

Nove spoznaje o metaboličkom sindromu

Matanić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:040678>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Matanić

Nove spoznaje o metaboličkom sindromu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Matanić

Nove spoznaje o metaboličkom sindromu

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za metabolizam Klinike za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Diane Muačević-Katanec i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

AMP – adenzin monofosfat

AMPD – adenzin monofosfat deaminaza

AMPK – adenzin monofosfat-aktivirana protein kinaza

baPWV - pedo-brahijalna valna brzina

C-IMT – eng. *carotid intima-media thickness* (debljina intime medije karotidnih arterija)

CRP – C-reaktivni protein

DCI – eng. *D-chiro-inositol* (D-kiro-inozitol)

EDS - eng. *excessive daytime sleepiness* (prekomjerna dnevna pospanost)

ER – endoplazmatski retikulum

FSH – folikul-stimulirajući hormon

GLUT4 – eng. *glucose transporter type 4* (transporter glukoze tip 4)

GnRH – gonadotropin-otpuštajući hormon

GUK – glukoza u krvi

HDL – eng. *high-density lipoprotein* (lipoprotein visoke gustoće)

HOMA– eng. *homeostatic model assessment* (model procjene homeostaze)

IDF – eng. *International Diabetes Federation* (Internacionalna federacija za diabetes)

IL-6 – interleukin 6

IMP – inozin monofosfat

IPG – inozitol fosfoglikan

IR – inzulinska rezistencija

IRS-1 – eng. *insulin receptor substrate 1* (inzulinski receptor 1)

IRS-2 – eng. *insulin receptor substrate 2* (inzulinski receptor 2)

ITM – indeks tjelesne mase

KHK - ketoheksinaza

LDL – eng. *low-density lipoprotein* (lipoprotein niske gustoće)

LH – luteinizirajući hormon

MS – metabolički sindrom

MYO – eng. *myo-inositol* (mioinzitol)

NAD – nikotinamid dinukleotid

NAFLD – eng. *non alcoholic fatty liver disease* (nealkoholna masna bolest jetre)

NAS – NAFLD skala

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey* (Anketa nacionalnih zdravstvenih i prehrambenih ispitivanja)

NO – dušikov oksid

OGTT – oralni test tolerancije na glukozu

PCOS –sindrom policističnih jajnika

PI3K/Akt – eng. *phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B* (fosfoinozid 3-kinaza/protein kinaza B)

ROS – eng. *reactive oxygen species* (reaktivne kisikove vrste)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone

SMK – slobodne masne kiseline

TG – trigliceridi

TNF α – tumorski faktor nekroze alfa

VLDL – eng. *very low-density lipoprotein* (lipoprotein vrlo niske gustoće)

Sadržaj

POPIS KRATICA	
Sažetak.....	
Summary	
1. Uvod	1
2. Dijagnosticiranje metaboličkog sindroma.....	2
2.1. Kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma	2
2.2. Inzulinska rezistencija	4
2.3. Centralna debljina	4
2.4. Hipertenzija	6
2.5. Dislipidemija	6
3. Nealkoholna bolest jetre – steatoza jetre, masna infiltracija jetre	9
4. Povezanost sindroma policističnih jajnika i MS-a	12
5. Inozitoli	16
6. Metabolički sindrom i mokraćna kiselina.....	20
6.1. Patofiziologija povezanosti metaboličkog sindroma i mokraćne kiseline	20
6.2. Uloga fruktoze u metabolizmu mokraćne kiseline	22
7. C-reaktivni protein	26
8. Metabolizam željeza i metabolički sindrom.....	27
9. Opstruktivna apneja u snu i metabolički sindrom.....	28
10. Zaključak	30
11. Zahvale.....	31
12. Literatura	32
13. ŽIVOTOPIS	46

Sažetak

Nove spoznaje o metaboličkom sindromu

Ivana Matanić

Metabolički sindrom jedan je od većih problema danas u razvijenom svijetu, prvenstveno zbog sjedilačkog načina života. Od metaboličkog sindroma boluje značajan udio populacije, kako u svijetu, tako i kod nas. Glavne komponente metaboličkog sindroma su inzulinska rezistencija i centralna debljina. Preostale komponente čine i povišeni trigliceridi, snižene vrijednosti HDL-a, visok krvni tlak i glukoza u krvi natašte. Budući da je patofiziologija ovog sindroma složena i nepotpuno razjašnjena, znanstvenici još uvijek istražuju mehanizme nastanka te nove dijagnostičke i terapijske opcije. Brojna istraživanja kroz svoje rezultate dovode do spoznaja o čitavom nizu novih parametara koji su, gotovo u pravilu, prisutni u osoba s metaboličkim sindromom, iako još nisu službeno uvršteni u kriterije, odnosno njegovu definiciju. Nealkoholna masna jetra često se nalazi kod bolesnika s metaboličkim sindromom pa je zbog toga pitanje je li ona sastavni dio sindroma, njegov uzrok ili posljedica. Pojava inzulinske rezistencije u bolesnika sa sindromom policističnih jajnika potakla je raspravu o povezanosti s metaboličkim sindromom. Uloga mokraćne kiseline u patofiziologiji metaboličkog sindroma danas se sve više naglašava. Rezultati više studija ukazali su na moguću povezanost C-reaktivnog proteina i željeza s pojedinim komponentama metaboličkog sindroma. Visceralna pretilost i inzulinska rezistencija mogle bi biti glavni krivci nastanka apneje u snu preko elevacije stres hormona i različitih citokina. U tijeku su brojna istraživanja uloge stereoisomera mioinozitol i D-chiro-inozitol u liječenju inzulinske rezistencije.

Ključne riječi: metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, nove spoznaje

Summary

New approaches to metabolic syndrome

Ivana Matanić

Metabolic syndrome is one of the biggest problems in the Western world, mainly because of the sedentary lifestyle. It shows up in the majority of the population worldwide. The main characteristics of metabolic syndrome are insulin resistance and central obesity. Other components of metabolic syndrome are hypertension, high triglyceride levels, low HDL levels and high fasting blood sugar levels. Pathophysiology of metabolic syndrome is complex and has not been fully clarified yet. That is the reason why scientists are still exploring new mechanisms, diagnostic and therapeutic options. Numerous studies through its results lead to new findings about parameters, which are found in the majority of patients with metabolic syndrome, The non-alcoholic fatty liver disease is often found in patients with metabolic syndrome, and the question is whether it is a part of the syndrome, its cause or consequence. Insulin resistance in the polycystic ovarian syndrome encouraged the discussion of the connection between these two syndromes. Nowadays, the role of uric acid in the pathophysiology of metabolic syndrome is being emphasized. The connection of C-reactive protein and iron with components of metabolic syndrome is also being researched. Visceral obesity and insulin resistance might be the main cause of obstructive sleep apnea, by elevation of stress hormones and various cytokines. Numerous studies are being conducted to evaluate the role of stereoisomers myo-inositol and D-chiro-inositol in the treatment of insulin resistance.

Key words: metabolic syndrome, insuline resistance, new approaches

1. Uvod

Prema Svjetskog zdravstvenoj organizaciji metabolički sindrom je patološko stanje obilježeno pretilošću centralnog tipa, inzulinskom rezistencijom, hipertenzijom i hiperlipidemijom. Metabolički sindrom, postao je vodeći problem modernog doba. Ovaj problem prvo je prepoznat u u zapadnom svijetu, no globalizacijom i preuzimanjem pojedinih životnih, poglavito prehrambenih navika, prevalencija MS-a porasla je u cijelom svijetu. Danas je prevalencija veća u urbanim područjima tranzicijskih zemalja (Indija, Kina). Visoki kalorijski unos u kombinaciji s niskom razinom vlakana i smanjena tjelesna aktivnost vodeći su uzroci razvoja MS-a. Komponente MS-a su značajni rizični čimbenici za razvoj o inzulinu neovisne (tip 2) šećerne bolesti i ubrzani razvoj ateroskleroze i njenih posljedica (koronarna bolest, moždani udar, periferna vaskularna bolest) koje predstavljaju značajan javnozdravstveni problem i čije liječenje predstavlja značajan udio u sveukupnim zdravstveni troškovima pojedinih zemalja. Na neke od komponenata MS-a može se utjecati i intervencijom društva. Poglavito se može utjecati na razvoj pretilosti, koja kao značajna sastavnica MS-a, poprima pandemijske razmjere. Edukacija o prehrani već od vrtićke dobi, promocija zdravog životnog stila, upotreba „starih“ začina (1) (bosiljak, kurkuma, cimet, klinčić, češnjak, đumbir, ružmarin, šafran, timijan (2–4)) umjesto ulja i šećera, ograničenje promidžbe nezdrave hrane u medijima, povećanje dostupnosti cjelovitih žitarica i oporezivanje visokokalorijskih užina, su neki od načina prevencije (1). Čimbenici na koje ne možemo utjecati su dob, spol i genetska predispozicija. Navedeni čimbenici utječu na prevalenciju MS-a diljem svijeta. Međutim, čimbenici na koje možemo utjecati, životne navike (koje uključuju

sjedilački način života, pušenje, neuravnoteženu prehranu) i socioekonomski status mogu znatno povećati prevalenciju MS-a.(5)

2. Dijagnosticiranje metaboličkog sindroma

2.1. Kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (ATP III) je 2004. godine postavio sljedeće kriterije (6):

- Centralna debljina mjerena opsegom struka, kod žena >102cm a kod muškaraca >88cm
- Trigliceridi ≥ 1.7 mmol/L
- HDL kolesterol
 - Žene <1.04 mmol/L
 - Muškarci <1.30 mmol/L
- Sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg ili dijastolički ≥ 85
- Glukoza natašte ≥ 5.6 mmol/L

Ukoliko su zadovoljena tri od pet kriterija postavlja se dijagnoza metaboličkog sindroma.

International Diabetes Federation (IDF), 2006. godine objavljuje nove smjernice za postavljanje dijagnoze (7):

- Centralna debljina – definirana opsegom struka definiranim po vrijednostima za svaku etničku skupinu (tablica 1)

Tablica 1. Podaci preuzeti s *The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME* (7).

Država /etnička skupina

<i>Europljani, stanovnici supsaharske Afrike, istočnog Mediterrana I Bliskog istoka *Za stanovnike SAD-a vrijede ATP III vrijednosti 102cm za muškarce I 88cm za žene</i>	muškarci	≥94cm
	žene	≥80cm
<i>Stanovnici južne Azije, Kinezi, Japanci, etničke skupine južne i centralne Amerike</i>	muškarci	≥90cm
	žene	≥80cm

- Trigliceridi ≥ 1.7 mmol/l ili već propisana terapija za regulaciju vrijednosti lipida
- HDL kolesterol < 1.03 mmol/l kod muškaraca i < 1.29 mmol/l kod žena ili već propisana terapija za regulaciju vrijednosti lipida
- Sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg ili dijastolički ≥ 85 mmHg ili već propisana terapija za prethodno dijagnosticiranu hipertenziju
- Glukoza natašte ≥ 5.6 mmol/l ili kao već dijagnosticirana inzulin neovisna šećerna bolest ili oštećena tolerancija glukoze > 5.6 mmol/l (oralni test tolerancije na glukozu, OGTT– preporučuje se ali nije obavezno za definiranje prisutnosti sindroma)

2.2 Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija je smanjen odgovor tkiva na djelovanje inzulina na staničnoj razini zbog čega dolazi do smanjenog ulaska glukoze u stanice. Ne pokazuju sva tkiva podjednaku osjetljivost na učinke inzulina. Inzulin fiziološki djeluje na jetru tako da suprimira glukoneogenezu i potiče lipogenezu *de novo*. Kod bolesnika s inzulinskom rezistencijom u jetri dolazi do oštećenja homeostaze glukoze, pojačane glukoneogeneze i dodatno potaknute *de novo* lipogeneze. Dolazi do nakupljanja slobodnih masnih kiselina što također djeluje štetno na inzulinsku osjetljivost. Povećan udio masnog tkiva uzrokuje povećanu lipolizu što je kod normalne inzulinske osjetljivosti inhibirano. Adipociti u visceralnom masnom tkivu su osjetljiviji na katekolamine što rezultira povećanim otpuštanjem slobodnih masnih kiselina u krvotok. U mišićnom tkivu dolazi do poremećenog ciklusa glukoza-masne kiseline i smanjenog ulaska glukoze inzulinom zbog rezistencije jetre na inzulin i povećane razine slobodnih masnih kiselina u krvi. Navedeno doprinosi razvijanju hiperglikemije (8).

U početku gušterača u prisustvu inzulinske rezistencije povećava sekreciju inzulina u krvotok, zbog čega beta stanice gušterače postupno hipertrofiraju. Pojačano lučenje inzulina nadoknada je za inzulinsku rezistenciju, međutim, nakon određenog vremena gušterača više nije uvijek u stanju izlučiti dovoljnu količinu inzulina potrebnu za održavanje homeostaze glukoze u krvi što dovodi do oštećene tolerancije glukoze ili razvoja šećerne bolesti (9).

2.3. Centralna debljina

Prisutnost centralne debljine neizostavna je za dijagnozu MS-a. U 21. Stoljeću zabrinjavajući broj ljudi u svijetu spada u kategoriju osoba s prekomjernom tjelesnom

težinom i pretilošću. Sve te osobe imaju povećan rizik od nastanka šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti i malignih bolesti, a vrijednost rizika raste linearno s porastom indeksa tjelesne mase (ITM). Upotreba indeksa tjelesne mase u današnje vrijeme je kontroverzna, međutim i dalje je u širokoj upotrebi. Do danas je prepoznato tridesetak različitih gena s mogućim utjecajem na patogenezu debljine. Istraživanja na genetskim čimbenicima uvelike su pomogla u shvaćanju patofiziologije debljine, to jest da je uloga hipotalamusa vrlo bitna u regulaciji unosa hrane, energetske potrošnje i registracije masti u tijelu i adipokina u plazmi (10). Otpuštanjem proinflammatoryh citokina u krvotok masno tkivo doprinosi patofiziološkom procesu nastanka MS-a. Uz endokrino otpuštanje, postoji i parakrino otpuštanje citokina koje lokalno djeluje na inzulinsku osjetljivost (5). Važni proinflammatory citokini koje adipociti izlučuju su TNF α , adiponektin, IL-6 i leptin. Adiponektin i IL-6 imaju zaštitno djelovanje na razvitak MS-a, poboljšavaju ulazak glukoze u stanicu te unaprjeđuju oksidaciju masnih kiselina u mišićnom tkivu. Tjelesnom aktivnošću se razina ovih citokina može povisiti. Nasuprot tome razina TNF α i leptina se s tjelesnom aktivnošću smanjuje, što pozitivno djeluje na organizam zbog njihove štetne uloge. Visoka razina TNF α u krvotoku dodatno potiče razvoj inzulinske rezistencije, također ima važnu ulogu u apoptozi stanica i upali u organizmu. Leptin regulira unos hrane preko regulacije apetita i u proporcionalan je s ITM-om (11). Varijacije gena dokazano su odgovorne samo za otprilike 10% debljine u populaciji, te se za prekomjernu tjelesnu težinu sve do morbidne pretilosti glavnim krivcem smatraju nezdrave životne navike (6).

2.4. Hipertenzija

Hipertenzija je povišeni krvni tlak koji na stjenku arterija djeluje mehaničkom silom, a on je određen srčanim minutnim volumenom i otporom u perifernim žilama. Čak i kada je bolesnik bez simptoma, hipertenzija oštećuje srce i žile (12). Bez optimalne kontrole bolesti i adekvatne terapije povećava rizik nastanka kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti (13). Etiopatogenetski čimbenici za razvoj atrijske hipertenzije su brojni, a u prvom redu uključuju genske, okolišne, anatomske, endokrine, humoralne i hemodinamske čimbenike (14). Inzulinska rezistencija usko je povezana s nastankom hipertenzije. Hiperinzulinemija uzrokuje povišen krvni tlak tako da povećava reapsorpciju soli u bubrezima i reaktivnost simpatikusa (15).

2.5. Dislipidemija

Lipoproteini su makromolekule građene od kolesterola, kolesterolskih estera, fosfolipida i triglicerida, te proteina. Razlikujemo više vrsta lipoproteina. U kliničkoj praksi ugl. pratimo VLDL, LDL i HDL kolesterol te koncentraciju triglicerida. Fosfolipidni sloj svih lipoproteina sastoji se od hidrofilnog dijela orijentiranog prema van i hidrofobnog dijela usmjerenog unutrašnjosti čestice. Unutar monosloja nalaze se apolipoproteini. Unutrašnjost strukture lipoproteina čine kolesterolski esteri i trigliceridi(16). Detaljan opis sa svih lipoproteina vidi se u tablici 2.

Tablica 2. Podaci iz Sniderman A, Durrington P. Hyperlipidemia. HEALTH Press; 2010 (17)

	Hilomikroni	VLDL	IDL	LDL	HDL
Gustoća (g/ml)	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Ukupni lipidi (% wt)	98	30-80	25-35	18-25	5-12
Sastav, % suha masa					
Proteini	2	10	18	25	33
Trigliceridi	83	50	31	9	8
Kolesterol (neesterificirani, esteri)	8	22	29	45	30
Fosfolipidi(% wt)	7	18	22	21	29
Glavni apolipoproteini	B48,A-I, AIV,E,CI,CII,CII	B100,E,CI, CII,CIII	B100,E,CI, CII,CIII	B100	A-I,A-II, CI,CII, CIII

Dislipidemija je posljedica povećane sinteze i/ili smanjene eliminacije lipoproteina. U bolesnika s metaboličkim sindromom tipičan nalaz uključuje povišenu koncentraciju triglicerida uz sniženi HDL, dok koncentracija LDL kolesterola individualno varira. Mjerenje apolipoproteina B može se koristiti zbog točnijeg uvida u lipidni status, jer jedna molekula apolipoproteina B predstavlja jednu česticu LDL-a (18). S obzirom da u bolesnika s miješanom dislipidemijom u istoj koncentraciji LDL-kolesterola imamo značajno veći broj malih, visokoaterogenih LDL čestica, ova metoda omogućuje nam bolje kliničko prosuđivanje glede donošenja terapijskih odluka vezano uz odabir hipolipemika i agresivnost liječenja. Slobodne masne kiseline u plazmi su povišene kod bolesnika s metaboličkim sindromom iz više razloga. Naime, inzulin rezistentni adipociti ne mogu više unijeti slobodne masne kiseline u unutrašnjost stanice, te je oštećena supresija lipolize u masnom tkivu. Povišena koncentracija SMK u plazmi tada povećava dotok SMK u jetru gdje se esterificiraju u trigliceride i doprinosi stvaranju aterogenih lipidnih čestica (19).

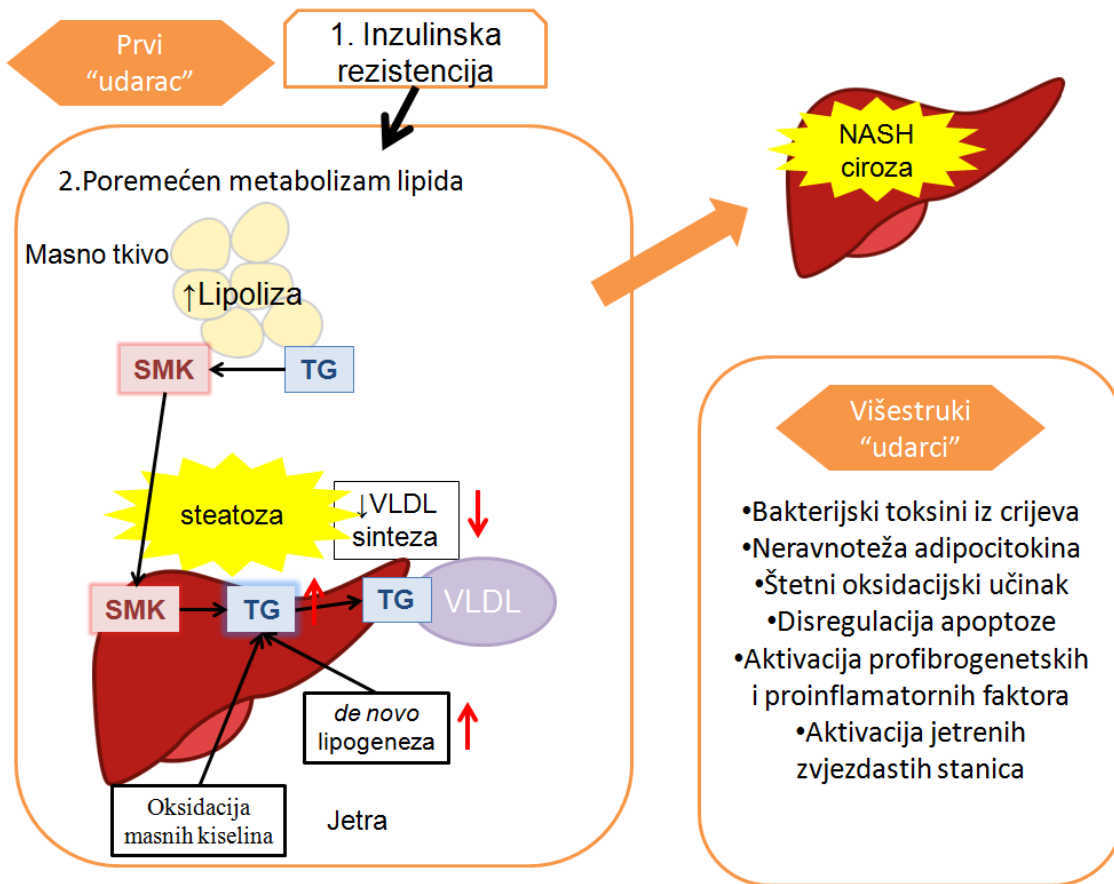
3. Nealkoholna bolest jetre – steatoza jetre, masna infiltracija jetre

Nealkoholna bolest jetre (eng. *non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) histološki ima isti oblik kao i alkoholna bolest jetre, predominantno se može vidjeti makrovezikularna hepatička steatoza. Nakupljanje masti u jetri čest je nalaz u osoba s metaboličkim sindromom koje ne konzumiraju alkohol u količinama koje se smatraju štetnom za jetru. NAFLD se može prezentirati kao jednostavna steatoza pa sve do steatoze povezane s fibrozom i nekrozom. Histološki se kategorizira prema NASH skali, napravljenoj prema modelu za kronični virusni hepatitis (20). Na *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* određena je *NAFLD activity score* (NAS) skala koja kvantificira aktivnost steatoze (0-3), baloniranja hepatocelularnih stanica (0-2), lobularne upale (0-2), te stupanj fibroze (0-4) (21). Stupanj 4 označava cirozu jetre. Visoka prevalencija NAFLD u svijetu povezana je s prevalencijom MS-a. Bolesnici s šećernom bolešću tip 2 i pretilošću imaju 75% šanse razviti neki oblik ove bolesti jetre (20). U kasnim devedesetim godinama prošlog stoljeća znanstvenici su prikupili mnoge biološke, kliničke i epidemiološke dokaze kako bi potvrdili teoriju da NAFLD treba biti imenovan kao jetrena manifestacija MS-a. Do danas se vodi rasprava što je prije nastupa, nealkoholna bolest jetre ili metabolički sindrom. Manjina bolesnika s NAFLD-om ima potpunu sliku MS-a, međutim većina bolesnika s NAFLD-om ima inzulinsku rezistenciju (22).

Antropometrijsko mjerenje centralne debljine ključna je stavka u determiniranju MS-a, a kod NAFLD-a je neovisan prediktor nastanka bolesti. Metabolički parametri koji definiraju MS (hiperinzulinemija, hipertenzija, debljina, hipertrigliceridemija, niski HDL kolesterol) nalaze se i kod NAFLD-a. Klinička važnost oba stanja jest da prethode sistemskim bolestima te da oba stanja ubrzavaju aterogenezu (23).

Normalna funkcija inzulina je da tijekom noći, u gladovanju, smanji endogenu proizvodnju glukoze, međutim kod bolesnika s MS-om ili NAFLD-om ta inhibicija proizvodnje glukoze u jetri je oštećena. Dolazi do blage hiperglikemije koja potiče sekreciju inzulina te konačno do hiperinzulinemije. Hiperglikemija natašte i hiperinzulinemija koreliraju s nastankom masne jetre, čak neovisno o ITM-u. Još jedna zajednička karakteristika MS-a i NAFLD-a je da u oba stanja inzulin ne uspijeva spriječiti lipolizu i produkciju VLDL-a u jetri, što doprinosi nastanku hipertrigliceridemije u bolesnika s MS-om i NAFLD-om. Time se snižava HDL kolesterol te povećava generiranje LDL čestica s poznatim aterogenim djelovanjem (24).

U zadnje vrijeme govori se o „multihit“ hipotezi nastanka NAFLD. Mehanizam uključuje poremećen metabolizam lipida, neravnotežu adipokina, upalni učinak (odnosno pojačano lučenje proinflamatornih citokine iz masnog tkiva), oksidativni stres i inzulinsku rezistenciju. Prvi „udarac“ predstavljaju pojava inzulinske rezistencije i poremećaj metabolizma lipida. Hiperinzulinemija uzrokuje povećanu de novo lipogenezu u jetri, smanjenu oksidaciju masnih kiselina, smanjenu sekreciju VLDL-a iz jetre i povećano izlučivanje SMK zbog ubrzane lipolize u masnom tkivu. Nastankom steatoze jetra postaje osjetljivija na višestruke štetne učinke („udarce“), navedene na slici. Konačno, u jetri se pojačava upala, apoptoza i fibroza u tkivu, čime postupno dolazi do progresivne bolesti jetre (25). Slika 1.



Slika 1. Modificirano prema Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 11 (izvor slika: pixabay)

4. Povezanost sindroma policističnih jajnika i MS-a

Utemeljeno je mišljenje da su MS i sindrom policističnih jajnika (PCOS) povezani, naime jedna trećina do jedna polovina žena s PCOS-om ima metabolički sindrom (26). Pretilost centralnog tipa koju nalazimo metaboličkom sindromu može se naći i u žena s PCOS-om.

Patofiziologija PCOS-a je kompleksna. Ispreplitanje genskih i okolišnih čimbenika, te hormonske i metaboličke abnormalnosti doprinose nastanku različitih fenotipova sindroma. Policistični jajnik ima multiple periferne folikule u nizu izgleda poput perli (27). Točan mehanizam nastanka još se istražuje, međutim prema dosadašnjim saznanjima, postoje tri glavne komponente (28):

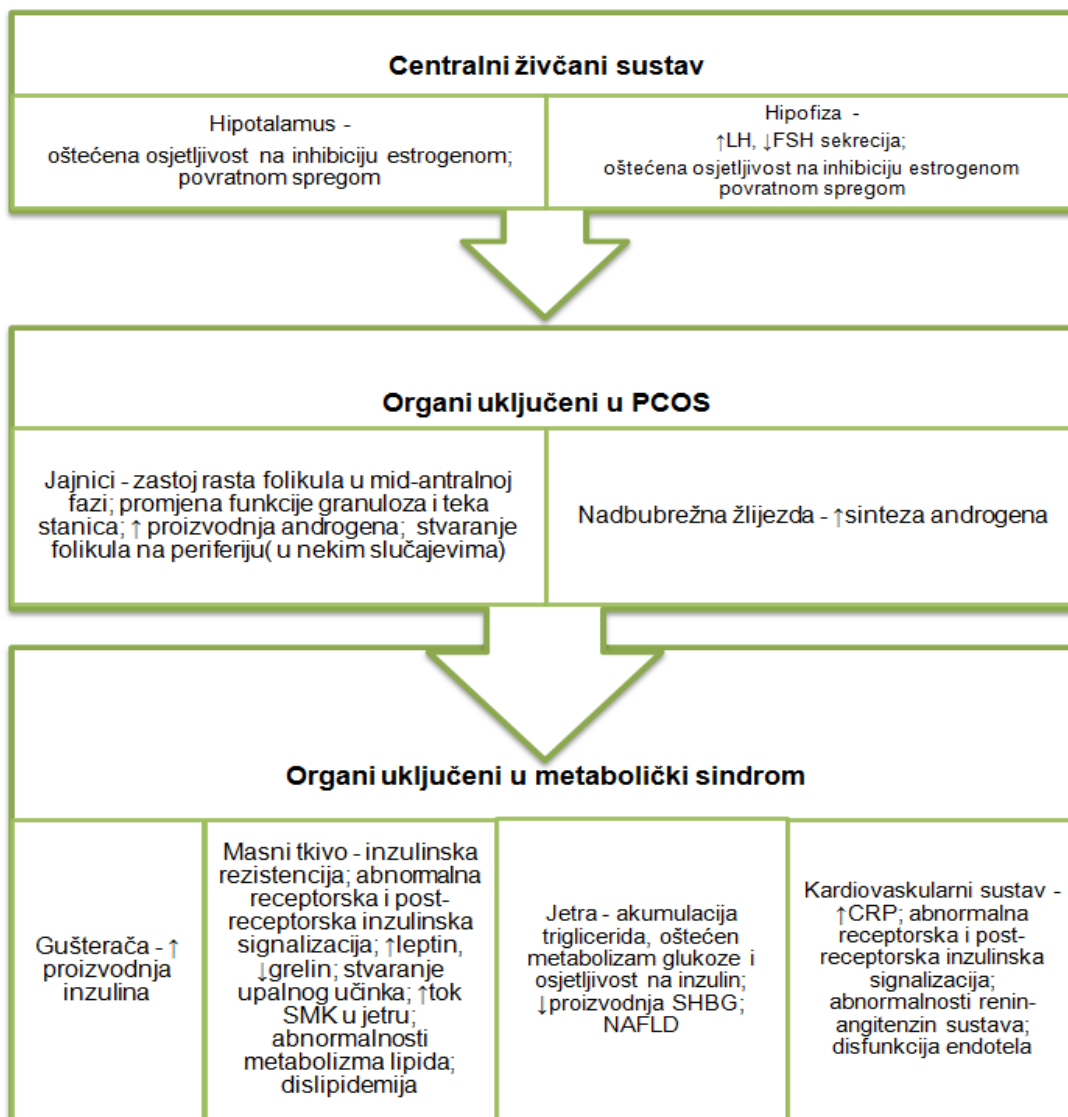
- 1) Primarno poremećena steroidogeneza u jajniku i/ili nadbubrežnoj žlijezdi
- 2) Poremećaj sekrecije gonadotropin otpuštajućeg hormona(GnRH) koji utječe na otpuštanje luteinizirajućeg hormona(LH)
- 3) Promjene u fiziologiji inzulinskog učinka

Kod žena s PCOS-om nalazi se snižena koncentracija folikul stimulirajućeg hormona (FSH) te s tim i smanjena ekspresija aromataze za pretvorbu androgena u estrogen. Djelovanje snižene razine FSH u kombinaciji sa povećanom funkcijom teka stanica rezultira povećanom produkcijom androgena, testosterona i androstendiona. Metabolički sindrom, zbog pretilosti i hiperinzulinemije, uzrokuje snižavanje razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG) što može pojačati biokemijski ili klinički učinak androgena (27).

Lim i suradnici procjenjuju da je približno 49% ispitanih žena s PCOS-om pretilo (29). Uspoređujući bolesnice s PCOS-om s bolesnicama iste dobne skupine i indeksa

tjelesne mase ali bez PCOS-a, bolesnice s PCOS-om imati će veći rizik za razvijanje inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije, netolerancije na glukozu, dislipidemije, povećane parametre zgrušavanja, steatozu jetre, subkliničke ateroskleroze, vaskularne disfunkcije i konačno veći rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 i veći mortalitet (30). Tablica 2 prikazuje povezanost metaboličkog sindroma s organskim sustavima uključenim u PCOS (27).

Tablica 2. Povezanost metaboličkog sindroma i PCOS-a. Podaci iz Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Expert Opin Ther Targets. 2015(27)



Meta analize su pokazale da žene bez obzira na tjelesnu masu, a koje imaju PCOS, imaju povišene vrijednosti triglicerida, LDL kolesterola i ukupnog kolesterola te sniženu razinu HDL kolesterola. Međutim nisu sve žene pod jednakim metaboličkim i kardiovaskularnim rizikom, taj rizik ovisi o fenotipu PCOS-a. Inzulinska rezistencija, pa s time i rizik razvoja MS-a, pojavljuje se kod klasičnog fenotipa dok kod ovulatornog slabije. Žene s PCOS-om bez hiperandrogenizma ima jednak rizik kao i žene bez PCOS-a (31).

Inzulinska rezistencija se pojavljuje u 50-70% žena s PCOS-om. Hiperinzulinemija potiče razvoj hiperandrogenizma i kroničnih ovulatornih promjena. TNF α je medijator inzulinske rezistencije te povećava fosforilaciju serina na inzulinskom receptoru supstrata-1 (IRS-1). Time se smanjuje ekspresija transportnog proteina za glukozu (GLUT4), osjetljivog na inzulin. Ovaj proupalni čimbenik povišen je u pretilih osoba, ali i kod žena s PCOS-om neovisno o debljini. Naime, u PCOS-u, inzulinski receptor je genetski i funkcionalno normalan. Inzulinska rezistencija nastaje uslijed post-receptorskih promjena upravo na IRS-1 istim mehanizmom kao i TNF α što ga čini idealnim kandidatom za pokretanje nastanka inzulinske rezistencije u PCOS-u na molekularnoj razini (32).

Abnormalnosti djelovanja inzulina u PCOS-u uključuju smanjenje izlučivanja inzulina te ekstrakcije u jetri, poremećaj supresije glukoneogeneze u jetri i poremećaj u signalizaciji putem fosforiliranog IRS-a (na serinu) kao što je prethodno navedeno (33). U patofiziologiji povezanosti hiperinzulinemije i hiperandrogenemije postoji paradokсни fenomen. Naime, u žena s PCOS-om koje imaju inzulinsku rezistenciju, jajnici ne mijenjaju osjetljivost na inzulin. Ovaj fenomen nazvan je „selektivna inzulinska rezistencija“. Nekoliko je mehanizama koji objašnjavaju ovu teoriju, među kojima se ističe mehanizam signalizacije inozitolfosfolikanima (34). Istraživanja su

pokazala da selektivna blokada inzulinskih receptora, na teka stanicama transgeničnih miševa, poboljšavaju hiperandrogenu anovulaciju što ukazuje da je ista nastala signalizacijom inzulina preko inzulinskih receptora na teka stanicama (35).

U adipocitima žena s PCOS-om nema intrinzičnog defekta inzulinske stimulirajućeg transporta glukoze, što je prvi korak lipogeneze te formiranja glikogena. Kod PCOS-a defekt u lipogenezi je uzrokovan testosteronom. Uz to, višak androgena djeluje na inzulinsku osjetljivost adipocita suprimirajući proizvodnju inzulinske osjetljivog adiponektina (36).

Razmatra se potreba probira NAFLD-a kod žena s prekomjernom tjelesnom masom i kao i onih pretilih žena s PCOS-om jer su pronađene povišene razine jetrenih enzima u obje skupine. Pretilost i inzulinska rezistencija imaju najveću ulogu u promijeni biokemijskog profila jetre u navedenim skupinama (37).

5. Inozitoli

Biokemijski inozitoli čine skupinu šećernih alkohola koja pripada obitelji vitamina B. Nalazimo ih u voću (najviše u narančama i dinji), žitaricama bogatim vlaknima, orašastim plodovima i grahoricama. Uspoređujući zaleđene, usoljene ili konzervirane namirnice sa svježima, svježe voće i povrće sadrži veći udio inozitola. U dnevnom kalorijskom unosu od 1800 kcal udio mioinozitola (MYO) iznosi između 225 i 1500mg/dan. Ovi spojevi se mogu formirati endogeno iz glukoze pa se ne smatraju esencijalnim. Postoji devet stereoizomera inozitola od kojih se dva, MYO i D-kiroinozitol (DCI) formiraju nakon epimerizacije hidroksilne skupine inozitola. U prirodi i stanicama sisavaca najviši udio, 99%, obuhvaća MYO, dok ostalih 1% stereoizomer DCI. NAD/NADH epimeraza konvertira inozitol u DCI, aktivnost ovog inzulinske ovisnog enzima utječe na unutarstanični omjer tih dviju molekula u jetrenim, masnim i mišićnim stanicama (38).

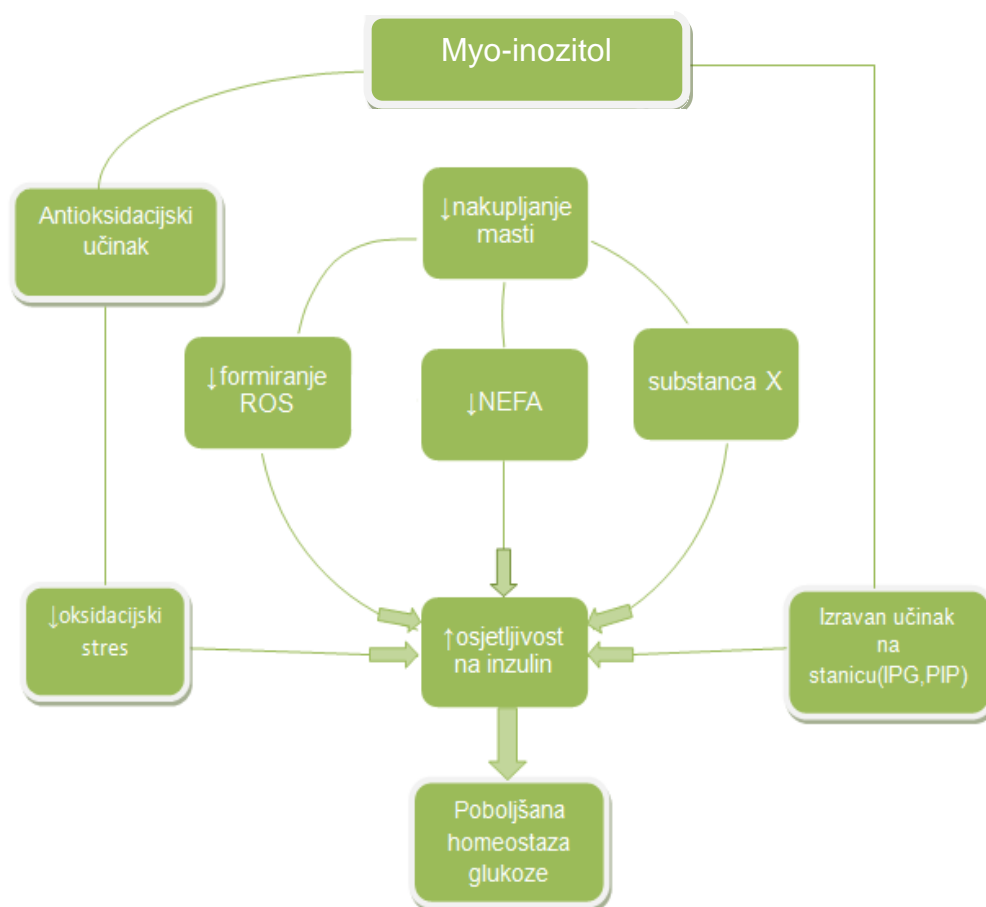
MYO i DCI se koriste kao inzulinske senzitivirajući agenti kod žena s PCOS-om. Djeluju kao drugi glasnici signalizacijskog puta inzulina. Glavnu ulogu u posredovanju djelovanja inzulina imaju dva inozitol fosfoglikan (IPG) medijatora, koji sadrže ili MYO ili DCI. MYO i DCI se otpuštaju s vanjske strane stanične membrane hidrolizom glikozil-fosfatidil-inozitol lipida. IPG utječe na oksidacijski i neoksidacijski metabolizam glukoze naizmjenično aktivirajući glavne enzime. IPG koji sadrže MYO i DCI smanjuju inzulinsku rezistenciju (38).

Inozitol djeluje kao inzulinski mimetik, snižava razinu glukoze postprandijalno. Smatra se da djeluje kao sekundarni glasnik inzulina tako da su abnormalnosti metabolizma inozitola povezane s nastankom inzulinske rezistencije. Suplementacija inozitolom

može se koristiti za kontrolu komponenata MS-a, čak i komplikacija šećerne bolesti (39).

Capasso i suradnici u svojoj studiji dolaze do zaključka da upravo zbog uloge drugog glasnika inozitol poboljšava osjetljivost na inzulin. Smatraju da u kombinaciji sa alfa lipoičnom kiselinom može koristiti kao dodatak prehrani u bolesnika s inzulinskom rezistencijom koji ne primaju terapiju oralnim hipoglikemicima (40). Ističe se mimetičko inzulinsko djelovanje inozitolskih izomera i derivata, te da se promjene u metabolizmu inozitola mogu povezati s inzulinskom rezistencijom. MYO dodaci prehrani ispravljaju njegov unutarstanični manjak te poboljšava inzulinsku osjetljivost (41). Pintaudi i suradnici naglašavaju izravni pozitivni učinak suplementacije MYO i DCI-om na glikemijske parametre u ispitanika s šećernom bolesti tip 2. Također, registrirali su sniženje razine glukoze i HbA1c, te nisu zabilježili nuspojave. Njihov se uzorak sastojao od 20 ispitanika, tako da rezultate treba potvrditi na većem uzorku (42). Mancini i suradnici istražuju utjecaj MYO i DCI kod pretila muške djece s inzulinskom rezistencijom. Oba izomera davana su istraživanoj skupini prije OGTT-a, dok je kontrolna grupa radila samo OGTT bez primjene inozitola. Istraživana skupina imala je smanjen porast inzulina nakon unosa glukoze, pogotovo u djece s visokim razinama bazalnog inzulina (43).

Croze i suradnici su davali kroničnu terapiju MYO-om ženskim miševima kako bi istražili utjecaj na nakupljanje bijelog masnog tkiva i utjecaj na inzulinsku osjetljivost. Zaključili su da kod miševa nakon kronične terapije MYO-om dolazi do poboljšavanja tolerancije na glukozu, povećanja inzulinske osjetljivosti, potenciranje akcije inzulina preko PI3K/Akt signalizirajućeg puta, dolazi do redukcije nakupljanja masnog tkiva te popravka antioksidacijskog statusa u tijelu. Predlažu mehanizam učinka prikazan na slici 2 (44).



Slika 2. Modificirano prema Croze ML, Vella RE, Pillon NJ, Soula HA, Hadji L, Guichardant M, et al. Chronic treatment with myo-inositol reduces white adipose tissue accretion and improves insulin sensitivity in female mice. J Nutr Biochem. 2013 (44)

Fitinska kiselina (myo-inozitol heksafosfat) i MYO su bili predmet istraživanja Kim i suradnici na 3T3-L1 stanicama. Istraživači au testirali učinak na diferencijaciju, inzulin-posredovan unos glukoze i lipolizu u adipocitima. 3T3-L1 stanice tretirane su koncentracijama fitinske kiseline i myo-inozitola od 10,50 ili 200 $\mu\text{mol/L}$. Rezultat je povećana adipogeneza i inzulin-posredovan unos glukoze u adipocitima preko aktivacije inzulinske signalizacije te je inhibicija lipolize u zrelim adipocitima.

Zaključuju da fitinska kiselina i MYO daju obećavajuće rezultate u povećavanju inzulinske rezistencije u adipocitima (45).

6. Metabolički sindrom i mokraćna kiselina

6.1. Patofiziologija povezanosti metaboličkog sindroma i mokraćne kiseline

Mokraćna kiselina je produkt metabolizma purina u jetri, a sastavljena je od adenzina, inozina, hipoksantina, adenina i guanina. Funkcija joj je inhibicija učinka slobodnih radikala na organske molekule u membranama stanica i genetičkom materijalu, odnosno, ima antioksidativnu ulogu mokraćne kiseline. Međutim, kronično povišene vrijednosti mokraćne kiseline se povezuje s povišenim rizikom nastanka kroničnih bolesti (46). Povišenim se smatraju koncentracije $>416 \mu\text{mol/L}$ kod muškaraca, $>340 \mu\text{mol/L}$ kod žena i djece, ukoliko se detektiraju, važan su rizični čimbenik za nastanak gihta, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Koncentracija mokraćne kiseline ovisi o ravnoteži između stvaranja mokraćne kiseline u jetri i izlučivanja bubrežima (oko 75%) i gastrointestinalnom traktu (25%). U jetri se prosječno kod odraslih proizvede oko 1000mg (6mmol) mokraćne kiseline dnevno (47).

Poveznica MS-a i hiperuricemije je inzulinska rezistencija. Čini se da povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi uzrokuju disfunkciju endotela te inhibiraju bioraspoloživost dušikovog oksida (NO) što vodi ka hiperinzulinemiji. Uz to, hiperinzulinemija dovodi do hiperuricemije povećavajući apsorpciju mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega (48).

Različite studije povezuju hiperuricemiju s metaboličkim sindromom. Jedna studija mjeri razinu mokraćne kiseline u serumu kod ispitanika s metaboličkim sindromom u usporedbi s ispitanicima bez MS-a. Pokazalo se da ispitanici s metaboličkim sindromom imaju povišene vrijednosti mokraćne kiseline u serumu (49). Studija u kojoj se istraživala povezanost između razine mokraćne kiseline u serumu i

preraspodjelu masti u tijelu, lipida u serumu, inzulinsku rezistenciju i metabolički sindrom u muškaraca u Japanu također ima slične rezultate. Također povezuju mokraćnu kiselinu s akumulacijom visceralne masti u tijelu (50). Studija slučaj kontrola s manjim brojem ispitanika (60 ispitanika, 30 slučajeva i 30 kontrola) su dobile rezultate koji povezuju hiperuricemiju s inzulinskom rezistencijom kod ispitanika s MS-om (51). Ulogu mokraćne kiseline u predviđanju nastanka MS-a i šećerne bolesti tip 2 istraživano je u presječnoj i longitudinalnoj studiji na većem uzorku od 18 907 ispitanika. Ispitanici su bili klasificirani u tri subgrupe po dobnim skupinama (mlađi stariji 65-74 godine; stariji stariji 75-84 godine; najstariji stariji 85-94 godine). Najznačajniji rezultati dobiveni su kod subgrupe *mlađi stariji* gdje su povišene razine mokraćne kiseline pokazivale veću mogućnost razvijanja MS-a i šećerne bolesti tip 2. Smatraju kako bi mokraćna kiselina mogla pomoći kliničarima u detekciji i prevenciji tih bolesti (52). Također jedna presječna i longitudinalna studija u Kini pratila je povezanost komponenti MS-a i mokraćne kiseline u serumu. Uzorak od 18 906 ispitanika bio je podijeljen u 3 subgrupe mladi-stariji 65-74 godine, stariji-stariji 75-84 godine i najstariji-stariji 85 godina i više. Povećan rizik razvijanja MS-a uočen je kod subgrupe mladi-stariji s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline u serumu. Ta povezanost je bila znatno manja kod ostale dvije subgrupe (53). Presječnom studijom u kojoj su istraživane poveznice između MS-a i antropometrijskih mjera te korelacija MS-a i njegovih komponenti s pogoršanjem metaboličkih i upalnih parametara obuhvaćeno je 1474 pretilih ispitanika i ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom. Grupirani u dvije grupe, grupa ispitanika s i grupa bez MS-a. Svaka grupa je još bila podijeljena u 3 subgrupe po broju kriterija za definiranje MS po NCEP ATP III, grupa 1 (3 kriterija), grupa 2 (4 kriterija), grupa 3 (≥ 5 kriterija). Zaključeno je da bi određivanje razine mokraćne kiseline u primarnoj zdravstvenoj

zaštiti bilo korisno predviđanju pojavnosti MS-a (54). Billiet i suradnici pronašli su dodatne markere ateroskleroze koji se povezuju s hiperuricemijom. Neki od njih su karotidna intima-media debljina (carotid intima-media thickness C-IMT), kalcifikacija koronarnih kriterija, pedo-brahijalni indeks i pedo-brahijalna valna brzina (baPWV). Uz otklanjanje drugih komponenata u metaboličkom sindromu hiperuricemija je imala utjecaj na nastanak ateroskleroze te se stoga smatra da mokraćna kiselina ima izravan učinak na endotelnu funkciju i remodeliranje krvnih žila (55). Mokraćna kiselina stimulira proizvodnju C-reaktivnog proteina u endotelu te inhibira proliferaciju endotelnih stanica (56). Mazzali i suradnici testirali su hipotezu o povezanosti hiperuricemije i nastanka hipertenzije te bolesti bubrega i zaključili da blaga hiperuricemija uzrokuje hipertenziju i ozljedu bubrega kod štakora.

Abnormalnosti koje se nalaze kod kamenaca mokraćne kiseline jesu niski pH, malen volumen mokraće i hiperurikozurija. Volumen mokraće manji od 2 L/dan univerzalan je čimbenik nastanka svih kamenaca pa tako i kamenaca mokraćne kiseline (57). Razvijanje uratne nefrolitijaze se povezuje s inzulinskom rezistencijom koja djeluje na bubreg snižavajući pH urina te tako onemogućavajući puferiranje amonijakom.

6.2. Uloga fruktoze u metabolizmu mokraćne kiseline

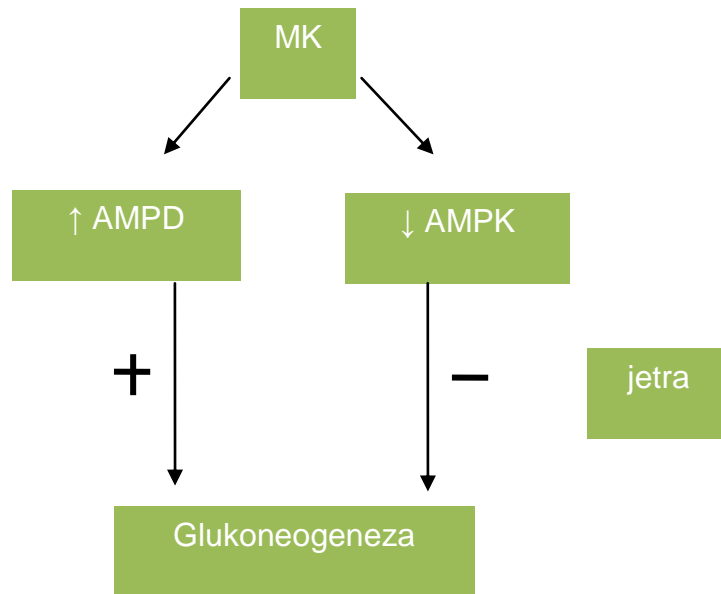
Zapadna civilizacija je krajem prošlog i početkom ovog stoljeća značajno povećala unos fruktoze putem slatkih gaziranih pića i voćnih sokova. Smatra se da konzumacija ovih proizvoda čini 7% kalorijskog unosa kod odraslih a čak 15% kod adolescenata. Konzumacija slatkih pića neovisan je prediktor nastanka MS-a i/ili šećerne bolesti, a rizik će biti još veći ukoliko postoji genska predispozicija za razvitak šećerne bolesti. U pretilih osoba čija prehrana je bila obilježena povećanim unosom fruktoze s prehranom pretilih osoba koje su konzumirale više koncentriranih

ugljikohidrata (bijeli šećer i sve što ga sadrži) uz smanjenu inzulinsku osjetljivost, značajnu postprandijalnu hipertrigliceridemiju, povećanu de novo sintezu masnih kiselina i upalnih medijatora te smanjenje bazalnog metabolizma, zabilježena je i povećana koncentracija mokraćne kiseline. Muškarci su imali povećanu ukupnu tjelesnu masnoću i visceralnu mast (58).

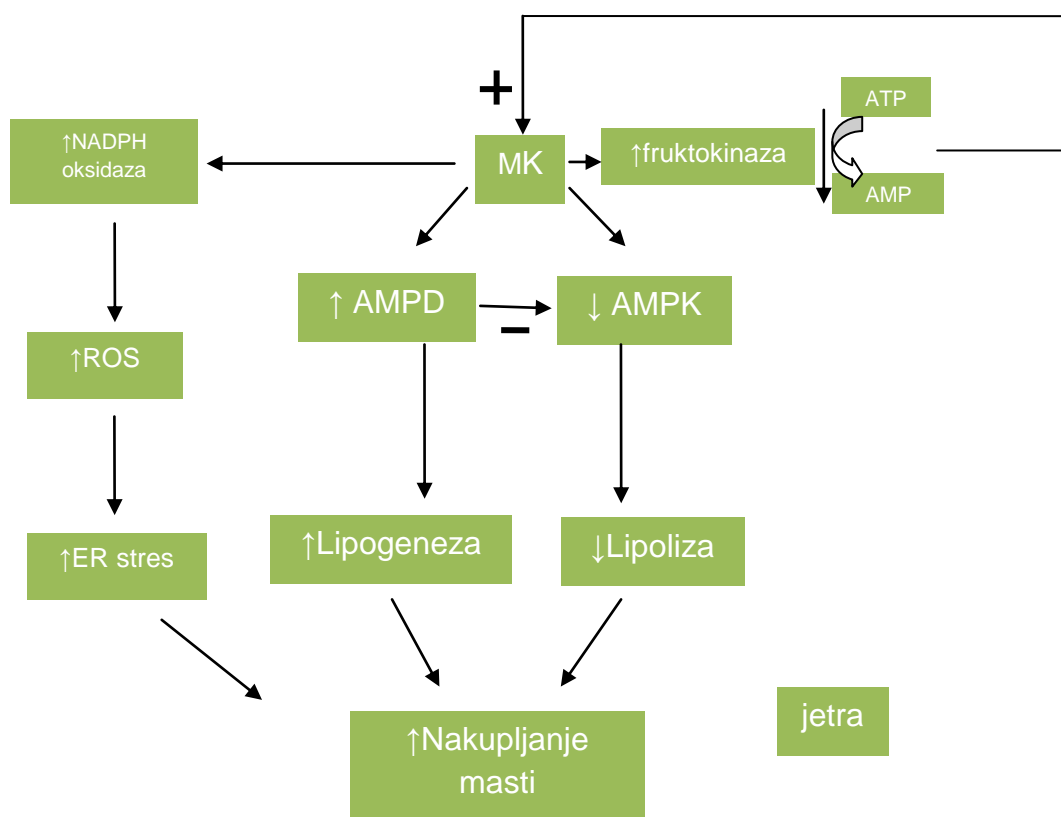
Dakle, fruktoza je posredni čimbenik u generiranju mokraćne kiseline u jetri. Otpuštena u cirkulaciju, inducira upalu i oksidativni stres u vaskularnim stanicama i adipocitima. Mokraćna kiselina djeluje pozitivnom povratnom spregom na ekspresiju KHK-a na fruktozu time stimulirajući lipogenezu induciranu fruktozom (59).

Određeni faktori pogoršavaju steatozu induciranu fruktozom. Prehrana s visokim udjelom masti ali i fruktoze pogoršava steatozu jetre u miševa zbog, pretpostavljanog, induciranog oksidativnog stresa (60,61).

Povećana koncentracija mokraćne kiseline u vaskularnim stanicama smanjuje koncentraciju dušikovog oksida (NO) tako da inhibira djelovanje NO sintaze. Smanjena koncentracija NO bi mogla objašnjavati nastanak inzulinske rezistencije. Naime snižavanjem razine mokraćne kiseline u serumu alopurinolom povezuje se s poboljšanjem osjetljivosti na inzulin. Mokraćna kiselina u jetrenim stanicama stimulira glukoneogenezu povećavajući aktivnost AMPD-a i inhibirajući AMPK enzim. Djelovanje na AMPK uzrokuje ulazak viška masti u stanice. Djelovanje mokraćne kiseline na glikoneogenezu i nakupljanje masti u jetri prikazano je na slikama 3 i 4 (62).



Slika 3. Utjecaj mokraćne kiseline na glukoneogenezu. Modificirano prema Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. J Adv Res. 2017 Sep;8(5):537–48 (62).



Slika 4. Utjecaj mokraćne kiseline na nakupljanje masti u jetri. Modificirano prema Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. J Adv Res. 2017 Sep;8(5):537–48 (62).

7. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) ima važnu ulogu u obrani organizma od stranih čestica, te se dugo koristi kao parametar upale u tijelu (63). Brojne studije su potvrdile da bolesnici s metaboličkim sindromom često imaju povišenu koncentraciju CRP, pa je predloženo da visoko osjetljivi CRP uđe u kliničke kriterije za dijagnozu. Mnoge studije su istraživale vezu između CRP-a i MS-a, najveća na populaciji SAD-a, NHANES III studija. U studiji je pokazano da su bolesnici s metaboličkim sindromom, u usporedbi s onima bez njega, imali povećane parametre upale: CRP, fibrinogen i broj leukocita (64). Više studija pronalazi bolju povezanost povišenih vrijednosti CRP-a s pretilošću u usporedbi s ostalim komponentama MS-a (65–67).

Nasuprot rezultatima spomenutih studija, den Engelsen i suradnici uspoređivali su koncentracije visoko osjetljivog CRP-a između ispitanika s centralnom pretilošću s i bez MS-a. Na osnovu rezultata ove studije zaključili su da koncentracija CRP-a nije pouzdan prediktor nastanka MS-a (68).

Dvije studije su dokazale utjecaj CRP-a na inzulinsku signalizaciju (69,70). Jedna kohortna studija pratila je kombinirani utjecaj povećanih vrijednosti visoko osjetljivog CRP i mokraćne kiseline na komponente MS-a. Uočena je pozitivna korelacija povećanih vrijednosti visoko osjetljivog CRP i mokraćne kiseline s opsegom struka, dijastoličkim tlakom i nižim HDL kolesterolom.

Bolesnici s MS-om koji su imali povišen CRP i vrijednosti mokraćne kiseline u odnosu na skupinu koja je imala povećan samo jedan od ova dva parametara, klinički su se pokazali kao osobe značajno većeg rizika za razvoj ateroskleroze i njenih posljedica (71,72).

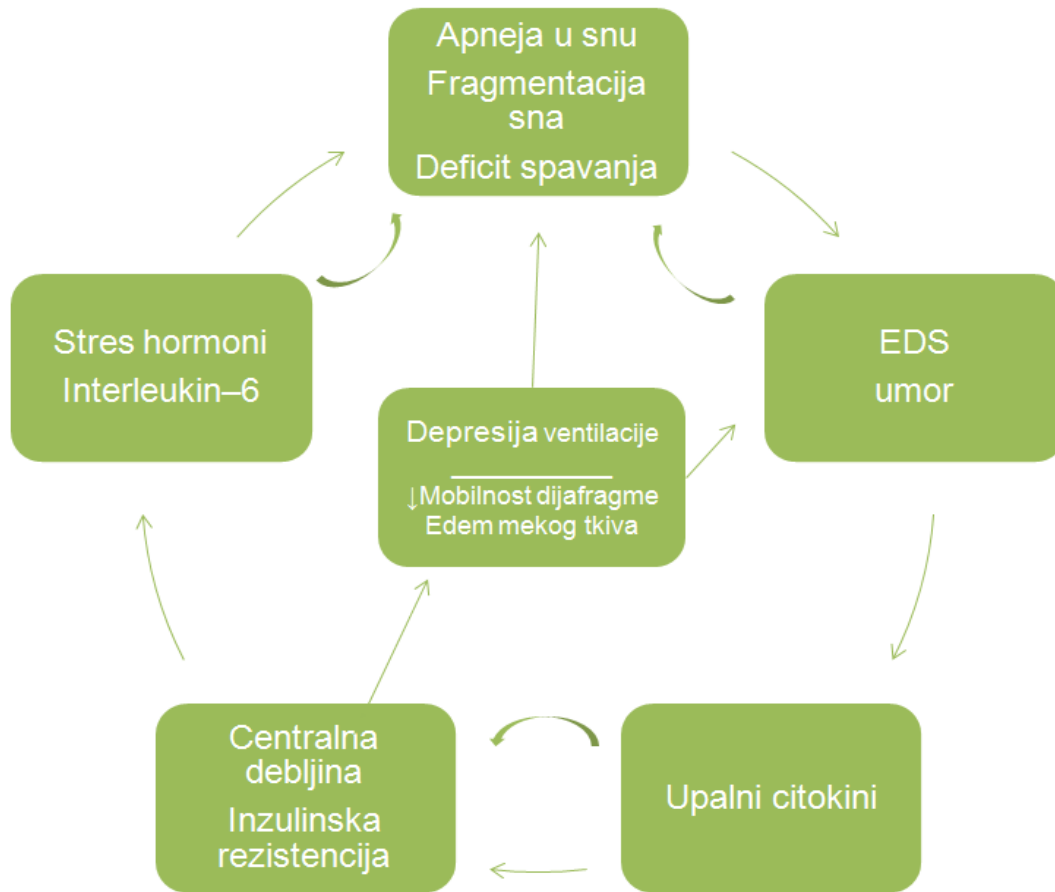
8. Metabolizam željeza i metabolički sindrom

Željezo je esencijalan metal koji ima važne uloge u tijelu, kao što je za transport kisika. S druge strane, u upalnim reakcijama željezo proizvodi slobodne radikale i time povećava razinu oksidacijskog stresa. Budući da su kronična upala i oksidacijski stres bitni u patofiziologiji MS-a, provedena su istraživanja o njegovoj mogućoj povezanosti s metabolizmom željeza (73).

Feritin je biomarker skladištenog željeza u tijelu, a nalazi se intracelularno. Ključan je u homeostazi željeza. Različite studije smatraju da bi povišene vrijednosti feritina mogle služiti kao prediktor nastanka šećerne bolesti tip 2. Povezuje se također i s hipertenzijom, dislipidemijom, povećanom razinom glukoze i inzulina natašte te centralnom debljinom. Meta analiza Abril-Ulloa i suradnici sugerira da je visoka razina feritina neovisno i pozitivno povezana s metaboličkim sindromom (74). Ledesma i suradnici u svojoj studiji na španjolskim radnicima (samo muškarci) pronalaze pozitivnu korelaciju između povišenog feritina i MS-a. Uočena je nezavisna pozitivna korelacija povišenog feritina s centralnom debljinom i hipertrigliceridemijom. Dvije trećine ispitanika je imalo razinu feritina iznad 100 ug/L (73). Kako se željezo uključuje u reakciju stvaranja kisikovih radikala, moguće je da može inducirajuti oštećenje jetre i fibrozu, odnosno, da hiperferitinemija može biti udružena sa steatozom jetre i inzulinskom rezistencijom (75).

9. Opstruktivna apneja u snu i metabolički sindrom

Opstruktivna apneja u snu (OSA) je sve češći poremećaj spavanja karakteriziran rekurentnim epizodama kolapsa gornjeg dišnog puta što rezultira desaturacijom oksihemoglobina i periodičkim buđenjem iz sna tijekom noći (76). Pretilost je poznat rizični čimbenik za razvijanje OSA-e (77). Pretilost, a poglavito abdominalna pretilost povećavaju učestalost kolabiranja gornjih dišnih puteva mehaničkim učinkom na meka tkiva ždrijela i volumen pluća. Osim mehaničkog, postoji učinak i na središnji živčani sustav djelujući na funkcijsku ulogu neuromuskularne kontrole dišnog puta (78). OSA je poglavito povezana s abdominalnom pretilošću (79). Ispitanici s OSA imali su više visceralnog masnog tkiva u razini lumbalnih kralježaka L1, L3, L4 i L5 u usporedbi s pretilim kontrolama, dok nije uočena korelacija između OSA-e i subkutanog masnog tkiva. Visceralna pretilost i inzulinska rezistencija mogle bi biti glavni krivci nastanka apneje u snu preko elevacije stres hormona i različitih citokina (kortizol, IL-6 i TNF α). S druge strane, apneja u snu može povisiti razinu stres hormona i upalnih citokina te tako pogoršati visceralnu pretilost i metabolički sindrom. Slika 5 (80).



Slika 5. Modificirano prema Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Sleep Med Rev. 2005 Jun 1;9(3):211–24.

(80)

Metabolički i upalni parametri (kolesterol/HDL omjer, mokraćna kiselina i CRP) značajno rastu uslijed opstruktivne apneje u snu. Povećana razina triglicerida i glukoze je također uočena u bolesnika s OSA-om i MS-om (81).

10. Zaključak

Zbog visokog udjela populacije zahvaćene metaboličkim sindromom brojna istraživanja novijeg datuma svojim rezultatima upotpunila su dosadašnja saznanja. Danas je prihvaćeno da je nealkoholna masna bolest jetre dio sindroma i da igra važnu ulogu u nastanku i razvoju potpune kliničke slike. Sindrom policističnih jajnika kod žena ima puno zajedničkih elemenata s metaboličkim sindromom, a najviše se ističe debljina, osobito centralna. Važnu ulogu u mehanizmu nastanka sindroma ima mokraćna kiselina, a visok unos fruktoze povećava njene vrijednosti u krvi. Vrijednosti C-reaktivnog proteina, željeza i feritina mogle bi se u budućnosti koristiti za dijagnostiku sindroma. Hipoksija u opstruktivnoj apneji u snu ima značajan negativan učinak na komponente metaboličkog sindroma, poglavito na nastanak i pogoršanje dislipidemije, inzulinske rezistencije i centralne debljine. Upotreba inozitola, odnosno stereoizomera inozitola, mioinozitola i D-chiro-inozitola u terapijske svrhe daje obećavajuće rezultate.

11. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Diani Muačević-Katanec, na stručnom vodstvu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mama, što si proživjela sa mnom svaki ispit. Hvala ti na svemu što si mi pružila. Hvala ti što si vjerovala u mene kada ja to nisam.

Hvala Dora, što si bila uz mene kad mi je trebalo. Bolju sestru nisam mogla poželjeti.

Hvala Martine, na beskrajnoj podršci i strpljenu tijekom fakulteta. Teško bih bez tebe ovo ostvarila.

12. Literatura

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* . 2018 Feb 26 ;20(2):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480368>
2. Kaefer CM, Milner JA. Herbs and Spices in Cancer Prevention and Treatment . *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. CRC Press/Taylor & Francis; 2011 . Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593940>
3. Nimgulkar C, Ghosh S, Sankar AB, Uday KP, Surekha MV, Madhusudhanachary P, et al. Combination of spices and herbal extract restores macrophage foam cell migration and abrogates the athero-inflammatory signalling cascade of atherogenesis. *Vascul Pharmacol* . 2015 Sep ;72:53–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869517>
4. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci* . 2009 Feb ;30(2):85–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110321>
5. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* . 2008 Dec ;29(7):777–822. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18971485>
6. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on

- scientific issues related to definition. *Circulation* . 2004 Jan 27 ;109(3):433–
8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744958>
7. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME.
Available from:
<https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>
8. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* . 2013 Apr ;1281(1):123–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356701>
9. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol* . 2013 Jan ;3(1):1–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720280>
10. Martin KA, Mani M V, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* . 2015 Sep 15 ;763(Pt A):64–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001373>
11. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res* . 2014 ;2014:726861. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563869>
12. High blood pressure (hypertension) - Symptoms and causes - Mayo Clinic [Internet] . Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20373410>
13. Robles NR, Macias JF. Hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol*

- Agents Med Chem . 2015 ;12(3):136–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25761101>
14. Dikalov SI, Ungvari Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol . 2013 Nov 15 ;305(10):H1417-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043248>
 15. Fujita T. Insulin resistance and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome. Nephrol Dial Transplant . 2007 Jun 5 ;22(11):3102–7. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfm409>
 16. Sniderman A, Durrington P. Hyperlipidemia. . HEALTH Press; 2010 . 146 p. Available from: <https://www.fastfacts.com/fast-facts/Hyperlipidemia-5th-edn>
 17. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis . 2013 Nov ;33(4):380–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222095>
 18. Halcox J, Misra A. Type 2 Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, and Mixed Dyslipidemia: How Similar, How Different, and How to Treat? Metab Syndr Relat Disord . 2015 Feb ;13(1):1–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25402738>
 19. Raal FJ. Pathogenesis and Management of the Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord . 2009 Apr 28 ;7(2):83–8. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/met.2008.0079>
 20. Szalman K, Bancu L, Sin A. Correlations between anthropometric and serologic elements of metabolic syndrome and histopathologic features of nonalcoholic fatty liver disease. Rom J Morphol Embryol . 2013 ;54(1):173–

8. Available from: <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/540113173178.pdf>
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* . 2005 Jun 1 ;41(6):1313–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20701>
22. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* . 2015 Mar 1 ;47(3):181–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739820>
23. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2015.
24. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;
25. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* . 2014 Apr 11 ;15(4):6184–223. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733068>
26. ESSAH PA, WICKHAM EP, NESTLER JE. The Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* . 2007 Mar ;50(1):205–25. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003081-200703000-00020>
27. Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome

- in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Ther Targets* . 2015 ;19(11):1561–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488852>
28. Baptiste CG, Battista M-C, Trottier A, Baillargeon J-P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* . 2010 Oct ;122(1–3):42–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036327>
29. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* . 2012 Nov 1 ;18(6):618–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767467>
30. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* . 2012 Oct ;33(5):812–41. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829562>
31. Spritzer PM, Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol* . 2014 Mar ;58(2):182–7. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000200182&lng=en&tIng=en
32. González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* . 2012 Mar 10 ;77(4):300–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178787>

33. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* . 2010 Dec 30 ;8(1):41. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-41>
34. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* . 2014 ;2014:719050. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763405>
35. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes* . 2014 Apr ;63(4):1270–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379345>
36. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* . 2016 ;37(5):467–520. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27459230>
37. Economou F, Xyrafis X, Livadas S, Androulakis II, Argyrakopoulou G, Christakou CD, et al. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones (Athens)* . ;8(3):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671519>
38. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol* . 2016 ;2016:1979654. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27795706>

39. Kalra S, Kalra B. Inositols in Midlife. *J Midlife Health* . 2018 ;9(1):36–8.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29628727>
40. Capasso I, Esposito E, Maurea N, Montella M, Crispo A, De Laurentiis M, et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials* . 2013 Aug 28 ;14:273.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981814>
41. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* . 2013 Oct ;95(10):1811–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764390>
42. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* . 2016 ;2016:9132052. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27807448>
43. Mancini M, Andreassi A, Salvioni M, Pelliccione F, Mantellassi G, Banderali G. Myoinositol and D-Chiro Inositol in Improving Insulin Resistance in Obese Male Children: Preliminary Data. *Int J Endocrinol* . 2016 ;2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5108849/>
44. Croze ML, Vella RE, Pillon NJ, Soula HA, Hadji L, Guichardant M, et al. Chronic treatment with myo-inositol reduces white adipose tissue accretion and improves insulin sensitivity in female mice. *J Nutr Biochem* . 2013 Feb 1 ;24(2):457–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095528631200040X?via%3Dihub#s0140>
45. Kim JN, Han SN, Kim H-K. Phytic acid and myo-inositol support adipocyte

- differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells. *Nutr Res* . 2014 Aug 1 ;34(8):723–31. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531714001225?via%3Dihub>
46. Silva HA da, Carraro JCC, Bressan J, Hermsdorff HHM. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Einstein (Sao Paulo)* . 2015 ;13(2):202–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018145>
47. Stibůrková B, Pavlíková M, Sokolová J, Kožich V. Metabolic syndrome, alcohol consumption and genetic factors are associated with serum uric acid concentration. *PLoS One* . 2014 ;9(5):e97646. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827988>
48. Sun H-L, Pei D, Lue K-H, Chen Y-L. Uric Acid Levels Can Predict Metabolic Syndrome and Hypertension in Adolescents: A 10-Year Longitudinal Study. *PLoS One* . 2015 ;10(11):e0143786. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26618358>
49. Nejatinamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord* . 2015 ;14:70. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380228>
50. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between Hyperuricemia and Body Fat Distribution. *Intern Med* . 2007 ;46(17):1353–8. Available from:
<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/internalmedicine/46.0045?from=CrossRef>

51. Avula NR, Shenoy D. Evaluation of Association of Hyperuricaemia with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res* . 2016 Dec ;10(12):OC32-OC34. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28208909>
52. Chang J-B, Chen Y-L, Hung Y-J, Hsieh C-H, Lee C-H, Pei D, et al. The role of uric acid for predicting future metabolic syndrome and type 2 diabetes in older people. *J Nutr Health Aging* . 2017 Mar 31 ;21(3):329–35. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244574>
53. Chen J-H, Hsieh C-H, Liu J-S, Chuang T-J, Chang H-W, Huang C-L, et al. The power of serum uric acid in predicting metabolic syndrome diminishes with age in an elderly Chinese population. *J Nutr Health Aging* . 2016 Nov 7 ;20(9):912–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791221>
54. Turker Y, Baltaci D, Turker Y, Ozturk S, Sonmez CI, Deler MH, et al. Investigation of relationship of visceral body fat and inflammatory markers with metabolic syndrome and its components among apparently healthy individuals. *Int J Clin Exp Med* . 2015 ;8(8):13067–77. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26550229>
55. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* . 2014 ;2014:852954. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693449>
56. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. *Hypertension* . 2003 Jun 1 ;41(6):1287–93. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743010>

57. Maalouf NM. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *Journal of Renal Nutrition*. 2011.
58. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* . 2013 Oct ;62(10):3307–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065788>
59. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One* . 2012 ;7(10):e47948. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112875>
60. Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* . 2013 Nov 1 ;58(5):1632–43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26594>
61. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin C-T, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest* . 2009 Mar 2 ;119(3):573–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188683>
62. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* . 2017 Sep ;8(5):537–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28748119>
63. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation:

- conformational changes affect function. *Biol Chem* . 2015 Jan 1 ;396(11):1181–97. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040008>
64. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* . 2009 Jun ;20(3):182–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369869>
65. Chapidze G, Dolidze N, Enquobahrie DA, Kapanadze S, Latsabidze N, Williams MA. Metabolic Syndrome and C-reactive Protein among Cardiology Patients. *Arch Med Res*. 2007;
66. Patel DA, Srinivasan SR, Xu J-H, Li S, Chen W, Berenson GS. Distribution and metabolic syndrome correlates of plasma C-reactive protein in biracial (black-white) younger adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* . 2006 Jun ;55(6):699–705. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049505003045>
67. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* . 2000 Jul 22 ;321(7255):199–204. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903648>
68. den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* . 2012 Mar 14 ;11:25. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417460>

69. D'Alessandris C, Lauro R, Presta I, Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia* . 2007 Mar 2 ;50(4):840–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17279354>
70. Xu J-W, Morita I, Ikeda K, Miki T, Yamori Y. C-Reactive Protein Suppresses Insulin Signaling in Endothelial Cells: Role of Spleen Tyrosine Kinase. *Mol Endocrinol* . 2007 Feb ;21(2):564–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095576>
71. Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BKL, Baral N, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus* . 2016 ;5:269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006878>
72. Wenhua Z, Lizheng F, Jianhua C, Yan C, Liying C. Effect of the combined increase of C-reactive protein and uric acid level on metabolic syndrome and its components. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:C112.
73. Ledesma M, Hurtado-Roca Y, Leon M, Giraldo P, Pocovi M, Civeira F, et al. Association of ferritin elevation and metabolic syndrome in males. Results from the Aragon Workers' Health Study (AWHS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;
74. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-Y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: Meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health*. 2014;
75. Brudevold R, Hole T, Hammerstrøm J. Hyperferritinemia Is Associated with

Dihub

81. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* . 2013 Aug 13 ;62(7):569–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770180>

13. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Ivana Matanić

Datum i mjesto rođenja: 23.08.1993., Karlovac, Republika Hrvatska

Obrazovanje

2012.-2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2008.-2012. II. gimnazija, Zagreb

2000.-2008. Osnovna škola Matka Laginje, Zagreb

Posebna znanja i vještine

Strani jezici: aktivno služenje u govoru i pismu engleskim jezikom, razumijevanje talijanskog jezika

Rad na računalu: MS Office alat