, 48.6% odnosno 20.3%. Premda ne postoji mnogo podataka o prevalenciji metaboličkog sindroma iz susjednih zemalja, trend sve veće prevalencije u svijetu je alarmantan. Koristeći u daljnjoj analizi NCEP-ATP III kriterije za definiranje metaboličkog sindroma nisu nađene značajne razlike u životnoj dobi između osoba koje su imale metabolički sindrom i skupine bez metaboličkog sindroma. MS je bio češći u osoba ženskog spola. Muškarci su kao najčešću komponentu MS imali hiperglikemiju i arterijsku hipertenziju, dok su žene češće imale patološki povećane vrijednosti opsega struka. Ispitanici s MS imaju češće kroničnu bubrežnu bolest te oštećenje ciljnih organa iskazano albuminurijom. Dnevni unos kuhinjske soli gotovo je dvostruko viši nego što je preporučeno (u obje ispitivane skupine). Nisu nađene statistički značajne razlike između serumske vrijednosti aldosterona u ispitanika s metaboličkim sindromom te u onih bez metaboličkog sindroma (prilagođeno za dob, spol i natriuriju; $p=0.101$).

9. SUMMARY

The incidence of metabolic syndrome is now growing in most developed countries. Numerous studies confirm that the overall cardiovascular risk is increased in patients with MS. However, other authors have given conflicting results and failed to find connection between MS and CV risk. The metabolic syndrome is caused by stress and increased sympathetic activity, excessive intake of calories and lack of physical activity causing increased incidence of visceral obesity. Abdominal (visceral) fat is not only energy storage but also an active organ which synthesizes and secretes a number of hormones and cytokines that stimulate and accelerate atherosclerosis, affecting blood pressure, promote inflammation causing target organ damage. It has been shown that visceral adipocytes can synthesize components of the renin-angiotensin-aldosterone system. On the other hand, in last decade the increased prevalence of primary aldosteronism has been spotted. This can be explained by better diagnosis, but has not ruled out any direct effect of free fatty acids on the cortex of the adrenal gland. The role of aldosterone in MS is subject of numerous investigations. Interestingly, in patients with primary adosteronism a higher incidence of metabolic disorders was found, and evidence that aldosterone aggravates insulin resistance. Serum aldosterone was not elevated in all patients with MS which may indicate that the mechanisms of metabolic disorders, and therefore cardiovascular risk, in these patients are different. The aim of this study is to determine the prevalence of MS in a rural, inland Croatian territory and to analyze whether in patients with metabolic syndrome values of aldosterone influence the differences in cardiovascular risk factors and kidney damage.

Using most common 3 definitions of MS we found prevalence as follows: (NCEP-ATPIII, IDF and WHO) 44.0%, 48.6% and 20.3% respectively. The prevalence of metabolic syndrome in rural population is higher than expected. Recent data from neighbouring countries are sparse but still alarming. In further evaluation we used NCEP-ATPIII criteria in defining MS. We failed to find significant differences between compared groups according to age distribution. MS was more prevalent in females, and they had waist circumference value as the most prominent pathologic finding in defining MS. Males had hyperglycaemia and arterial hypertension. Examinees with MS had more often CKD and target organ damage according to higher prevalence of albuminuria. Salt consumption is two times higher than recommended. We failed to find significant differences in serum aldosterone concentrations between the two examined groups.

10. POPIS LITERATURE:

1. 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**(19): 2486-97.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; **120**(16): 1640-5.
3. Dostal DE. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms related to cardiac growth and function. Regul Pept. 2000; **91**(1-3): 1-11.
4. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; **8**(12): 887-93.
5. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. J Hum Hypertens. 1997; **11**(2): 107-11.
6. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. Hypertension. 2004; **43**(2): 358-63.
7. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; **91**(2): 454-9.
8. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. N Engl J Med. 1965; **273**(21): 1135-43.

9. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med.* 2009; **150**(11): 776-83.
10. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens.* 2009; **27**(3): 441-51.
11. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension.* 2008; **51**(2): 161-7.
12. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension.* 2010; **55**(4): 813-8.
13. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2009; **53**(4): 605-10.
14. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **39**(2): 351-8.
15. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010; **17**(4): 332-41.
16. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *IUBMB Life.* 2009; **61**(4): 424-30.
17. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet no. 317, September 2011. . 2011.
18. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J.* 2008; **29**(10): 1316-26.
19. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ.* 1999; **318**(7196): 1471-6.

20. Kahn HA, Dawber TR. The development of coronary heart disease in relation to sequential biennial measures of cholesterol in the Framingham study. *J Chronic Dis.* 1966; **19**(5): 611-20.
21. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; **7**: 169-83.
22. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; **48**(5): 643-8.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; **37**(12): 1595-607.
24. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract (1995).* 2000; **35**(2): 75-6, 9-82, 5-8 passim.
25. Zimmet P, KG MMA, Serrano Rios M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol.* 2005; **58**(12): 1371-6.
26. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; **9**: 48.
27. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; **28**(4): 629-36.
28. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care.* 2004; **27**(10): 2444-9.
29. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; **116**(2): 473-80.
30. Pecin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljkovic-Vrkic T, Laganovic M, Jelakovic B. Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. *Coll Antropol.* 2013; **37**(3): 761-4.

31. Jelakovic B, Zeljkovic-Vrkic T, Pecin I, Dika Z, Jovanovic A, Podobnik D, et al. [Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study]. *Acta Med Croatica*. 2007; **61**(3): 287-92.
32. Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, et al. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. *Jpn Circ J*. 2001; **65**(1): 11-7.
33. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**(14): 1113-32.
34. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens*. 2008; **26**(10): 2064-70.
35. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; **7**: 421-35.
36. Ding EL, Smit LA, Hu FB. The metabolic syndrome as a cluster of risk factors: is the whole greater than the sum of its parts?: comment on "The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis". *Arch Intern Med*. 2010; **170**(5): 484-5.
37. Tota-Maharaj R, Defilippis AP, Blumenthal RS, Blaha MJ. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Curr Opin Cardiol*. 2010; **25**(5): 502-12.
38. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011; **1**(1): 5-12.
39. Pećin. Prevalencija arterijske hipertenzije i pretilosti u djece osnovne škole. neobjavljeni rezultati. 2009.

40. Milanovic SM, Ivankovic D, Uhernik AI, Fister K, Peternel R, Vuletic S. Obesity--new threat to Croatian longevity. *Coll Antropol.* 2012; **36 Suppl 1**: 113-6.
41. Milanovic SM, Uhernik AI, Dzakula A, Brborovic O, Poljicanin T, Fister K, et al. The CroHort study: cardiovascular behavioral risk factors in adults, school children and adolescents, hospitalized coronary heart disease patients, and cardio rehabilitation groups in Croatia. *Coll Antropol.* 2012; **36 Suppl 1**: 265-8.
42. Jelakovic B, Premuzic V, Skupnjak B, Reiner Z. [Salt--hidden poison in everyday meal]. *Lijec Vjesn.* 2009; **131**(5-6): 146-54.
43. Vague J. [Not Available]. *Presse Med.* 1947; **55**(30): 339.
44. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2014; **38**(8): 1142-5.
45. Stokholm KH, Nielsen PE, Quaade F. Correlation between initial blood pressure and blood pressure decrease after weight loss: A study in patients with jejunioileal bypass versus medical treatment for morbid obesity. *Int J Obes.* 1982; **6**(3): 307-12.
46. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006; **14 Suppl 5**: 242S-9S.
47. Standeven KF, Hess K, Carter AM, Rice GI, Cordell PA, Balmforth AJ, et al. Nephilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2011; **35**(8): 1031-40.
48. Reiner Z, Maric Z. [Serum lipoproteins: characteristics and metabolism (author's transl)]. *Lijec Vjesn.* 1979; **101**(2): 81-7.
49. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000; **35**(6): 1270-7.
50. Muller DN, Bohlender J, Hilgers KF, Dragun D, Costerousse O, Menard J, et al. Vascular angiotensin-converting enzyme expression regulates local angiotensin II. *Hypertension.* 1997; **29**(1 Pt 1): 98-104.

51. Johnston CI. Franz Volhard Lecture. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens Suppl.* 1992; **10**(7): S13-26.
52. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension.* 2002; **39**(2 Pt 2): 316-22.
53. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res.* 1998; **83**(12): 1182-91.
54. Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, et al. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *J Clin Invest.* 1997; **100**(2): 253-8.
55. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2012; **14**(2): 160-9.
56. Ho JT, Keogh JB, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Lewis JG, Clifton PM, et al. Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function. *Horm Metab Res.* 2007; **39**(9): 694-9.
57. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes.* 2006; **55**(6): 1537-45.
58. Flynn C, Bakris GL. Interaction between Adiponectin and Aldosterone. *Cardiorenal Med.* 2011; **1**(2): 96-101.
59. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest.* 2007; **30**(3): 210-4.
60. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; **288**(5): 1102-7.

61. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; **26**(4): 871-6.
62. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; **23**(1): 85-9.
63. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation.* 2008; **117**(17): 2253-61.
64. Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, Bruun JM, Rasmussen M, Richelsen B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring).* 2006; **14**(1): 28-35.
65. Rossi GP, Sticchi D, Giuliani L, Bernante P, Zavattiero S, Pessina AC, et al. Adiponectin receptor expression in the human adrenal cortex and aldosterone-producing adenomas. *Int J Mol Med.* 2006; **17**(6): 975-80.
66. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004; **43**(6): 1318-23.
67. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004; **68**(11): 975-81.
68. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2013; **62**(1): 27-32.

69. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 2007; **165**(2): 164-74.
70. Sattar N, Nelson SM. Adiponectin, diabetes, and coronary heart disease in older persons: unraveling the paradox. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**(9): 3299-301.
71. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007; **167**(14): 1510-7.
72. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007; **28**(7): 829-35.
73. Martinez Cantarin MP, Keith SW, Waldman SA, Falkner B. Adiponectin receptor and adiponectin signaling in human tissue among patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; **29**(12): 2268-77.
74. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev*. 1998; **56**(2 Pt 2): s38-46; discussion s54-75.
75. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2000; **33**(6): 605-18.
76. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med*. 2012; **33**(1): 35-45.
77. Considine RV, CJ. Pleiotropic cellular effects of leptin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 1999; **6**: 163-9.
78. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011; **121**(6): 2087-93.

79. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996; **45**(10): 1435-8.
80. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism*. 2010; **59**(3): 424-9.
81. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1995; **377**(6549): 530-2.
82. Fox C EJ, Nicolson M. Plasma leptin concentrations in Pima Indians living in drastically different environments. *Diabetes Care* 1997; **22**(413-417).
83. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol*. 2010; **6**(5): 261-73.
84. Schmidt BM, Sammer U, Fleischmann I, Schlaich M, Delles C, Schmieder RE. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension*. 2006; **47**(4): 650-5.
85. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med*. 2012; **44 Suppl 1**: S119-26.
86. Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Gutweiler A, Jellison J, Wiedmeyer CE, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; **296**(5): F1013-22.
87. Whaley-Connell AT, Habibi J, Nistala R, DeMarco VG, Pulakat L, Hayden MR, et al. Mineralocorticoid receptor-dependent proximal tubule injury is mediated by a redox-sensitive mTOR/S6K1 pathway. *Am J Nephrol*. 2012; **35**(1): 90-100.
88. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy:

results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med*. 2008; **56**(4): 714-9.

89. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; **341**(10): 709-17.

90. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; **348**(14): 1309-21.

91. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int*. 2007; **71**(8): 719-20.

92. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, O'Moore-Sullivan T, Marwick TH. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; **4**(12): 1239-49.

93. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erazo K, Manrique-Acevedo C, Lastra-Gonzalez G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; **71**(1): 1-6.

94. Stiefel P, Vallejo-Vaz AJ, Garcia Morillo S, Villar J. Role of the Renin-Angiotensin system and aldosterone on cardiometabolic syndrome. *Int J Hypertens*. 2011; **2011**: 685238.

95. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*. 2000; **18**(8): 1051-6.

96. Kamide K. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Metabolic Syndrome and Obesity-related Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2014.

97. Jelakovic B, Nikolic J, Radovanovic Z, Nortier J, Cosyns JP, Grollman AP, et al. Consensus statement on screening, diagnosis, classification and treatment of endemic (Balkan) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; **29**(11): 2020-7.

98. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; **31**(10): 1925-38.
99. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; **28**(7): 412-9.
100. Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, Wielgosz A, Lear SA, McQueen MJ, et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens.* 2014; **32**(5): 1005-14; discussion 15.
101. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens.* 2002; **16**(2): 97-103.
102. Retraction: Summary of KDIGO guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2013; **84**(3): 627.
103. Tucak-Zoric S, Curcic IB, Mihalj H, Dumancic I, Zelic Z, Cetina NM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the interior of Croatia: the Baranja region. *Coll Antropol.* 2008; **32**(3): 659-65.
104. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986; **124**(6): 903-15.
105. Deka R, Narancic NS, Xip H, Turek S, Cubrilo-Turek M, Vrhovski-Hebrang D, et al. Metabolic syndrome in an island population of the eastern Adriatic coast of Croatia. *Coll Antropol.* 2008; **32**(1): 85-91.
106. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J.* 2006; **47**(4): 585-92.

107. Sahay RD, Couch SC, Missoni S, Sujoldzic A, Novokmet N, Durakovic Z, et al. Dietary patterns in adults from an Adriatic Island of Croatia and their associations with metabolic syndrome and its components. *Coll Antropol*. 2013; **37**(2): 335-42.
108. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord*. 2014; **14**: 9.
109. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; **28**(11): 2745-9.
110. Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jockel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 2007; **6**: 22.
111. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin*. 2005; **21**(8): 1157-9.
112. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S, Jr., et al. [Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007; **53**(5): 407-13.
113. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007; **56**(4): 552-8.
114. Yadav D, Mahajan S, Subramanian SK, Bisen PS, Chung CH, Prasad GB. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATPIII, IDF and WHO definition and its agreement in Gwalior Chambal region of Central India. *Glob J Health Sci*. 2013; **5**(6): 142-55.

115. Chackrewarthy S, Gunasekera D, Pathmeswaren A, Wijekoon CN, Ranawaka UK, Kato N, et al. A Comparison between Revised NCEP ATP III and IDF Definitions in Diagnosing Metabolic Syndrome in an Urban Sri Lankan Population: The Ragama Health Study. *ISRN Endocrinol.* 2013; **2013**: 320176.
116. Gyakobo M, Amoah AG, Martey-Marbell DA, Snow RC. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural population in Ghana. *BMC Endocr Disord.* 2012; **12**: 25.
117. Cho HM, Kim HC, Lee JM, Oh SM, Choi DP, Suh I. The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health.* 2012; **45**(2): 98-104.
118. Zhang X, Sun Z, Zheng L, Li J, Liu S, Xu C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Han and Mongolian rural population with hypertension. *J Int Med Res.* 2007; **35**(5): 597-9.
119. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATP III and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; **77**(2): 251-7.
120. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93**(11 Suppl 1): S9-30.
121. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006; **17**(4 Suppl 2): S81-5.
122. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; **31**(6): 703-11.
123. Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal Med.* 2011; **1**(1): 3-4.
124. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005; **16**(7): 2134-40.

125. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006; **144**(1): 21-8.
126. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; **140**(3): 167-74.
127. Kang YU, Kim HY, Choi JS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in an adult Korean population: results from the Korean National Health Screening. *PLoS One.* 2014; **9**(5): e93795.
128. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int.* 2006; **69**(2): 369-74.
129. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; **294**(4): F685-96.
130. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004; **65**(5): 1870-6.
131. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M, et al. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis.* 2010; **56**(2): 303-12.
132. Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Schram MT, Fuller JH, Stehouwer CD. Adiponectin is inversely associated with renal function in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; **91**(1): 129-35.
133. Wei P, Lane PH, Lane JT, Padanilam BJ, Sansom SC. Glomerular structural and functional changes in a high-fat diet mouse model of early-stage Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004; **47**(9): 1541-9.
134. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; **39**(1): 1-11.

135. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X, et al. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology*. 2006; **147**(1): 44-50.
136. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006; **48**(2): 239-45.
137. Hannemann A, Meisinger C, Bidlingmaier M, Doring A, Thorand B, Heier M, et al. Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations. *Eur J Endocrinol*. 2011; **164**(5): 751-8.
138. Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone and metabolic dysfunction: an unresolved issue. *Hypertension*. 2009; **53**(4): 585-6.

11. ŽIVOTOPIS

Ivan Pećin

Datum rođenja: Zagreb, 24. svibnja 1978. godine

Adresa: Petrova 8, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Školovanje:

1986. – 1993. – Osnovna škola, Samobor, Hrvatska

1993. – 1997. – Prirodoslovno-matematička gimnazija, Samobor, Hrvatska

1997. – 2003. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

27. lipnja 2003. diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

2005.- 2010. Specijalizacija iz Interne medicine pri Klinici za unutrašnje bolesti KBC

Zagreb

2010. položio specijalistički ispit iz Interne medicine

2010. Magistrirao pri Prirodoslovnom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu – smjer biologija: fiziologija i imunobiologija. Magistarski rad pod naslovom “Uloga polimorfizma ACE gena na rane promjene epitelnih stanica proksimalnog tubula u endemskoj nefropatiji” mentor prof.dr.sc. Bojan Jelaković

2013. položio subspecijalistički ispit iz endokrinologije i dijabetologije

Radno iskustvo:

2003-2004. Obvezatni pripravnički staž pri Domu zdravlja Zagrebačke županije (Samobor)
te pri KBC Zagreb

2005.- 2010. Specijalizacija iz Interne medicine pri Klinici za unutrašnje bolesti KBC Zagreb

2/2010. položio specijalistički ispit iz Interne medicine

2010 – Zaposlen u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb

2013 – Zaposlen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu - asistent u Katedri za internu medicinu

Rad na projektima:

2002. – Aktivni suradnik projekta: „EH-UH : Epidemiologija Hipertenzije U Hrvatskoj potpomognutog od strane Ministarstva znanosti, školovanja i športa RH (No. 018109), voditelj prof.dr.sc. Bojan Jelaković

2003. – Aktivni suradnik projekta: „Etiologija endemske nefropatije“. Projekta u suradnji Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Stony Brook Hospital, New York, SAD. Voditelj prof.dr.sc. Bojan Jelaković

2009. rad na projektu – hrvatski dio „R3i – projekt o ostatnom riziku“, Harvard, Engleska, voditelj akademik Željko Reiner

2012. pilot projekt „Porodična hiperkolesterolemija u Hrvatskoj“, voditelj akademik Željko Reiner

2014. projekt Sveučilišta ”Metabolički sindrom i njegove sastavnice kao čimbenici rizika za aterosklerozu i kardiovaskularne bolesti” – voditelj Akademik Željko Reiner

Edukacija

Sudionik prve međunarodne škole o aterosklerozi, kolovoz 2006, Hamburg, Njemačka

Sudionik ljetne škole o hipertenziji ESH, rujan 2006, Valencia, Španjolska

Sudionik radionice - Lysosomal storage Disorders, listopad 2006, Munster, Njemačka

Sudionik ljetne škole o prehrani – listopad 2009. Fruška Gora, Srbija

Edukacija i rad na pilot projektu „Familial hypercholesterolemia in Croatia” – UCL, London, Engleska

Nagrade:

2004/2005/2006/2007... – Nagrade za najbolje postere na domaćim i međunarodnim kongresima (3rd. Congress of Internal Medicine, November 2004, Opatija, Croatia; 5th Croatian atherosclerosis congress, September 2005, Zadar, Croatia; 4th Congress of Nephrology, Dialysis and Transplantation, November 2005, Rovinj, Croatia, First congress of Hypertension, November 2006, Zagreb, Croatia).

2009.- Nagrada za najboljeg mladog istraživača Europskog društva za hipertenziju (nagrada „Jiri Widimsky“) - Milano 2009. - Italija, Oralno izlaganje

2009. – Nagrada „Ekspertize“ za 2009. godinu kao najbolji mladi istraživač

2012. Nagrada Akademije Medicinskih Znanosti Hrvatske za najbolji rad mladog istraživača „Boris Nakić”. Pod naslovom „Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and N-Acetyl-β-D-glucosaminidase excretion in endemic nephropathy.” Publiciran 2011 u Nephron Clinical Practice.

2012. istraživački grant IAS – International Atherosclerosis society

Druge vještine:

Engleski – govori i piše; njemački - razumije

Informatičke vještine Word - kompletna obrada teksta, Excel, Powerpoint, Internet-pretraživanje baza, rad sa referencama

Vozačka dozvola (A i B kat.); FIA vozačka trkačka licencija

Član udruženja:

- Član Hrvatske liječničke komore i Hrvatskog liječničkog Zbora
- Član upravnog odbora Hrvatskog društva za aterosklerozu – rizničar
- Član društva za razvitak nefrologije “Prof.dr. Milovan Radonić”
- Član upravnog odbora Hrvatskog društva za hipertenziju - rizničar
- Član Hrvatskog društva za rijetke bolesti