

Utjecaj fitosterola na omjer debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija te metaboličke pokazatelje u bolesnika s metaboličkim sindromom

Mazalin Protulipac, Josipa

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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:105:747381>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Mazalin Protulipac

**Utjecaj fitosterola na omjer debljina
intime i medije karotidnih i femoralnih
arterija te metaboličke pokazatelje u
bolesnika
s metaboličkim sindromom**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Mazalin Protulipac

**Utjecaj fitosterola na omjer debljina
intime i medije karotidnih i femoralnih
arterija te metaboličke pokazatelje u
bolesnika s metaboličkim sindromom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pri Klinici za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: akademik Željko Reiner

Zahvaljujem mojem mentoru akademiku Željku Reineru, na trajnoj podršci i pomoći, kao i pokojnom prim.dr.sc. Marijanu Merkleru na pomoći pri izradi ovoga rada.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. <u>BILJNI STEROLI</u>	2
1.1.1. <i>Definicija i građa</i>	2
1.1.2. <i>Biljni steroli u hrani</i>	6
1.1.3. <i>Metabolizam i biološke funkcije</i>	8
1.1.4. <i>Utjecaj na lipide</i>	13
1.1.4.1. <i>Smanjenje vrijednosti LDL kolesterola</i>	13
1.1.4.2. <i>Dodatni učinci na plazmatske lipide</i>	14
1.1.4.3. <i>Utjecaj na aterosklozu</i>	15
1.1.5. <i>Hipolipemici i biljni steroli</i>	17
1.1.6. <i>Biljni steroli u dodacima prehrani</i>	19
1.1.6.1. <i>Dodaci prehrani - definicija i raširenost uporabe</i>	19
1.1.6.2. <i>Dodaci prehrani s biljnim sterolima</i>	20
1.1.6.3. <i>Fitosteroli - zdravstvene tvrdnje te smjernice</i>	20
1.1.7. <i>Sigurnost upotrebe biljnih sterola</i>	24
1.2. <u>METABOLIČKI SINDROM</u>	26
1.2.1. <i>Definicija</i>	26
1.2.1.1. <i>Definicija Svjetske zdravstvene organizacije</i>	27
1.2.1.2. <i>Definicija EGIR</i>	28
1.2.1.3. <i>Definicija NCEP-ATP III</i>	29

1.2.1.4.	Definicija AACE.....	30
1.2.1.5.	Definicija IDF.....	31
1.2.2.	Epidemiologija.....	34
1.2.3.	Čimbenici u podlozi MS.....	34
1.2.3.1.	Abdominalna debljina.....	34
1.2.3.2.	Inzulinska rezistencija.....	39
1.2.3.3.	Hipertenzija.....	39
1.2.3.4.	Dislipidemija.....	39
1.3.	<u>METABOLIČKI SINDROM I ATEROSKLEROZA</u>	40
1.4.	<u>OMJER DEBLJINA INTIME I MEDIJE KAROTIDNIH I FEMORALNIH ARTERIJA</u>	42
1.4.1.	IMT – definicija i značaj.....	42
1.4.2.	IMT karotidnih arterija.....	43
1.4.3.	IMT femoralnih arterija.....	44
2.	HIPOTEZA.....	45
3.	CILJEVI RADA.....	47
4.	MATERIJALI I METODE.....	49
4.1.	<u>ISPITANICI</u>	50
4.2.	<u>METODE</u>	51
4.2.1.	Mjerenje krvnog tlaka.....	51

4.2.2. Mjerenje opsega struka.....	52
4.2.3. Određivanje indeksa tjelesne mase (ITM).....	52
4.2.4. Laboratorijske pretrage.....	52
4.2.5. Ultrazvučne pretrage.....	53
4.3. <u>STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA</u>	55
5. REZULTATI.....	56
6. RASPRAVA.....	87
7. ZAKLJUČCI.....	98
8. KRATKI SADRŽAJ.....	101
9. SUMMARY.....	103
10. POPIS LITERATURE.....	105
11. ŽIVOTOPIS.....	127

POPIS OZNAKA I KRATICA

NPC1L1 protein = od engl. Niemann-Pick C1 Like 1 Protein

ACAT2 enzim = acetil-koenzim A acetiltransferaza 2

ABCG5/ABCG8 transportni proteini = od engl. „ATP binding cassette transporter“ G5 i G8

TICE = od engl. „transintestinal cholesterol efflux“

LDL = lipoprotein male gustoće (od engl. „low density lipoprotein“)

HDL = lipoprotein velike gustoće (od engl. „high density lipoprotein“)

VLDL = lipoprotein vrlo male gustoće (od engl. „very low density lipoprotein“)

IDL = lipoprotein srednje gustoće (od engl. „intermediate density lipoprotein“)

LXR = od eng. liver X receptor

PCSK9 = proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (od engl. „proprotein convertase subtilisin kexin 9“)

EFSA = Europska agencija za sigurnost hrane (od engl. European Food Safety Agency)

FDA = Američka Agencija za hranu i lijekove (od engl. US Food and Drug Administration)

IFG = poremećena koncentracija glukoze natašte (od engl. „impaired fasting glucose“)

IGT = poremećena tolerancija glukoze (od engl. „impaired glucose tolerance“)

FMD = od eng. „flow mediated dilation“

NCEP = National Cholesterol Education Program

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

MS = metabolički sindrom

CVD = kardiovaskularna bolešt (od eng. „cardiovascular disease“)

DM = diabetes mellitus

WHR = waist/hip ratio

ITM = indeks tjelesne mase

WC = opseg struka (od eng. „waist circumference“)

ICO = indeks centralne debljine (od eng. „index of central obesity“)

1. UVOD

1.1. BILJNI STEROLI

1.1.1. Definicija i građa

Fitosteroli (biljni steroli i stanoli) su esencijalni sastojci biljnih staničnih membrana te pripadaju velikoj skupini izoprenoida¹.

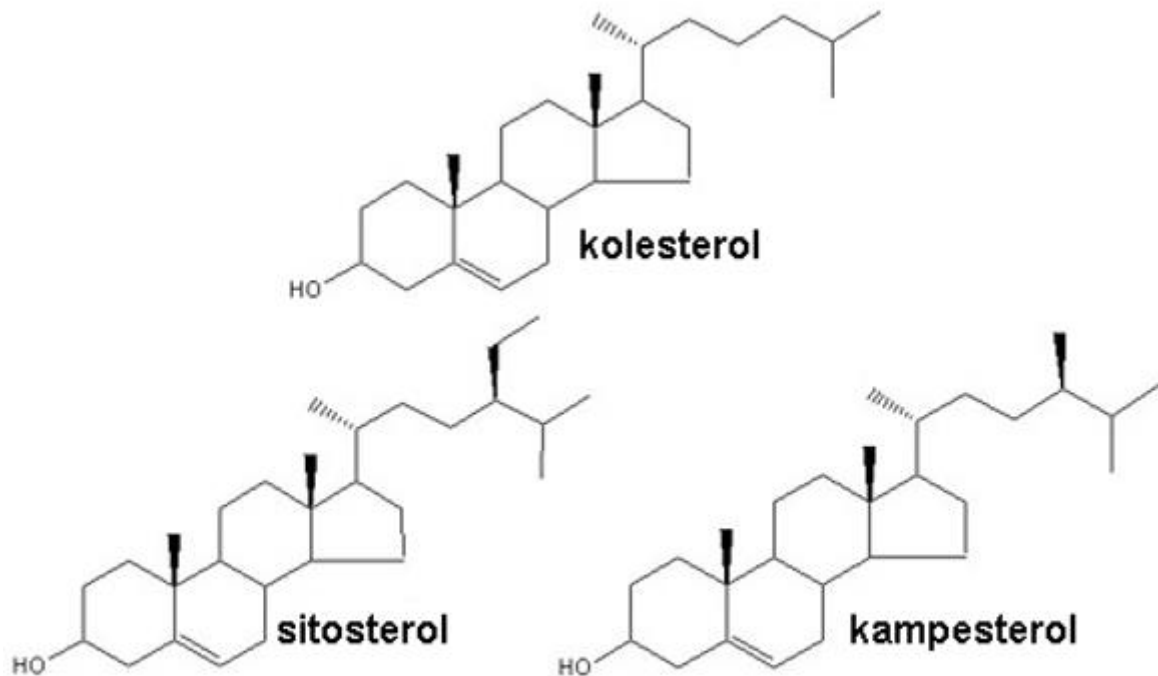
Biljni steroli kemijskom građom nalikuju kolesterolu, a od njega se strukturalno razlikuju metilnom ili etilnom skupinom na C-24 ili dodatnom dvostrukom vezom u postraničnom lancu. U osnovi njihove građe nalazi se steroidni skelet s hidroksilnom skupinom vezanom na C-3 atom A-prstena te alifatski postranični lanac vezan na C-17 atom D-prstena. Steroli sadrže i dvostruku vezu, obično između C-5 i C-6 sterolnog prstena.

Biljni stanoli su 5 α -zasićeni derivati biljnih sterola, koji u svojoj strukturi nemaju dvostruku vezu u sterolnom prstenu, a nastaju hidrogenacijom biljnih sterola. Manje su od njih rasprostranjeni u prirodi.

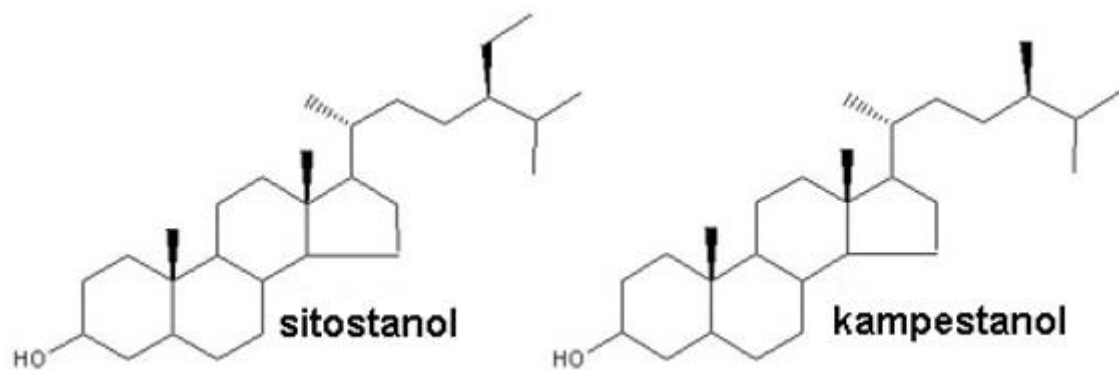
Poznato je više od 200 sterola i njihovih spojeva, od kojih su najčešći: sitosterol (čini oko 60% biljnih sterola u hrani), kampesterol (20%), stigmasterol te brasikasterol.^{2,3}

Saturacijom (hidrogenacijom) sitosterola nastaje sitostanol, a saturacijom kampesterola kampestanol.

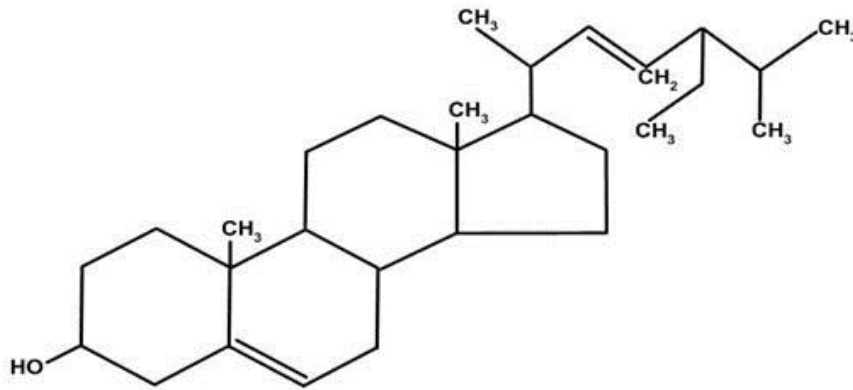
Slika 1. Kolesterol i biljni steroli: sitosterol i kampesterol.



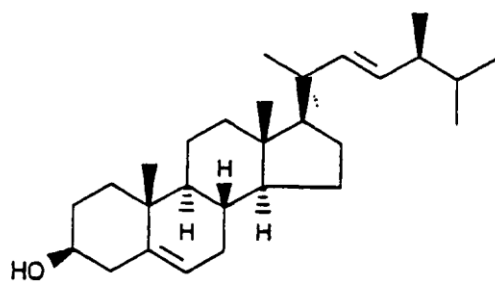
Slika 2. Biljni stanoli: sitostanol i kampestanol.



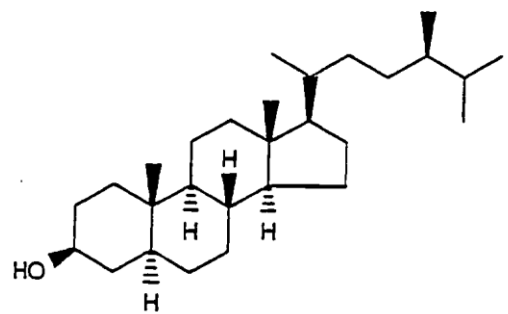
Slika 3. Biljni sterol: stigmasterol.



Slika 4. Biljni sterol i stanol: brasikasterol i brasikastanol.



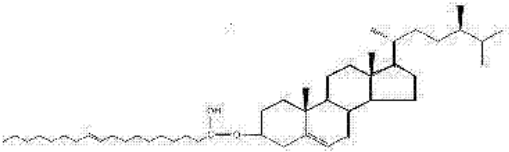
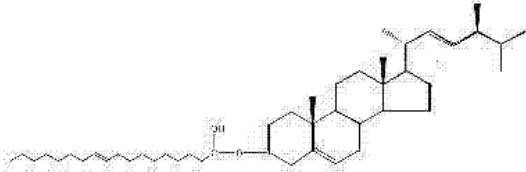
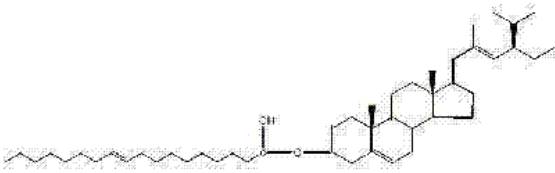
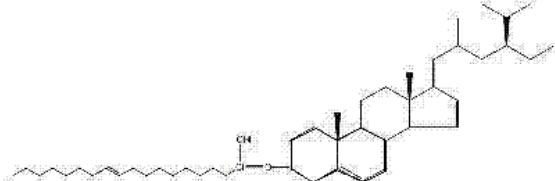
Brassicasterol



Brassicastanol

Esteri fitostanola i fitosterola (koji se najčešće nalaze u sastavu različitih nutraceutika) su kemijski stabilni spojevi, kemijskih i fizičkih svojstava sličnih jestivim mastima i uljima. Ti spojevi nisu topivi u vodi, no topivi su u nepolarnim otapalima, kao što su heksan, iso-oktan i 2-propanol. Esteri su također topivi u biljnim mastima i uljima.

Slika 5. Esteri fitosterola.

Molecular Structure	Name
	Brassicasterol ester
	Campesterol ester
	Stigmasterol ester
	Beta-sitosterol ester

1.1.2. *Biljni steroli u hrani*

Za razliku od kolesterola, ljudski organizam ne može sam sintetizirati fitosterole te ih stoga u tijelo može unijeti samo putem hrane.

Namirnice koje sadrže veće količine biljnih sterola su biljna ulja (pa tako i maslinovo ulje), margarin, povrće, mahunarke, orašasti plodovi, žitarice te kruh. Oni su izvor čak 50-80% ukupnog dnevnog unosa biljnih sterola. Daljnjih 12% biljnih sterola unosimo voćem.⁴

Prema nekim podacima, prosječna osoba (zapadnjačkog načina prehrane) hranom svakoga dana unese u tijelo 200-500 mg kolesterola, 300 mg fitosterola te svega 30 mg biljnih stanola. Vegetarijanci prosječno unose i do 750 mg fitosterola te 50 mg biljnih stanola na dan hranom.^{5, 6, 7, 8}

Najbogatiji izvori biljnih stanola su žitarice, posebno pšenica i raž.

TABLICA 1. Sadržaj biljnih sterola i stanola u namirnicama.⁹

Vrijednosti su izražene kao mg biljnih sterola ili stanola / 100 g namirnice (suhe mase; raspon ili srednja vrijednost).

Namirnica	Bilni steroli	Biljni stanoli
<i>Biljna ulja</i>		
Sojino ulje	221-328	7
Suncokretovo ulje	263-376	4
Maslinovo ulje	144-193	0,3-4
Palmino ulje	60-78	tragovi
<i>Žitarice</i>		
Kukuruz	66-178	0
Raž	71-113	12-22
Pšenica	45-83	17
Ječam	80	2
Riža	72	3
Zob	35-61	1
<i>Orašasti plodovi</i>		
Kikiriki	320	0
Bademi	143	0
<i>Povrće</i>		
Brokula	39	2
Cvjetača	18-40	tragovi
Mrkva	pro.16	tragovi
Zelena salata	9-17	0,5
Krumpir	7	0,6
Rajčica	7	1
<i>Voće</i>		
Avokado	75	0,5
Marakuja	44	Nisu pronađeni
Malina	27	0,2
Naranča	24	Nisu pronađeni
Jabuka	12-18	0,8
Banana	12-16	Nisu pronađeni

1.1.3. Biljni steroli – biološke funkcije i metabolizam

Steroli su esencijalne molekule eukariota. Za razliku od životinjskih stanica te stanica gljiva koje najčešće sadrže samo jedan predominantan sterol, biljne stanice sintetiziraju čitav raspon kompleksnih spojeva sterola, u kojima često dominiraju sitosterol, stigmasterol i 24-metilkolesterol. Sitosterol i 24-metilkolesterol reguliraju fluidnost i permeabilnost membrane na sličan način kako to radi kolesterol u staničnim membranama sisavaca. Biljni steroli također mogu modulirati aktivnost enzima vezanih uz membranu. Stigmasterol je vjerojatno specifično potreban za proliferaciju stanica djelujući kao biogeni prekursor.^{10, 11}

Iako su kolesterol i biljni steroli građom vrlo slični, metaboliziraju se na drugačiji način, a dokazano je da su biljni steroli i stanoli manje apsorptivni od kolesterola.¹²

U crijevima se apsorbira oko 50% hranom unesenog kolesterola, dok je apsorpcija fitosterola značajno manja. Ona iznosi 0,5-5% (ovisno o izvoru) za biljne sterole te svega 0,04-0,2% za biljne stanole (zbog stupnja njihove zasićenosti).

Isto tako, poznato je da najveći postotak apsorpcije pokazuje kampesterol, nešto manji sitosterol i brasikasterol, a najmanji stigmasterol i sitostanol.^{13, 11}

Mehanizmi odgovorni za drugačiju apsorpciju kolesterola i biljnih sterola nisu u potpunosti razjašnjeni.¹⁴

Zbog različitog stupnja apsorpcije, koncentracije biljnih sterola i stanola u plazmi tisuću puta su manje od koncentracija kolesterola.

Koncentracije biljnih sterola u plazmi iznose 7- 24 $\mu\text{mol/l}$, dok su koncentracije biljnih stanola još i niže (0,05- 0,3 $\mu\text{mol/l}$).¹⁵

Čitav proces apsorpcije biljnih sterola i stanola iz hrane može se podijeliti u tri koraka. **Prvi korak** odvija se u lumenu tankog crijeva, gdje se kolesterol i fitosteroli ugrađuju u micelle. Intestinalne mješovite micelle su globularni agregati žučnih kiselina, masnih kiselina, monoglicerida i lizofosfolipida. One služe kao nosači u vodi slabo topivih sterola kroz intestinalnu difuzijsku barijeru do površine enterocita.¹⁶

U drugom koraku, fitosteroli i kolesterol se u dodiru s četkastim crijevnim epitelom otpuštaju iz micela te transportiraju u enterocite. Iako točan molekularni mehanizam transporta nije u potpunosti razjašnjen, poznato je da je za ulazak kolesterola i fitosterola u enterocite nužan Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NCP1L1 protein).^{12, 1}

Treći korak opisuje što se događa s kolesterolom i biljnim sterolima nakon ulaska u enterocite. U njima se kolesterol (i dio biljnih sterola) esterificira pomoću acetil-koenzim A aciltransferaze 2 (enzim ACAT2), pohranjuje u hilomikrone te putem bazolateralne membrane drenira u limfni sustav i cirkulaciju. Ne-esterificirani kolesterol i fitosteroli se pomoću „ATP binding cassette transporters“ G5 i G8 (ABCG5/ABCG8 transportni proteini) vraćaju natrag u intestinalni lumen.

ABCG5 i ABCG8 su ABC transportni proteini koji zajedno djeluju kao heterodimer odgovoran za ekskreciju sterola iz stanica intestinalnog četkastog epitela u intestinalni lumen, kao i iz jetrenih kanalikularnih membrana u žuč.^{4, 17}

Fitosterolemija je rijetka autosomno recesivna bolest kod koje dolazi do nakupljanja biljnih sterola i stanola u tijelu.

ABCG5 i ABCG8 su geni koji kodiraju ABCG5/ABCG8 transporter, a njihova mutacija odgovorna je za nastanak te bolesti. Identificirani su 2000. i 2001. godine.¹⁸

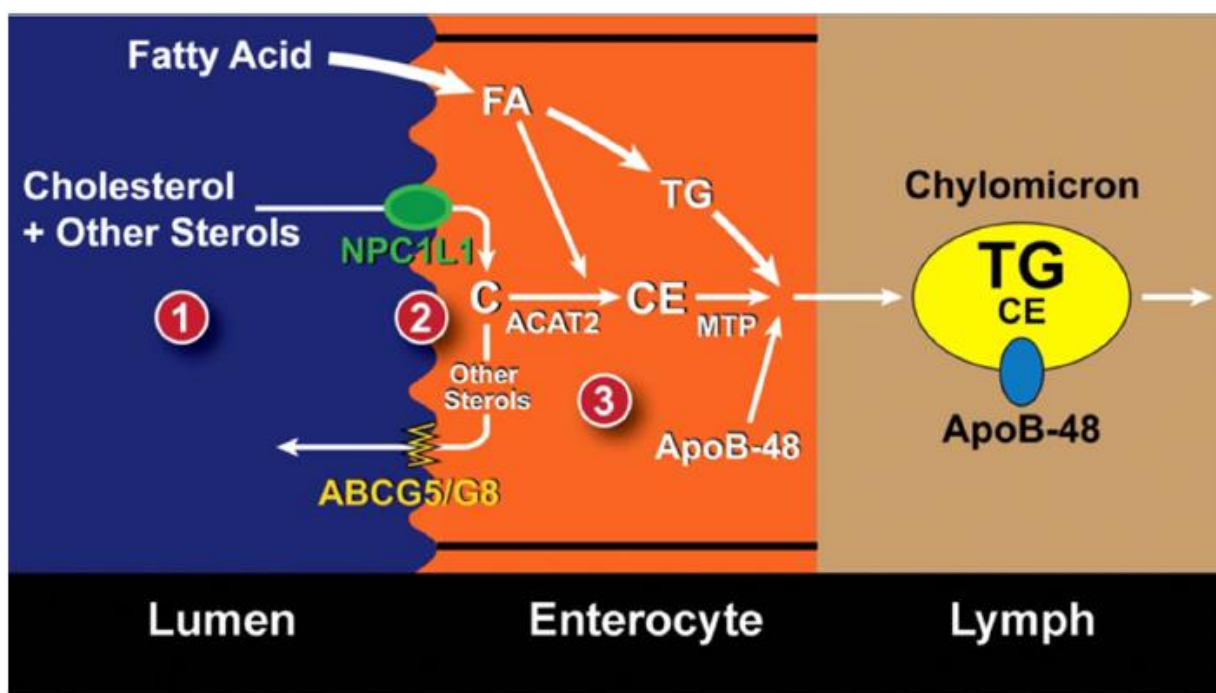
Neki radovi pokazuju da bi ATP ABCG5/ABCG8 transporter mogao biti odgovoran samo za ekskreciju biljnih sterola, a ne i kolesterola.¹⁹

Osim toga, neki autori sugeriraju da bi u početnoj fazi, neposredno nakon unosa u tijelo, ulazak biljnih sterola i kolesterola u enterocite mogao biti izjednačen. Isti autori predlažu objašnjenje da do razlike u apsorpciji kolesterola i biljnih sterola dolazi upravo zbog djelovanja ATP ABCG5/ABCG8 transportera, kojim se biljni steroli (a ne i kolesterol) transportiraju natrag iz intestinalnih stanica.

Primijećeno je i da se sitosterol secernira putem ATP ABCG5/ABCG8 transportera mnogo brže od kampesterola, što bi također moglo objasniti razlike u postotku njihove apsorpcije.²⁰

Drugi pak nisu potvrdili takve nalaze, što samo podcrtava potrebu za detaljnijim istraživanjima.²¹

SLIKA 6. Shematski prikaz 3 glavna koraka intestinalne apsorpcije fitosterola.⁴



Uzevši u obzir sve navedeno, može se zaključiti da na intestinalnu apsorpciju biljnih sterola (i kolesterola) utječu najviše topivost u micelima žučnih soli (korak 1), mogućnost otpuštanja monomera sterola iz micela prije njihove inkorporacije

u intestinalni četkasti epitel (korak 2) te esterifikacija sterola unutar enterocita (korak 3).²¹

Fitosteroli i fitostanoli utječu na intestinalnu apsorpciju kolesterola. Predloženo je nekoliko inhibitornih mehanizama kojima ovi spojevi utječu na apsorpciju kolesterola: 1. uklanjanje kolesterola iz miješanih micela (micelarna teorija), 2. modifikacija genske ekspresije sterolnih transportnih proteina NPC1L1 ili ABCG5/G8 (prema nekim teorijama) čime se potiče efluks kolesterola iz enterocita natrag u intestinalni lumen, 3. smanjenje stupnja re-esterifikacije kolesterola u enterocitima ili 4. poticanje uklanjanja kolesterola iz tijela TICE (transintestinal cholesterol efflux) putem.

Od svih navedenih teorija samo je micelarna teorija i eksperimentalno dokazana.¹⁶

In vitro istraživanja, kao i ona na životinjama, pokazala su da količina i stupanj esterifikacije fitosterola i fitostanola iz hrane smanjuju topivost kolesterola te njegov sadržaj u duodenalnim mješovitim micelama.²²

Osim toga, studije na ljudima pokazale su da kod visokih intestinalnih koncentracija estera fitostanola dolazi do smanjenja micelarne topivosti kolesterola te smanjenja njegove intestinalne apsorpcije.²³

Kako se najveći dio fitosterola uzetih hranom uklanja iz tijela putem jetre i bilijarnog sustava, na koncu kod zdravih osoba u tijelu ostaje manje od 1% fitosterola iz hrane.²⁴

Dugotrajni unos biljnih sterola (prosječan unos \pm SD 1,1 \pm 0,6 g/dan) povećava njihovu koncentraciju u plazmi (s 19 na 30 μ mol/l). U isto vrijeme, dugotrajn unos biljnih stanola (prosječan unos \pm SD 0,6 \pm 0,4 g/dan) povećava koncentraciju stanola u cirkulaciji (s 0,3 na 0,7 μ mol/l), istovremeno smanjujući koncentraciju fitosterola u plazmi (16%-23%).²⁵

U cirkulaciji se fitosteroli i fitostanoli prenose na lipoproteinima, slično kolesterolu, tako da cirkuliraju većinom u lipoproteinima male gustoće (LDL čestice; 70%-80%) i lipoproteinima velike gustoće (HDL čestice; 20%-30%).¹⁵

1.1.4. Biljni steroli – utjecaj na lipide

1.1.4.1. Smanjenje vrijednosti LDL kolesterola

Utjecaj fitosterola na smanjenje koncentracije kolesterola u plazmi dobro je istražen.

Epidemiološke studije provedene u Velikoj Britaniji (n=22 256) i Švedskoj (n=77 652) pokazale su da je unos biljnih sterola hranom obrnuto proporcionalno povezan s plazmatskim vrijednostima ukupnog i LDL kolesterola.^{26, 27}

Većina kliničkih istraživanja provedena je na muškarcima i ženama koji su imali blagu hiperkolesterolemiju (5,0-7,5 mmol/l). Rezultati istraživanja su konzistentni te govore o utjecaju fitosterolnih/stanolnih suplemenata i funkcionalne hrane na smanjenje LDL kolesterola.^{28, 29, 30}

Godine 2000. Law je analizirao rezultate 14 istraživanja (4 s biljnim sterolima i 10 s biljnim stanolima) te potvrdio da pri unosu ≥ 2 g fitosterola na dan očekivano smanjenje razine LDL kolesterola iznosi 9-14%³¹.

Najnovije meta-analize pokazuju da unos fitosterola/stanola funkcionalnom hranom ili dodacima prehrani (2 grama/dan) smanjuje vrijednosti LDL-kolesterola, 8,2% odnosno 9,3%.²⁹

Na žalost, nema dovoljno podataka koji bi potvrdili utjecaj još većih doza biljnih sterola/stanola na dodatno smanjenje razine LDL kolesterola.^{32, 33}

Isto vrijedi i za hipotezu da esteri biljnih sterola i stanola imaju još snažniji učinak na smanjenje vrijednosti LDL-kolesterola.

Konzistentnost dokaza da smanjenje LDL-kolesterola različitim mehanizmima (statini, dijeta, sekvestranti žučnih kiselina) rezultira smanjenjem

kardiovaskularnog rizika, temelj je činjenice da su biljni steroli/stanoli čak uključeni u neke međunarodne kliničke preporuke za liječenje dislipidemija.⁴

1.1.4.2. Dodatni učinci na plazmatske lipide

Iako je učinak fitosterola/stanola na LDL-kolesterol najbolje istražen, neki radovi pokazuju da biljni steroli i stanoli mogu reducirati i razinu triglicerida u krvi, i to za 6-20%, pri dnevnom unosu od 1,5-2 grama/dan. Pri tome utjecaj na HDL kolesterol nije zabilježen.³⁴

Taj učinak je izraženiji kod viših početnih vrijednosti triglicerida.³⁵

Kod bolesnika s metaboličkim sindromom i umjerenom hipertrigliceridemijom, biljni stanoli smanjili su jetrenu produkciju i velikih (>60 nm) čestica lipoproteina bogatih trigliceridima vrlo male gustoće (VLDL čestice), kao i onih čestica bogatih lipoproteinima srednje veličine i gustoće (IDL čestice; 35-60 nm).³⁶

Nadalje, iako je unos estera biljnih stanola kod bolesnika s metaboličkim sindromom u jednoj objavljenoj studiji rezultirao smanjenjem vrijednosti LDL kolesterola, nije bilo učinka na plazmatsku razinu PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9). Za razliku od ovog opažanja, kod statinima izazvanog smanjenja vrijednosti LDL kolesterola, redovito dolazi do povećanja vrijednosti PCSK9.³⁷

PCSK9 pripada skupini proprotein konvertaza, a regulira razinu LDL receptora te na taj način ima važnu ulogu u metabolizmu plazmatskog kolesterola.

1.1.4.3. Utjecaj na aterosklerozu

1.1.4.3.1. Životinjski i stanični modeli

Budući da biljni steroli i stanoli učinkovito smanjuju koncentracije LDL kolesterola u plazmi, njihova upotreba mogla bi imati potencijalno protektivan učinak na nastanak i tijek ateroskleroze. Dosadašnja istraživanja ukazala su na mogućnost da ti spojevi utječu na aterosklerotski proces ne samo smanjenjem razine kolesterola u krvi, već i pleiotropnom **anti-aterogenom aktivnošću**.

Istraživanja na životinjama pokazuju da fitosteroli i fitostanoli smanjuju arterijsku akumulaciju lipida kod miševa, zečeva i zamoraca, no utjecaj na regresiju već nastalog aterosklerotskog plaka još uvijek je diskutabilan^{38, 39}

Kako konzumacija biljnih sterola/stanola rezultira kompenzatornim povećanjem sinteze endogenog kolesterola, raste i intracelularna koncentracija dezmosterola, intermedijarnog spoja sintetskog kolesterolskog puta.⁴⁰ Upravo dezmosterol u makrofagima regulira akumulaciju lipida i upalne odgovore LXR-posredovanom transrepresijom inflamatornih gena (LXR = liver X receptor), pa povećanjem njegove koncentracije biljni steroli i stanoli pokazuju i **protuupalni učinak**.⁴¹

Dokazi o tome na koji način sitosterol i kampesterol utječu na proizvodnju proinflamatornih čimbenika proturječni su.^{42, 43}

Sitosterol stimulira antioksidativne puteve te inhibira sintezu prostaglandina u makrofagu.⁴⁴

Uzevši u obzir ulogu i značenje T limfocita u imuno-inflamatornoj dimenziji aterosklerotskog procesa, zanimljivo je da i biljni steroli i biljni stanoli pokazuju imuno-modulacijska svojstva i to na način da evociraju odgovor Th1 stanica (povećava se proizvodnja Th1 citokina, gama-interferona, IL-2, aktiviraju se TL2 receptori).⁴³

1.1.4.3.2. Istraživanja na ljudima

Iako je posljednjih 10 godina publiciran niz istraživanja kojima se pokušao procijeniti utjecaj biljnih sterola i stanola na vaskularne parametre ("flow mediated dilation" = FMD kao mjeru funkcije endotela, dijametar brahijalne arterije, debljinu intime-medije karotide, arterijsku čvrstoću), dobiveni rezultati nisu bili konzistentni.^{45, 46, 47}

Radilo se mahom o kratkotrajnim istraživanjima s malim brojem ispitanika, u pravilu niskog kardiovaskularnog rizika, s normalnom vaskularnom funkcijom. Unatoč značajnom smanjenju razine LDL kolesterola, u do sada objavljenim istraživanjima nije primijećena konzistentna promjena upalnih, oksidativnih ili endotelnih parametara.^{48, 45, 49}

Dio istraživanja usmjerio se na parametre mikrocirkulacije, pri čemu je uočena pozitivna korelacija između porasta serumske koncentracije kampesterola (uzrokovanog dodatnim unosa biljnih sterola i stanola u osoba koje su već od ranije na statinskoj terapiji) i promjene dijametara arteriola i venula retine.⁵⁰

Opservacijska istraživanja, koja su pokušala utvrditi povezanost između vrijednosti biljnih sterola u krvi i kardiovaskularnog rizika, pokazala su oprečne rezultate.^{51, 52, 53}

Meta-analiza objaveljna 2012. godine, koja je uključila rezultate 17 istraživanja (ukupno 11182 ispitanika), nije pokazala statističku značajnu povezanost razina kampesterola i sitosterola u cirkulaciji s kardiovaskularnim rizikom.⁵⁴

Sva spomenuta istraživanja bila su retrospektivne tzv. "case-control" ili prospektivne kohortne studije, dok placebo-kontroliranih istraživanja čiji bi nalazi potvrdili da uzimanje fitosterola samih ili u kombinaciji s hipolipemicima može utjecati na razvoj i tijek kroničnih srčanih bolesti, još uvijek nema.

1.1.5. Hipolipemici i biljni steroli

Uz ulogu biljnih sterola/stanola u primarnoj prevenciji, značajan je i njihov učinak na dodatno sniženje LDL kolesterola u bolesnika visokog kardiovaskularnog rizika liječenih statinima. Statini su inhibitori HMG-CoA reduktaze, enzima uključenog u biosintetski put kolesterola. Njihovim djelovanjem dolazi do smanjenja intracelularnih koncentracija kolesterola i njegovih prekursora, stimulira se katabolizam apoB-lipoproteina (primarno LDL-a) regulacijom LDL jetrenih receptora te reducira "de novo" jetrena proizvodnja lipoproteina.

Budući biljni steroli/stanoli smanjuju koncentracije kolesterola drugačijim mehanizmom (smanjuju dostupnost intestinalnog kolesterola koji ulazi u cirkulaciju), njihov učinak može biti aditivan u kombinaciji sa statinima.

Istraživanje provedeno na 167 ispitanika liječenih statinima pokazalo je da uzimanje fitostanola (uz statine) smanjuje LDL kolesterol 10% više u odnosu na placebo. Dodatak fitosterola i fitostanola pokazao se i bitno učinkovitijim od udvostručenja doze statina, koje obično rezultira dodatnim 5-7%-tnim smanjenjem razine LDL kolesterola.^{55, 56}

Zanimljivo je da uzimanje estera biljnih stanola utječe na smanjenje ne samo plazmatskih vrijednosti LDL kolesterola, već i na smanjenje plazmatskih koncentracija biljnih sterola.⁵⁷

Za razliku od aditivnog učinka pri istovremenoj primjeni sa statinima, snaga dokaza za sličan kumulativni učinak sa ezetimibom ili fibratima puno je manja. Ezetimib inhibira intestinalnu apsorpciju kolesterola, blokadom NPC1L1 transportera (za razliku od biljnih sterola/stanola koji primarno dislociraju kolesterol iz intestinalnih micela).

Rezultati su pokazali da kombinacijom biljnih sterola/stanola s ezetimibom dolazi do daljnjeg 8%-tnog smanjenja vrijednosti LDL kolesterola.⁵⁸

Slično tome, objavljeno je nekoliko radova koji govore u prilog aditivnog učinka biljnih sterola/stanola na sniženje vrijednosti LDL kolesterola kada se primjenjuju istovremeno s fibratima.⁵⁹

1.1.6. Biljni steroli u dodacima prehrani

1.1.6.1. Dodaci prehrani - definicija i raširenost uporabe

Dodaci prehrani su proizvodi ciljano namijenjeni postizanju preporučenog dnevnog unosa pojedinih vitamina, minerala ili drugih aktivnih supstanci, a nadopunjuju uobičajenu prehranu.

Od 2000. godine do danas, globalno tržište dodataka prehrani doživjelo je veliki rast. Procjenjuje se da je diljem svijeta u 2012. godini 32 milijarde US dolara potrošeno na dodatke hrani, a prema nekim procjenama taj će broj biti dvostruko veći do 2020. godine.⁶⁰

Poseban rast bilježi segment preventivne/proaktivne nutricije te dodaci prehrani s takvom namjenom. Međutim, regulatorni zahtjevi u tom segmentu postaju sve stroži, pa se sastav proizvoda (aktivni sastojci i njihove koncentracije) prilagođavaju propisanim odredbama.

Označavanje, reklamiranje i prezentiranje dodataka prehrani mora biti takvo da proizvodu ne pripisuje svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućuje na takva svojstva (osim ukoliko proizvod ne sadrži aktivnu tvar za koju postoje od regulatornih tijela odobrene zdravstvene tvrdnje).⁶¹

Tržište dodataka prehrani u Republici Hrvatskoj u 2015. godini iznosilo je 64 milijuna kuna, a raslo je 4% u odnosu na prethodnu godinu.⁶²

1.1.6.2. Dodaci prehrani s biljnim sterolima

U Republici Hrvatskoj dodaci prehrani koji u svome sastavu sadrže fitosterole nalaze se u slobodnoj prodaji u ljekarnama i specijaliziranim prodavaonicama za promet lijekovima na malo te se koriste kao pomoć u regulaciji razine kolesterola u krvi.

Uloga biljnih sterola u regulaciji hiperkolesterolemije poznata je već duže od 60 godina. Naime, sitosterol je još 1951. godine opisan kao terapijsko sredstvo kod hiperkolesterolemije.⁶³

Pedesetih godina 20. stoljeća farmaceutska kompanija Eli Lilly na tržište je stavila prvi proizvod koji je sadržavao biljni sterol sitosterol, „Cytellin”.⁶⁴

Zbog slabe topivosti u vodi i posljedično male bioraspoloživosti, za terapijski učinak bila je potrebna dnevna doza od 18 grama sitosterola, pa proizvod nije ostvario predviđeni uspjeh na tržištu.

Ponovni interes za fitosterole javlja se ponovno u '90-im godinama 20. stoljeća. Između ostalog, esterifikacijom je tada značajno povećana njihova topivost u vodi. Prvi takav proizvod bio je namaz bogat biljnim sterolima, koji se 1995. godine pojavio na finskom tržištu.

Od tada do danas, predstavljen je čitav niz proizvoda u kategoriji funkcionalne hrane i dodataka prehrani koji sadrže biljne sterole (dodaci prehrani, mlijeko i mliječni proizvodi, soja, sokovi, kruh).^{65, 66}

1.1.6.3. Fitosteroli – zdravstvene tvrdnje te smjernice

Kako su označeni proizvodi s fitosterolima?

Namjena ili tvrdnja je kratka informacija istaknuta na deklaraciji proizvoda koja upućuje na to da proizvod može biti prehrambeno i zdravstveno koristan u

smislu ublažavanja, olakšavanja, poboljšanja, reguliranja, povećanja i smanjenja određenih stanja organizma, odnosno da hrana ima određena svojstva. Namjenom na proizvodu ne smiju se pripisivati svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućivati na takva svojstva.

Suprotno tome, **zdravstvena tvrdnja** navodi, sugerira ili daje naslutiti da određena kategorija hrane, određena hrana ili sastojak hrane utječe na zdravlje ljudi ili značajno smanjuje faktor rizika u razvijanju neke bolesti.

Odluke o tome što se smije, a što ne, pripisivati pojedinom proizvodu u RH donosi Ministarstvo zdravlja. U Europi evaluaciju zdravstvenih tvrdnji provodi **Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA)** koja Europskoj komisiji podnosi znanstveno mišljenje o odobrenju, odnosno zabrani određene tvrdnje. Sukladno tom Mišljenju izdaju se nove Uredbe u EU.⁶⁷

Što se fitosterola tiče, EFSA je potvrdila je da se unosom 1,5-2,4 grama biljnih sterola ili stanola na dan, već nakon 2-3 tjedna vrijednosti kolesterola u plazmi mogu smanjiti prosječno za 7-10,5%. Zdravstvena tvrdnja koju je EFSA izdala glasi: **“Biljni steroli smanjuju vrijednosti kolesterola u krvi. Smanjenje kolesterola u krvi može smanjiti rizik koronarne srčane bolesti.”**⁶⁸

Američka Agencija za hranu i lijekove, FDA (US Food and Drug Administration) ukupno je odobrila je svega 12 zdravstvenih tvrdnji.⁶⁹ Među tim zdravstvenim tvrdnjama je i ona koja navodi da „Hrana koja sadrži biljne sterolne estere, koji se unose najmanje dva puta na dan u minimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi od 1,3 grama, te ne sadrži zasićene masti i kolesterol može smanjiti rizik koronarne srčane bolesti”. Ova tvrdnja izdana je u rujnu 2000. godine.⁷⁰

Osim toga, fitosteroli se kao dodatna dijetetska opcija u terapiji hiperkolesterolemije spominju u brojnim smjernicama, a njihovu uporabu preporučuju i različita nacionalna stručna društva.

Fitosteroli u smjernicama stručnih društava

Njihovu upotrebu preporučuje i Europsko kardiološko društvo (European Society of Cardiology) u **Europskim smjernicama za prevenciju**

kardiovaskularne bolesti u kliničkoj praksi, 2012. godine:

„Funkcionalna hrana koja sadrži fitosterole (biljne sterole ili stanole) učinkovita je u smanjenju razine LDL kolesterola u krvi za prosječno 10%, u dozi 2 grama/dan. Na taj način postiže se dodatno smanjenje vrijednosti kolesterola u krvi, u odnosu na ono već postignuto prehranom s malom količinom masnoća ili upotrebom statina.”⁷¹

Isto društvo, u suradnji s Europskim društvom za aterosklerozu (European Society of Cardiology) spominje upotrebu fitosterola u svojim **ESC/EAS smjernicama za liječenje dislipidemija iz 2011. godine**⁷²: „Dnevni unos 2 grama fitosterola može učinkovito smanjiti ukupni kolesterol te LDL kolesterol za 7-10% kod ljudi, istovremeno malo ili niti malo ne utječući na HDL kolesterol ili trigliceride. Pri tome fitosterole treba uzimati zajedno s glavnim obrokom.”

Osim toga, Konzensus panel Europskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society) izdao je 2014. godine poseban Pregledni dokument o fitosterolima, u kojem se posebno preporučuje:

- 1) Unos biljnih sterola/stanola u dozi 2 grama/dan, s očekivanim 10%-tnim smanjenjem plazmatskih vrijednosti LDL kolesterola, uz promjenu životnih navika, kod pacijenata svih stupnjeva kardiovaskularnog rizika, koji nisu kandidati za farmakoterapiju. Učinak i sigurnost primjene većih doza biljnih sterola/stanola (9 g/dan) nije dovoljno istražen.
- 2) Unos biljnih sterola/stanola zajedno sa statinima, kod pacijenata kod kojih nisu postignute ciljne vrijednosti LDL kolesterola. Zajedničkom primjenom postiže se kumulativan učinak na smanjenje vrijednosti LDL kolesterola. Ohrabruju i istraživanja koja pokazuju slične rezultate prilikom istovremene primjene biljnih sterola/stanola i fibrata, odnosno ezetimiba.

- 3) Unos biljnih sterola/stanola uz promjenu životnih i prehrambenih navika, za regulaciju povišenih vrijednosti triglicerida u plazmi.⁴

Iako američki **National Cholesterol Education Program (NCEP)** u svojim Smjernicama iz 2002. godine (**Adult Treatment Panel III**) preporučuje upotrebu 2 g/dan biljnih stanola ili sterola kao dodatnu pomoć za smanjenje vrijednosti kolesterola⁷³, **ACC** (American College of Cardiology) i **AHA** (American Heart Association) u svojim smjernicama iz 2013. godine ne spominju fitosterole.⁷⁴

Australski National Heart Foundation u svojim smjernicama iz 2009. godine (Position statement: Phytosterol/stanol enriched foods 2007; Updated December 2009) za smanjenje vrijednosti LDL kolesterola preporučuje upotrebu 2-3 grama fitosterola na dan, kao i prehranu sa što manje zasićenih i trans masti te bogatu ribljim uljem, cjelovitim žitaricama, voćem i povrćem.⁷⁵

1.1.7. Sigurnost upotrebe biljnih sterola

Kako je za pozitivan učinak na smanjenje vrijednosti LDL kolesterola u krvi potreban dnevni unos biljnih sterola/stanola koji višestruko premašuje uobičajeni unos tih spojeva hranom (1-3 grama vs. 400-600 mg/dan), pojavila su se i pitanja o sigurnosti, odnosno mogućoj štetnosti takvog unosa. Osim toga, istovremena upotreba dodataka prehrani te funkcionalne hrane obogaćene fitosterolima može dovesti do kumulativnog učinka visokih koncentracija biljnih sterola.

Dio objavljenih istraživanja pokazuje da takav povećani unos biljnih sterola/stanola ne predstavlja rizik za zdravlje.⁷⁶

Neka istraživanja su pokazala da unos biljnih sterola može utjecati na apsorpciju karotenoida, posebno beta-karotena, alfa-karotena i likopena. Sličan učinak na smanjenje koncentracije vitamina topivih u mastima može se neutralizirati povećanim unosom voća i povrća.^{77, 78}

Međutim, učinak unosa dodataka prehrani i funkcionalne hrane obogaćene biljnim sterolima na karotenoide i vitamine topive u mastima može predstavljati poseban problem kod djece (mlađe od 6 godina), trudnica i dojilja, pa se njima uglavnom ne preporučuje upotreba takvih proizvoda.⁷⁹

Između ostalog, pojavile su se i bojazni da bi povišene vrijednosti biljnih sterola/stanola u cirkulaciji mogle imati čak i aterogeni učinak. Takva razmišljanja nastala su nakon boljeg razumijevanja nastanka i kliničkih manifestacija autosomno recesivne nasljedne bolesti sitosterolemije (za koju su karakteristične povišene plazmatske koncentracije biljnih sterola – u vrijednosti 12-50 mg/dl, ksantomatoza, preuranjena, obično smrtonosna ateroskleroza koronarnih arterija, trombocitopenija, deformirani eritrociti s membranskim inkluzijama biljnih sterola, artralgijske, povišene vrijednosti jetrenih enzima). Uzroci te bolesti su mutacije genskih lokusa ABCG5 i ABCG8 kotransportera,

koje rezultiraju povećanom apsorpcijom i smanjenom bilijarnom eliminacijom biljnih sterola.

Iako su kod takvih osoba vrijednosti kolesterola u plazmi u rasponu normalnih vrijednosti, analiza sastava ksantoma pokazala je da njihov sadržaj ipak primarno čini slobodni i esterificirani kolesterol. Takav nalaz temelj je pretpostavke da biljni steroli mogu poticati ugradnju kolesterola u tkiva.^{80, 1, 81}

U isto vrijeme, objavljene su i neka istraživanja koja su postavila sumnju da povišene vrijednosti biljnih sterola u krvi mogu predstavljati i povećani rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, kako kod postmenopauzalnih žena, tako i u općoj populaciji.^{82, 83, 84}

Slične nalaze pokazala su i istraživanja provedena na osobama s pozitivnom obiteljskom anamnezom kroničnih srčanih bolesti, koje nisu bile na terapiji hipolipemicima. Kod takvih osoba, u usporedbi s kontrolnom skupinom, nije bilo razlike u razinama serumskog kolesterola i lipoproteina, međutim pronađene su povišene koncentracije biljnih sterola.⁸⁵

Upravo zato, većina smjernica upozorava da unos fitosterola ne bi smio biti veći od 3 g/dan.⁸⁶

Nije primijećen povećan rizik pojave karcinoma, kod preporučenog dnevnog unosa biljnih sterola/stanola od 2-3 grama/dan. Sasvim suprotno, neka istraživanja ukazuju na smanjenje rizika pojave određenih vrsta karcinoma kod takvog unosa.⁸⁷

Vjerojatni mehanizam djelovanja je direktan utjecaj na staničnu apoptozu ili indirektan kroz mogućnost unutarstaničnog smanjenja razina kolesterola.⁸⁸

Ipak, generalni zaključak proizašao iz do sada objavljenih istraživanja je da je upotreba biljnih sterola/stanola kao dodataka prehrani ili putem funkcionalne hrane, u dozi 2-3 grama/dan, sigurna te ne predstavlja značajan rizik za zdravlje.

To je još jedan od razloga za preporuku fitosterola ili fitostanola u liječenju hipokolesterolemije.⁷²

1.2. METABOLIČKI SINDROM

1.2.1. *Definicija*

Metabolički sindrom (MS) značajan je javnozdravstveni problem. On predstavlja kompleksnu manifestaciju međusobno povezanih fizioloških, biokemijskih, kliničkih i metaboličkih čimbenika rizika koji, prisutni kod iste osobe, značajno povećavaju rizik pojave kardiovaskularnih bolesti, a rizik pojave šećerne bolesti tipa 2 čak pet puta.^{89, 90}

Pojava različitih metaboličkih abnormalnosti (hipertenzija, hiperglikemija, hiperuricemija) u istih bolesnika primijećena je još davne 1923. godine.⁹¹

Termin "Sindrom X" prvi put se spominje 1988. godine, kada ga Reaven predlaže kao zajednički naziv za nakupljanje različitih metaboličkih poremećaja, uključujući intoleranciju glukoze, arterijsku hipertenziju, povišenu razinu VLDL lipoproteina i/ili triglicerida te smanjenu razinu HDL kolesterola, zajedno s inzulinskom rezistencijom kao temeljnim patofiziološkim problemom. Ti metabolički poremećaji predstavljaju višestruki rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (cardiovascular disease, CVD).⁹²

Raeven, kao i drugi autori nakon njega, navode da se u podlozi sindroma X nalazi inzulinska rezistencija, što je razlog zašto se ovaj sindrom često naziva i sindromom inzulinske rezistencije. Drugi autori počinju za taj sindrom koristiti i naziv metabolički sindrom, stavljajući fokus na nakupljanje metaboličkih čimbenika rizika.

Iako postoji čitav niz definicija MS, najčešće se koriste kriteriji koje su objavili Svjetska zdravstvena organizacija, Europska skupina za istraživanje inzulinske rezistencije (EGIR), National Cholesterol Education Program Adult

Treatment Panel III (NCEP-ATP III), Američko udruženje kliničkih endokrinologa (AACE) te Međunarodna federacija za dijabetes (IDF).

1.2.1.1. Definicija Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO)

WHO je 1999. godine definirala MS kao⁹³:

- a) poremećenu koncentraciju glukoze natašte (IFG, impaired fasting glucose; >100 mg/dl, odnosno ≥ 5.6 mmol/l) ili
- b) poremećenu toleranciju glukoze (IGT, impaired glucose tolerance; glukoza <200 mg/dl [<11.1 mmol/l] te >140 mg/dl [≥ 7.8 mmol/l] nakon oralnog testa opterećenja glukozom) ili
- c) šećerna bolest tipa 2 (DM; tj. plazmatska koncentracija glukoze natašte ≥ 126 mg/dl [≥ 7 mmol/l], ili 2-satno postglukozno opterećenje [oralni test opterećenja glukozom] ≥ 200 mg/dl [≥ 11.1 mmol/l]), ili
- d) inzulinsku rezistenciju
zajedno s još dva ili više niže navedenih čimbenika:

1. Povišen arterijski tlak, $\geq 140/90$ mm Hg
2. Povišene plazmatske vrijednosti triglicerida (≥ 150 mg/dl, tj. $1,7$ mmol/l) i/ili niske vrijednosti HDL kolesterola (<35 mg/dl, tj. $<0,9$ mmol/l kod muškaraca, odnosno <39 mg/dl, tj. $<1,0$ mmol/l kod žena)
3. Centralni tip debljine, tj. omjer opsega struka i bokova (eng. waist/hip ratio; WHR) > 0.9 kod muškaraca te > 0.85 kod žena i/ili indeks tjelesne mase (ITM, eng. body mass index) > 30 kg/m²
4. Mikroalbuminurija, tj. količina izlučivanja albumina u urinu ≥ 20 μ g/min ili omjer albumin/kreatinin ≥ 30 μ g/mg.

1.2.1.2. Definicija EGIR (Europske skupine za istraživanje inzulinske rezistencije; the European Group for the study of Insulin Resistance)

Europska skupina za istraživanje inzulinske rezistencije predložila je modifikaciju WHO definicije, koristeći termin **sindrom inzulinske rezistencije** umjesto metaboličkog sindroma.

Prema EGIR definiciji, dijagnostički kriteriji uključuju⁹⁴:

a) povišene plazmatske vrijednosti inzulina (>75. percentila) zajedno s još dva od navedenih čimbenika:

1. Povišen arterijski tlak, $\geq 140/90$ mm Hg ili liječenje antihipertenzivima
2. Povišene plazmatske vrijednosti triglicerida (≥ 150 mg/dl, odnosno $\geq 1,7$ mmol/l) i/ili niske vrijednosti HDL kolesterola (< 39 mg/dl, tj. $< 1,0$ mmol/l i kod žena i kod muškaraca)
3. Abdominalna debljina, tj. opseg struka (eng. waist circumference; WC) ≥ 94 cm kod muškaraca te ≥ 80 cm kod žena
4. Povišene plazmatske vrijednosti glukoze: poremećena koncentracija glukoze natašte (IFG) ili smanjena tolerancija glukoze (IGT), ali nije prisutna šećerna bolest

Treba obratiti pažnju da je EGIR, u odnosu na WHO, stavio veći naglasak na abdominalnu debljinu; no, isto tako, isključio je bolesnike s dijabetesom tipa 2 iz definicije svoga sindroma, jer je inzulinska rezistencija sama po sebi rizični čimbenik razvoja šećerne bolesti.

1.2.1.3. Definicija NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)

NCEP ATP III identificirao je MS kao složeni skup čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti koji zahtijeva veću kliničku pozornost. Prema toj definiciji, MS je prisutan ukoliko su kod pacijenta potvrđena tri ili više od navedenih čimbenika⁹⁵:

1. Abdominala debljina: WC \geq 102 cm kod muškaraca te \geq 88 cm kod žena
2. Hipertrigliceridemija: \geq 150 mg/dl (\geq 1,7 mmol/l)
3. Niske vrijednosti HDL kolesterola: <40 mg/dl, tj. < 1,03 mmol/l kod muškaraca te <50 mg/dl, tj. < 1,29 mmol/l kod žena
4. Visok arterijski tlak: >130/85 mmHg
5. Visoke vrijednosti glukoze natašte: >110 mg/dl

NCEP ATP III ne smatra da je inzulinska rezistencija neophodna za razvoj MS te predlaže termin “metabolički sindrom” umjesto ranije korištenog naziva “sindrom inzulinske rezistencije”. Ova definicija također ne uključuje centralnu debljinu pa stoga ne uključuje niti indeks tjelesne mase (ITM). Centralni adipozitet kvantificiran je pomoću WC (a ne WHR kojeg koristi WHO).

Isto tako, NCEP ATP III smatra da su niski HDL kolesterol i visoki trigliceridi nezavisni aterogeni čimbenici rizika te ne promatra dislipidemiju kao jedinstven entitet. Iako su granične vrijednosti krvnog tlaka i HDL kolesterola stroge u odnosu na WHO definiciju, NCEP ATP III definicija lakše se primjenjuje u praksi jer ne zahtijeva mjerenje mikroalbuminurije. NCEP ATP III polazi od pretpostavke da su proinflamatorno i protrombotičko stanje sastavnice MS, iako ih ne uključuje u kriterije nužne za definiciju MS-a.

1.2.1.4. Definicija AACE (Američko udruženje kliničkih endokrinologa; The American Association of Clinical Endocrinologists)

AACE također radije koristi termin sindrom inzulinske rezistencije, a ne metabolički sindrom.

Osnovni kriteriji koje rabi ova udruga su: IGT, povišene vrijednosti triglicerida, niske vrijednosti HDL kolesterola, povišeni arterijski tlak te debljina (ITM ≥ 25 kg/m²). AACE definicija, u odnosu na ranije spomenute definicije, ne precizira broj prisutnih simptoma nužnih za postavljanje dijagnoze; ona to ostavlja kliničkoj prosudbi. Isto tako, AACE spominje i obiteljsku anamnezu, tj. aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili šećernu bolest tipa 2 u obitelji, sindrom policističnih jajnika te hiperuricemiju koje također treba uzeti u obzir prilikom postavljanja kliničke dijagnoze. Bolesnici s šećernom bolešću tipa 2 isključeni su iz te definicije sindroma inzulinske rezistencije.

Ukratko, AACE uzima u obzir⁹⁶:

1. Određeni stupanj intolerancije glukoze
 - IFG (6.1-6.9 mmol/l) / IGT (>7.8 mmol/l)
2. Poremećen metabolizam mokraćne kiseline
 - Plazmatska koncentracija mokraćne kiseline
 - Renalni klirens mokraćne kiseline
3. Dislipidemiju
 - Trigliceride (≥ 1.70 mmol/l)
 - HDL kolesterol (M <1.04 mmol/l; Ž <1.30 mmol/l)
 - Dijametar LDL čestica (male LDL čestice)
 - Postprandijalno nakupljanje lipoproteina bogatih trigliceridima
4. Hemodinamske promjene
 - Aktivnost simpatičkog živčanog sustava
 - Bubrežnu retenciju natrija

- Arterijski tlak $\geq 130/85$ mm Hg (50% bolesnika s arterijskom hipertenzijom pokazuju i inzulinsku rezistenciju)
5. Povećane protrombotske čimbenike
 - Plazminogen aktivator inhibitor-1
 - Fibrinogen
 6. Povećane upalne markere
 - C-reaktivni protein, broj leukocita itd.
 7. Disfunkciju endotela
 - Adhezija mononuklearnih stanica
 - Plazmatska koncentracija staničnih adhezijskih molekula
 - Plazmatska koncentracija asimetričnog dimetilarginina
 - Vazodilatacija ovisna o endotelu

1.2.1.5. Definicija IDF (Međunarodna federacija za dijabetes; International Diabetes Federation)

IDF u svojoj definiciji metaboličkog sindroma prepoznaje centralnu debljinu kao ključnu te definira MS kao centralnu debljinu (s rasno i spolno specifičnim graničnim vrijednostima WC) uz koji su prisutna još barem 2 parametra⁹⁷:

1. Povišene vrijednosti triglicerida: ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) ili prethodna terapija hipertrigliceridemije
2. Niske vrijednosti HDL kolesterola: < 40 mg/dl (1.03 mmol/l) kod muškaraca te < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) kod žena ili prethodna terapija te dislipidemije
3. Povišene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka: sistolički arterijski tlak ≥ 130 mm Hg ili dijastolički arterijski tlak ≥ 85 mm Hg ili prethodna terapija arterijske hipertenzije
4. Povišen FPG: ≥ 100 mg/dl ili prethodno dijagnosticiran DM tipa 2

TABLICA 2. Definicije metaboličkog sindroma

DEFINICIJA MS	WHO	EGIR	NCEP ATP III	AACE	IDF
	METABOLIČKI SINDROM	SINDROM INZULINSKE REZISTENCIJE	METABOLIČKI SINDROM	SINDROM INZULINSKE REZISTENCIJE	METABOLIČKI SINDROM
UVJET	IFG \geq 5.6 mmol/L ili IGT \geq 7.8 mmol/L ili	Povišene plazmatske vrijednosti inzulina ($>$ 75. percentila)			Centralni tip debljine
	Dijabetes tip II ili Inzulinska rezistencija			Isključeni bolesnici s dijabetesom tipa II	
	+ 2 dodatna čimbenika:	+ 2 dodatna čimbenika:	3 ili više čimbenika:	Ne precizira broj čimbenika!	+ 2 dodatna čimbenika:
Debljina	Centralni tip debljine WHR M $>$ 0.9; \check{Z} $>$ 0.85 ili ITM $>$ 30 kg/m ²	Abdominalna debljina WC M \geq 94 cm; \check{Z} \geq 80 cm	Abdominalna debljina WC M \geq 102 cm; \check{Z} \geq 88 cm		
Glukoza u krvi		poremećen IFG/IGT	natašte: $>$ 110 mg/dl	IGT $>$ 7.8 mmol/l IFG 6.1-6.9 mmol/l	IFG: \geq 100 mg/dl ili dg DM tipa II
Krvni tlak	\geq 140/90 mm Hg	\geq 140/90 mm Hg ili liječenje antihipertenzivima	$>$ 130/85 mmHg		sistolčki \geq 130 mm; dijastolički \geq 85 mm Hg ili prethodna th
Trigliceridi	\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl	\geq 150 mg/dl ili prethodna terapija
HDL kolesterol	M $<$ 35 mg/dl; \check{Z} $<$ 39 mg/dl	M i \check{Z} : $<$ 39 mg/dl	M $<$ 40 mg/dl; \check{Z} $<$ 50 mg/dl	M $<$ 1.04 mmol/l; \check{Z} $<$ 1.30 mmol/l	M $<$ 40 mg/dl; \check{Z} $<$ 50 mg/dl ili prethodna th
Ostalo	Mikroalbuminurija \geq 20 μ g/min Albumin/kreatinin \geq 30 μ g/mg				
				Obiteljska anamneza dijabetesa ili KV bolesti	
				Sindrom policističnih jajnika	
				Hiperuricemija	

Iako je IDF globalno obznanio i publicirao svoju definiciju MS-a, istaknuta udruženja The American Diabetes Association i the European Association for

the Study of Diabetes još jednom su doveli pod znak pitanja korištenje termina “metabolički sindrom”.⁹⁸ Prema njihovom mišljenju nedostaje previše važnih informacija koje bi opravdale imenovanje skupa navednih čimbenika rizika “sindromom”. Osim toga, smatraju da krovni naziv “metabolički sindrom” ne predstavlja dodatni rizik u odnosu na rizik pojedinih individualnih komponenti koje se nalaze u njegovom sastavu.

Unatoč tome, IDF Radna skupina za epidemiologiju i prevenciju, the National Heart, Lung, and Blood Institute, the American Heart Association, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society te the International Association for the Study of Obesity predložili su korištenje IDF definicije MS-a, ali bez uvjeta centralne debljine. Prema njihovom prijedlogu dijagnoza MS-a mogla bi se postaviti ako su prisutna tri ili više od pet parametara koje je zadao IDF.⁹⁹

Bez obzira na razlike koje nosi pojedinačna primjena spomenutih definicija metaboličkog sindroma, u osnovi svake od njih nalazi se pretilost, uz prisustvo najčešće još dva od sljedećih rizičnih čimbenika: povišene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka ili uzimanje antihipertenzivne terapije, povišene vrijednosti glukoze natašte ili već razvijena šećerna bolest tipa 2, povišeni trigliceridi, sniženi HDL-kolesterol.

U ovoj disertaciji korištena je IDF definicija metaboličkog sindroma.

1.2.2. Epidemiologija

Prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu prema nekim podacima iznosi čak 20-25% te se, što je još alarmantnije, nalazi u porastu.¹⁰⁰

Podaci za europsko odraslo stanovništvo govore da je MS prisutan kod gotovo četvrtine stanovnika⁸⁹. Prevalencija varira, ovisno o promatranoj dobnoj skupini i primijenjenoj definiciji MS-a (IDF kriteriji u pravilu rezutiraju većom prevalencijom). U pravilu su bolji socioekonomski status, sedentarni način života i visok ITM značajno povezani s pojavom MS.

Podaci za Hrvatsku, prikupljeni u nacionalnim studijama poput EH-UH i CRO-KOP^{101, 102}, govore da prevalencija među odraslim stanovništvom u nas iznosi 25-30%. Tako visok postotak još više zabrinjava, kada se zna da osobe s metaboličkim sindromom imaju značajno veći rizik obolijevanja i smrti od niza kroničnih bolesti, kao što su kardiovaskularne bolesti i šećerna bolest tipa 2.

1.2.3. Čimbenici u podlozi metaboličkog sindroma

Na razvoj metaboličkog sindroma utječu brojni rizični čimbenici, među kojima su najznačajniji: abdominalna debljina (središnji tip pretilosti), inzulinska rezistencija, hipertenzija, dislipidemija, genetska podloga, dob, spol, ali i oblici ponašanja – nedostatna tjelesna aktivnost, pušenje, prehrana bogata mastima i ugljikohidratima.

1.2.3.1. Abdominalna debljina

Već je nekoliko desetljeća poznato da neravnomjerna raspodjela masnog tkiva, a prvenstveno višak visceralnog masnog tkiva, nosi sa sobom povećani rizik kardiovaskularnih incidenata.

U procjeni abdominalne debljine koriste se različiti parametri, no najčešće korišteni su:

1. **Opseg struka** (WC, od engl. "waist circumference")
2. **Omjer struk/bokovi** (WHR, od engl. "waist-to-hip ratio")
 - predstavlja omjer opsega struka i bokova, mjereno u cm
3. **Indeks centralne debljine** (ICO, od engl. "index of central obesity")
 - definiran kao omjer WC-a i visine
 - korelira s centralnim adipozitetom te iskorištenjem glukoze u tkivima
 - dobar prediktor šećerne bolesti tipa 2
 - snažno povezan s razinom leptina te povećanim kardiovaskularnim rizikom.¹⁰³
4. **Analiza raspodjele masnog tkiva kompjuteriziranom tomografijom (CT)**¹⁰⁴.

Unatoč činjenici da je abdominalna debljina gotovo obvezna značajka metaboličkog sindroma, mehanizmi kojima je povezana s MS-om nisu u potpunosti razjašnjeni.

Adipozno tkivo može vrlo brzo reagirati na stanje suviška nutrijenata i to hiperplazijom i hipertrofijom adipocita¹⁰⁵. Kako navode Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al.¹⁰⁶, opskrba krvlju takvih adipocita vjerojatno je nedostatna što posljedično dovodi do stanja hipoksije. Hipoksija pak inicira nekrozu i infiltraciju makrofaga što zatim uzrokuje hiperprodukciju adipocitokina. Adipocitokini su citokini i hormoni koje luči masno tkivo, a najčešće spominjani među njima su: adiponektin, leptin, glicerol, slobodne masne kiseline, interleukin 6 (IL-6), aktivator inhibitor plazminogena (PAI-1), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α), C-reaktivni protein (CRP).

Kako još navodi i Kaur J.¹⁰⁷, spomenuti adipocitokini su uključeni u svugdje prisutne procese inzulinske osjetljivosti, oksidativnog stresa, energetskog metabolizma, koagulacije krvi i upalnog odgovora te na taj način imaju svoju ulogu u nastanku i razvoju ateroskleroze.

VAŽNI ADIPOCITOKINI:

ADIPONEKTIN. Stanice masnog tkiva sintetiziraju i luče kolagenu nalik polipeptid, poznat pod nazivom adiponektin (osim adipocita, luče ga i stanice placente¹⁰⁸). Prvi put je izoliran 1995. godine, a djeluje tako što se veže za adiponektinske receptore (AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin - CDH13). Taj protein modulira čitav niz metaboličkih procesa, a posebno je važna njegova uloga u metabolizmu glukoze te procesu oksidacije masnih kiselina¹⁰⁹. Uočena je obrnuto proporcionalna veza između serumskih razina adiponektina i količine masnog tkiva u organizmu¹¹⁰, iako sve studije ne potvrđuju tu tezu¹¹¹. Zanimljivo je da se u žena nalaze veće koncentracije adiponektina nego u muškaraca. Znajući da niske koncentracije ovog peptidnog hormona predstavljaju nezavisan čimbenik rizika za pojavu debljine te razvoj metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2, ovakva spolna diferencijacija ne iznenađuje¹¹².

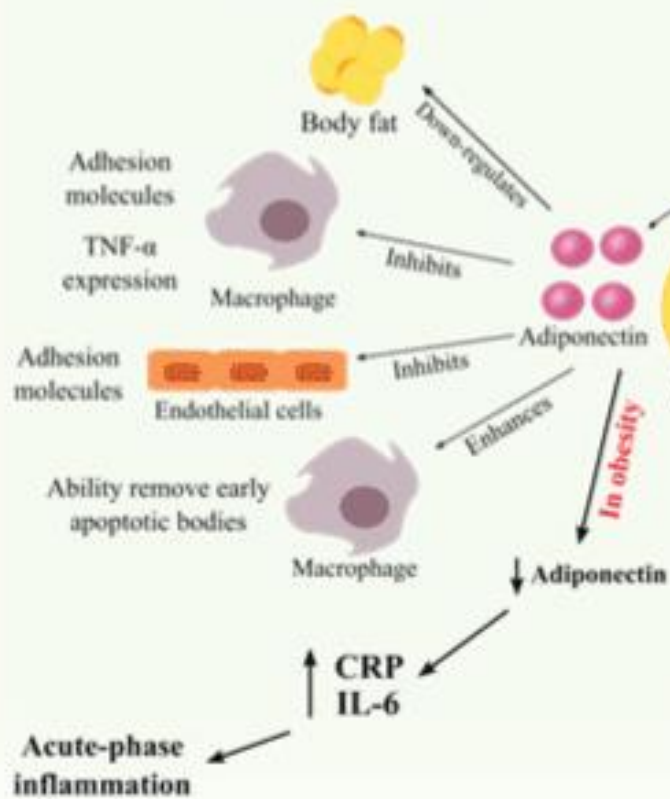
LEPTIN. Leptin je peptidni hormon, koji primarno nastaje u adipocitima. Njegovo ime nastalo je od grčke riječi „λεπτός“, što znači mršav. Gen za leptin identificiran je 1994. godine¹¹³. Taj hormon djeluje putem receptora koji su rasprostranjeni po čitavom tijelu te na taj način ostvaruje svoje mnogostrane učinke (imunološke, energetske, neuroendokrine).

Između ostalog, ovaj hormon smanjuje apetit i povećava potrošnju energije¹¹⁴. Unatoč tome, zanimljivo je da se kod pretilih osoba nalaze veće koncentracije leptina u odnosu na osobe uobičajene tjelesne mase. Dijelom se takva činjenica objašnjava većim udjelom masnog tkiva kod pretilih osoba, a dijelom rezistencijom na leptin, pri čemu visoke koncentracije leptina ne uspijevaju kontrolirati osjećaj gladi i modulirati tjelesnu masu¹¹⁵. Visoke koncentracije leptina predstavljaju nezavisni čimbenik kardiovaskularnog rizika.

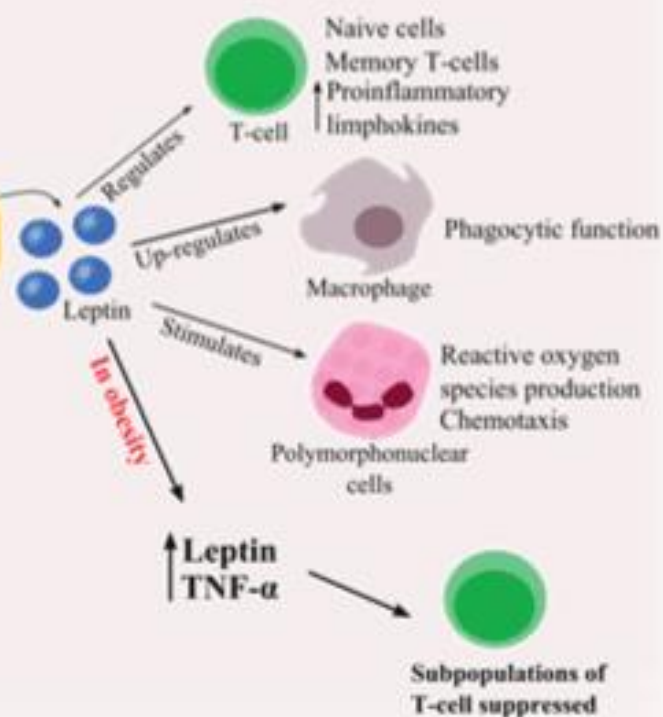
SLIKA 7. Shematski prikaz djelovanja adiponektina i leptina

Preuzeto s: <http://www.omicsonline.org/articles-images/ICOA-1-108-g001.html>
(26.6.2016.)

A Anti-inflammatory effects



B Proinflammatory effects



C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP). CRP je anularni protein, koji se stvara u jetri, kao odgovor na signale makrofaga i adipocita (prvenstveno kao odgovor na porast koncentracije interleukina 6, IL-6)¹¹⁶.

CRP se primarno koristi kao dijagnostički marker upale, a njegove koncentracije u krvi rastu već 2 sata nakon nastanka upalnog procesa. Visoke vrijednosti CRP-a povezane su s povećanim WC vrijednostima, inzulinskom rezistencijom, visokim ITM vrijednostima te hiperglikemijom - stanjima prisutnim u metaboličkom sindromu^{117, 118}.

SLOBODNE MASNE KISELINE. Masne kiseline su karboksilne kiseline s dugim zasićenim ili nezasićenim alifatskim lancem. Slobodne masne kiseline su neesterificirane (ne nalaze se u esterskom spoju s glicerolom) te slobodno, kao što sam naziv kaže, cirkuliraju u plazmi vezane uz proteinski albuminski nosač. Glavni izvor slobodnih masnih kiselina je abdominalno subkutano tkivo¹¹⁹, pa ne iznenađuje da kod pretilih osoba nalazimo njihove povišene koncentracije. Vrijednosti slobodnih masnih kiselina u plazmi utječu na razinu inzulinske rezistencije¹²⁰.

INTERLEUKIN-6. Interleukin-6 je produkt T-stanica i makrofaga, a ima ulogu proupalnog citokina i protuupalnog miokina. Važan je medijator upale i odgovora akutne faze.

Uz to, proizvode ga i adipociti te se smatra da je upravo on odgovoran za visoke vrijednosti CRP-a kod pretilih osoba¹²¹.

AKTIVATOR INHIBITOR PLAZMINOGENA-1 (PAI-1). PAI-1 je inhibitor tkivnog aktivatora plazminogena i urokinaze (a na taj način i procesa fibrinolize), a njegove povišene vrijednosti predstavljaju čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze i tromboze.

ČIMBENIK NEKROZE TUMORA ALFA (TNF- α). TNF- α je protein akutne faze, sastavni dio sistemskog upalnog odgovora. Iako može biti produkt čitavog niza različitih stanica (uključujući i adipocite), uglavnom ga proizvode makrofagi. Može direktno utjecati na homeostazu glukoze i metabolizam lipida, a ima važnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije¹²².

1.2.3.2. Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija važan je čimbenik koji se nalazi u podlozi metaboličkog sindroma te je s njim neupitno povezana. O tome govori i činjenica da mnogi autori umjesto naziva metabolički sindrom koriste upravo naziv sindrom inzulinske rezistencije.

Stanje inzulinske rezistencije nastaje kada tkiva postanu manje osjetljiva na djelovanje inzulina te dobivaju sve manje glukoze. To dovodi do porasta koncentracije inzulina i glukoze u krvi, preopterećenja i iscrpljenja beta-stanica gušterače te u konačnici razvoja šećerne bolesti tipa 2¹²³.

Istovremeno dolazi i do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina, triglicerida i VLDL čestica te smanjenja koncentracije HDL kolesterola.

Visoke koncentracije inzulina najčešće su povezane s visokom koncentracijom glukoze u krvi, arterijskom hipertenzijom, povećanim opsegom struka i/ili ITM-a, povišenim vrijednostima lipida, CRP-a, fibrinogena i adiponektina u krvi¹²⁴.

1.2.3.3. Hipertenzija

Visoke vrijednosti arterijskog krvnog tlaka česta su značajka metaboličkog sindroma, a prema nekim istraživanjima metabolički sindrom prisutan je kod čak trećine pacijenata s arterijskom hipertenzijom¹²⁵. Osim toga, hipertenzija je uključena u sve definicije metaboličkog sindroma, a čvrsto je povezana s inzulinskom rezistencijom i abdominalnom debljinom¹²⁶.

1.2.3.4. Dislipidemija

Dislipidemija je, kao nezavisni kardiovaskularni čimbenik rizika, u nekom od svojih oblika obavezno prisutna u metaboličkom sindromu.

Karakterizira je povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, visoke vrijednosti triglicerida, niske vrijednosti HDL kolesterola te visoke vrijednosti LDL-a i apoB¹²⁷.

1.3. METABOLIČKI SINDROM I ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je patofiziološki upalni proces koji se nalazi u podlozi većine kardiovaskularnih (KV) događaja.

Aterosklerotski proces zahvaća arterijske krvne žile, a u njegovoj podlozi nalazi se upalni odgovor bijelih krvnih stanica u arterijskoj stijenci. Proces dalje napreduje nakupljanjem LDL čestica (koje prenose kolesterol i trigliceride) čime stijenke arterija gube elastičnost te postupno dolazi do stvaranja ateromskih plakova.

Plakovi su sastavljeni iz tri dijela – ateroma u centru plaka (nodularna nakupina markofaga), sloja kolesterolskih kristala te kalcifikata u vanjskom sloju.

Rizični čimbenici za razvoj ateroskleroze su brojni, a njihov utjecaj dobro je istražen i opisan. Najvažniji su: starija životna dob, spol (muški), pozitivna obiteljska anamneza, genetska predispozicija (familijarna hiperkolesterolemija), zatim postojanje nekog oblika dislipidemije, šećerna bolest tipa 2, prekomjerna tjelesna masa, visoke vrijednosti CRP-a, manjak vitamina B6 i joda te štetne navike – pušenje, konzumacija alkohola, nedostatna tjelesna aktivnost.

Aterosklerotski proces počinje još u mladosti, a na početku se razvija postupno i klinički neprimjetno. Rano otkrivanje visoko rizičnih osoba u asimptomatskoj fazi i primjena preventivnih mjera od iznimnog je značaja¹²⁸ znajući da su upravo klinička očitovanja ateroskleroze (koronarna bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, opstrukcija perifernih krvnih žila) vodeći uzrok pobola i smrtnosti u svijetu.

Iako se u procjeni KV rizika koriste različiti kriteriji¹²⁹, ipak postoji potreba za još boljom i obuhvatnijom predikcijom KV rizika, kako u početnoj asimptomatskoj

fazi aterosklerotskog procesa, tako i kasnije tijekom razvoja ateroskloroze i posljedičnih KV bolesti.

Jedan od predloženih dodatnih kriterija praćenja KV rizika je i debljina intime i medije (intima-media thickness, IMT).

1.4. OMJER DEBLJINA INTIME I MEDIJE KAROTIDNIH I FEMORALNIH ARTERIJA

1.4.1. IMT – definicija i značaj

Debljina intime i medije (IMT) mjera je debljine tunicae intime i tunicae medie, unutarnjih slojeva arterijske stijenke. Ovaj parametar dobro se prikazuje putem ultrazvuka.

Starenjem, a posebno ako su prisutni vaskularni čimbenici rizika, dolazi do povećanja debljine IMT. Praćenje promjene IMT-a predstavlja dobar alat procjene procesa razvitka prekliničke ateroskleroze. Ultrazvukom se dobro prikazuju i kasniji stupnjevi ateroskleroze (plak, stenoza, okluzija), a kako navodi Mannheim Intima Media Thickness Consensus oni mogu biti prisutni istodobno uz povećani IMT ili se pronaći samostalno¹³⁰.

Isti konsenzus definira IMT kao „na longitudinalnom ultrazvučnom presjeku vidljiv uzorak stijenke krvne žile omeđen dvjema linijama koje predstavljaju anatomske granice lumen-intima i media-adventicija.“

IMT se koristi za potvrdu dijagnoze ateroskleroze te kako bi se pratio njezin razvoj ili regresija.¹³¹ Ultrazvučno mjerenje IMT-a prvi put je izvedeno još 1984. godine, kada ga je predložio i in vitro validirao Paolo Pignoli.^{132, 133}

IMT, mjeren neinvazivno koristeći B-mod ultrazvuka, je dobar prediktor KV rizika¹³⁴, no značenje praćenja promjene IMT-a još treba biti jasnije definirano.¹³⁵

2003. godine Smjernice za liječenje arterijske hipertenzije Europskog društva za hipertenziju – Europskog kardiološkog društva (European Society of

Hypertension – European Society of Cardiology) preporučile su mjerenje IMT-a kod visokorizičnih pacijenata¹³⁶, a 2010. godine eminentna društva American Heart Association i American College of Cardiology predložila su korištenje IMT-a kod pacijenata s intermedijarnim KV rizikom, ukoliko uobičajena klasifikacija rizika nije zadovoljavajuća.¹³⁷

1.4.2. IMT karotidnih arterija

Debljina intime i medije karotidnih arterija (carotid intima-media thickness, CIMT) dodatni je čimbenik procjene KV rizika koji doprinosi boljoj procjeni individualnog rizika.^{138, 139, 140}

U smjernicama se na različit način preporučuje korištenje CIMT mjerenja, od primarne prevencije kod svih osoba¹⁴¹, do mjerenja samo u osoba s intermedijarnim ili većim rizikom¹⁰⁸.

USE Intima-Media Thickness (USE-IMT) je globalni meta-analitički projekt koji je koristeći individualne podatke iz prospektivnih kohortnih istraživanja ispitivao vrijednost koju CIMT donosi postojećim modelima procjene KV rizika.

U međuvremenu su objavljeni podaci doprinosa CIMT-a boljoj procjeni KV rizika kod osoba s povišenim arterijskim tlakom.¹⁴² Rezultati govore da mjerenje IMT-a zajedničke karotidne arterije u osoba bez simptoma KV bolesti, ali s povišenim arterijskim tlakom, ne doprinosi boljoj predikciji KV rizika. S druge strane, mjerenje CIMT-a u osoba s intermedijarnim KV rizikom predstavlja malen, ali statistički značajan doprinos boljoj procjeni ukupnog rizika.¹¹³

Isto tako, dokazi govore da je CIMT vrijedan marker KV rizika kod odraslih klinički asimptomatskih osoba mlađih od 45 godina¹⁰².

CIMT vrijednosti osoba s MS značajno su veće u odnosu na osobe bez MS, u svim dobnim skupinama^{143, 144}.

1.4.3. *IMT femoralnih arterija*

Iako se IMT femoralnih arterija značajno rjeđe koristi u praksi, studije pokazuju da je ova mjera jednako dobar prediktor KV rizika, kao i CIMT^{145, 146}.

Neke novije studije ukazuju na činjenicu da su u zdravoj populaciji čak kod 1/3 ispitanika aterosklerotski plakovi prisutni u zajedničkoj femoralnoj arteriji, dok u zajedničkoj karotidnoj arteriji nisu uočeni¹⁴⁷.

Ovakvi nalazi podupiru tvrdnje da bi i mjerenje femoralnog IMT-a trebalo uključiti u screening protokole procjene KV rizika.

2. HIPOTEZA

Iako je utjecaj fitosterola na smanjenje vrijednosti kolesterola u plazmi dobro poznat i dokumentiran, malo je studija koje su istraživale njihov utjecaj na vaskularne parametre odnosno tijek i razvoj ateroskleroze, osobito kod bolesnika koji boluju od metaboličkog sindroma.

Naše istraživanje doprinos je boljem razumijevanju značaja biljnih sterola.

HIPOTEZA:

Primjena fitosterola utječe na promjenu omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija, kao i na metaboličke pokazatelje (kolesterol, trigliceride, CRP, glukozu), u bolesnika s metaboličkim sindromom.

3. CILJEVI RADA

Omjer debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija pokazatelj je stupnja uznapređovalosti ateroskleroze.

Bolesnici s metaboličkim sindromom imaju povećani rizik razvoja ateroskleroze.

Predmet istraživanja ove disertacije bio je utvrditi utječe li dodatak fitosterola redovnoj terapiji hipolipemicima na promjenu omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija u bolesnika s visokim rizikom razvoja ateroskleroze.

1. OPĆI CILJ

Cilj ovog istraživanja bio je pratiti omjer debljine intime i medije karotidnih i femoralnih arterija u bolesnika s metaboličkim sindromom, koji su uz redovnu terapiju hipolipemicima uzimali i fitosterol (2 grama na dan tijekom godine dana) te u skupini bolesnika s metaboličkim sindromom koji su uz redovnu terapiju hipolipemicima dobivali placebo.

Utjecaj fitosterola na promjenu omjera debljine intime i medije do sada nije bio poznat.

2. SPECIFIČNI CILJEVI

1. Ispitati ima li fitosterol (u dozi 2 grama na dan) utjecaja na promjenu omjera debljine intime i medije karotidnih i femoralnih arterija kod bolesnika s metaboličkim sindromom.
2. Ispitati utjecaj fitosterola (u dozi 2 grama na dan) na česte metaboličke pokazatelje (LDL/HDL kolesterol, trigliceride, glukozu, CRP) u bolesnika s metaboličkim sindromom.

4. MATERIJALI I METODE

4.1 ISPITANICI

U istraživanje su bila uključena 82 bolesnika s metaboličkim sindromom. To su bili ambulantni pacijenti Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti pri Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Svi pacijenti liječeni su hipolipemicima najmanje 2 godine na dan početka istraživanja.

Kriteriji uključenja u istraživanje:

1. Postojanje metaboličkog sindroma prema kriterijima Međunarodne federacije za dijabetes iz 2005. godine (prilikom postavljanja dijagnoze pozitivna tri kriterija: arterijska hipertenzija, dislipidemija, povećani opseg struka)
2. Pacijenti koji su u trenutku uključenja u studiju liječeni hipolipemicima najmanje 2 godine

Kriteriji neuključenja:

1. Pacijenti imaju manje od 3 pozitivna kriterija, nužna za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma prema kriterijima Međunarodne federacije za dijabetes iz 2005. godine
2. Pacijenti koji u trenutku uključenja u studiju nisu liječeni
3. Postojanje neke akutne i/ili ozbiljnije kronične bolesti (bubrega, jetre, hipertireoza, hipotireoza)
4. Pacijenti koji se liječe kortikosteroidima

Kriteriji isključenja:

1. Kako do početka istraživanja nisu zabilježene nikakve ozbiljnije nuspojave uzimanja fitosterola, nismo očekivali da će iz tog razloga doći do potrebe za isključenjem pacijenata, što je tijekom istraživanja i potvrđeno.
2. Pojava akutnih bolesti
3. Nužnost uzimanja kortikosteroidne terapije

2.2. PLAN RADA I METODE

Svi ispitanici (N=82) uključeni u ovo prospektivno dvostruko slijepo istraživanje su nakon uvodnog razgovora potpisali pisanu suglasnost za sudjelovanje u istraživanju. Tijekom istraživanja radilo se u skladu sa svim etičkim normama, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 82/13) i Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08). Kroz ambulantu Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb, godišnje prođe oko 800 pacijenata.

Na samom početku istraživanja ispitanici su stratificirano (obzirom na dob i spol) dvostruko slijepo randomizirani u 2 skupine:

Prva skupina od 50 ispitanika je tijekom godine dana uz redovnu terapiju koju su primali zadnje 2 godine (hipolipemici te ostali lijekovi) dobivala i 2 grama fitosterola na dan (2x2 kapsule od 500 mg fitosterola). Druga skupina od 32 ispitanika je uz hipolipemike i ostale lijekove koje su uzimali zadnje dvije godine dobivala i placebo (2x2 kapsule). Placebo je izgledom odgovarao fitosterolu, ali nije sadržavao nikakvu aktivnu tvar.

Prije i po završetku istraživanja (nakon što su godinu dana uz redovnu terapiju uzimali fitosterol ili placebo u opisanoj dozi) kod svih je ispitanika prilikom kliničkog pregleda te nakon uzimanja anamnestičkih podataka učinjeno sljedeće:

4.2.1. Mjerenje krvnog tlaka

Arterijski tlak je svim ispitanicima mjeren istim živinim tlakomjerom na lijevoj nadlaktici, nakon što je ispitanik mirno sjedio 10 minuta.

4.2.2. Mjerenje opsega struka

Opseg struka je svim ispitanicima mjeren istim krojačkim metrom u visini neposredno iznad pupka.

4.2.3. Određivanje indeksa tjelesne mase (ITM)

Indeks tjelesne mase jedan je od načina procjene općeg stanja uhranjenosti. Izražava se kao omjer tjelesne mase u kilogramima s kvadratom visine u metrima, a izražava u kilogramima po metru kvadratnom.

U svih ispitanika indeks tjelesne mase računat je nakon što su izmjerene tjelesna visina i masa, istim visinomjerom te istom vagom.

Po završetku istraživanja ispitanicima je naknadno određen i ICO, računat kao omjer opsega struka i tjelesne visine.

4.2.4. Laboratorijske pretrage

Ispitanicima se prije i po završetku istraživanja (2 puta) vadila venska krv (4 epruvete po 5 mL) za sljedeće laboratorijske pretrage:

1. KKS
2. GUP
3. AST, ALT, GGT
4. HsCRP
5. Kolesterol (ukupni, HDL, LDL), trigliceridi
6. Leptin, adiponektin, fibrinogen, homocistein, proBNP

Laboratorijski parametri određivani su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu standardnim postupcima. Biokemijski nalazi rađeni su na aparatu OLYMPUS AU 2700 (Olympus Optical Co. Tokyo, Japan) s komercijalnim reagensima.

Vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu određivane su fotometrijskom metodom s kolesterol oksidazom (CHOD-PAP) uz nepreciznost $K_v=2,68\%$. Serumski LDL kolesterol određivan je računskom metodom prema Friedwaldu uz nepreciznost $K_v = 2,35\%$.

Serumski HDL kolesterol određivan je homogenom enzim imunoinhibicijskom metodom uz nepreciznost $K_v = 2,71\%$.

Serumski trigliceridi određivani su fotometrijskom metodom s glicerofosfatoksidazom (GRO-PAP) uz nepreciznost $K_v = 1,58\%$.

4.2.5. Ultrazvučne pretrage

U svih ispitanika je prije i po završetku istraživanja (2 puta) učinjena ultrazvučna pretraga karotidnih i femoralnih arterija ultrazvukom u B modu, pri čemu se mjerio omjer debljine intime i medije. Mjerenja su provedena na Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb.

Sva mjerenja provela je ista osoba (koja nije bila upoznata s podatkom uzima li bolesnik fitosterol ili placebo), na istom ultrazvučnom aparatu Logiq 7 proizvođača General Electric, USA, s ultrazvučnom linearnom sondom frekvencije 10-14 MHz.

Istovremeno se mjerila debljina intima i medija i karotidnih i femoralnih arterija.

Zajedničke karotidne arterije pregledavane su obostrano na vratu u longitudinalnoj projekciji. Za vrijeme pregleda ispitanik je ležao na leđima, s glavom lagano okrenutom na suprotnu stranu.

Mjerenja su provedena na dijelu zajedničke karotidne arterije prije račvišta, na mjestu bez plaka. Sonda se postavljala uzdužno, paralelno sa zajedničkom karotidnom arterijom, kako bi se osigurala vidljivost obje stijenke.

Mjerena je debljina intime i medije na udaljenoj stijenci.

Ultrazvučni program mjerio je debljinu na 3 mjesta udaljena međusobno 10 mm te računao srednju vrijednost rezultata.

Za vrijeme mjerenja debljine intime i medije femoralnih arterija, ispitanik je također ležao na leđima, čime je omogućen pristup ultrazvučne sonde u preponskom području. Nakon vizualizacije zajedničke femoralne arterije, mjerena je debljina intime i medije u 3 točke međusobno udaljene 10 mm. Kao vrijednosti IMT uzeta je srednja vrijednost tri mjerenja.

2.3. Statistička analiza podataka

Prikupljeni kvantitativni podaci opisani su uobičajenim metodama deskriptivne statistike, aritmetičkim sredinama, standardnim devijacijama, medijanom, modom, maksimalnom i minimalnom vrijednošću, odnosno rasponom i interkvartilnim rasponom, dok su kvalitativna obilježja opisana njihovim apsolutnim frekvencijama pojavnosti i pripadajućim postotcima.

Kvantitativne varijable su testirane na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnovljevim testom, te na homogenost varijanci F-testom, te obzirom da mjerenja nisu slijedila normalnu raspodjelu i/ili nije bio ispunjen uvjet homogenosti varijanci, primijenjen je neparametrijski Mann-Whitney test za usporedbu ispitivane i kontrolne grupe.

Kvalitativne, odnosno kategorijske varijable su analizirane hi-kvadrat statistikom gdje je to bilo moguće, odnosno u suprotnom slučaju Fisherovim egzaktnim testom. Rezultati su prikazani grafički i tablično. Za analizu je primijenjen statistički program R Verzija 2.10.1. (Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009.).

5. REZULTATI

5.1. OPIS ISTRAŽIVANOG UZORKA

6.1.1. Demografski podaci

U istraživanju su ukupno sudjelovala 82 ispitanika, od čega 50 ispitanika u skupini koja je uz redovnu terapiju dobivala fitosterol, a 32 ispitanika u skupini koja je uz redovnu terapiju dobivala placebo.

U istraživanju su sudjelovale 44 žene (53,66%) te 38 muškaraca (46,34%).

Pri tome nije bilo značajne razlike u spolnoj i dobnoj raspodjeli između skupine koja je dobivala fitosterol i placebo skupine (Tablice 3 i 4).

Medijan dobi ispitanika u skupini koja je dobivala fitosterol iznosio je 60,5 godina (interkvartilni raspon 18), dok je medijan dobi ispitanika u placebo skupini iznosio 58,5 godina (interkvartilni raspon 13).

TABLICA 3. Raspodjela prema spolu u promatranim skupinama ispitanika

	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
SPOL			
Žene	44	27	17
%	53,66%	54,00%	53,13%
Muškarci	38	23	15
%	46,34%	46,00%	46,88%

$$X^2=0,006; df =1; p=0,938$$

TABLICA 4. Životna dob ispitanika u promatranim skupinama

Dob ispitanika (godine)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	60,77	62,38	58,25
SD	10,91	11,26	9,97
Medijan	60	60,5	58,5
Minimum	38	38	40
Maksimum	85	85	81
Interkvartilni raspon	13	18	13

$p=0,194$

6.1.2. Tjelesna obilježja

Prije početka istraživanja, svim ispitanicima su izmjereni visina i tjelesna masa, kako bi se mogao procijeniti ITM te im je izmjeren opseg struka.

Nije bilo značajnih odstupanja spomenutih tjelesnih obilježja između obje promatrane skupine, što je bitno s obzirom na ulogu i važnost koje debljina i masno tkivo imaju u metaboličkom sindromu.

Medijan ITM-a iznosio je 31kg/m² (interkvartilni raspon 6) u skupini koja je primala fitosterol te 32 kg/m² u placebo skupini (interkvartilni raspon 4) (Tablice 5, 6 i 7).

Medijan vrijednosti opsega struka iznosio je 102,5 cm (interkvartilni raspon 12) u skupini koja je primala fitosterol te 103 cm u placebo skupini (interkvartilni raspon 10) (Tablica 8).

Osim toga, medijan ICO vrijednosti (omjer opsega struka i visine) iznosio je 0,62, uz interkvartilni raspon od 0,08 (Slika 8).

TABLICA 5. Visina ispitanika u promatranim skupinama

Visina ispitanika (cm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	169,45	169,42	169,5
SD	9,36	9,06	9,96
Medijan	169,5	170	169
Minimum	149	149	156
Maksimum	195	187	195
Interkvartilni raspon	16	16	15

$p=0,793$

TABLICA 6. Tjelesna masa ispitanika u promatranim skupinama

Masa ispitanika (kg)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	91,32	90,74	92,22
SD	15,79	14,34	18,04
Medijan	90	91,5	89
Minimum	63	63	68
Maksimum	155	116	155
Interkvartilni raspon	23	23	25

$p=0,875$

TABLICA 7. ITM ispitanika u promatranim skupinama

ITM ispitanika (kg/m²)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	31,62	31,64	31,59
SD	4,39	4,61	4,1
Medijan	31	31	32
Minimum	25	26	25
Maksimum	45	43	45
Interkvartilni raspon	5	6	4

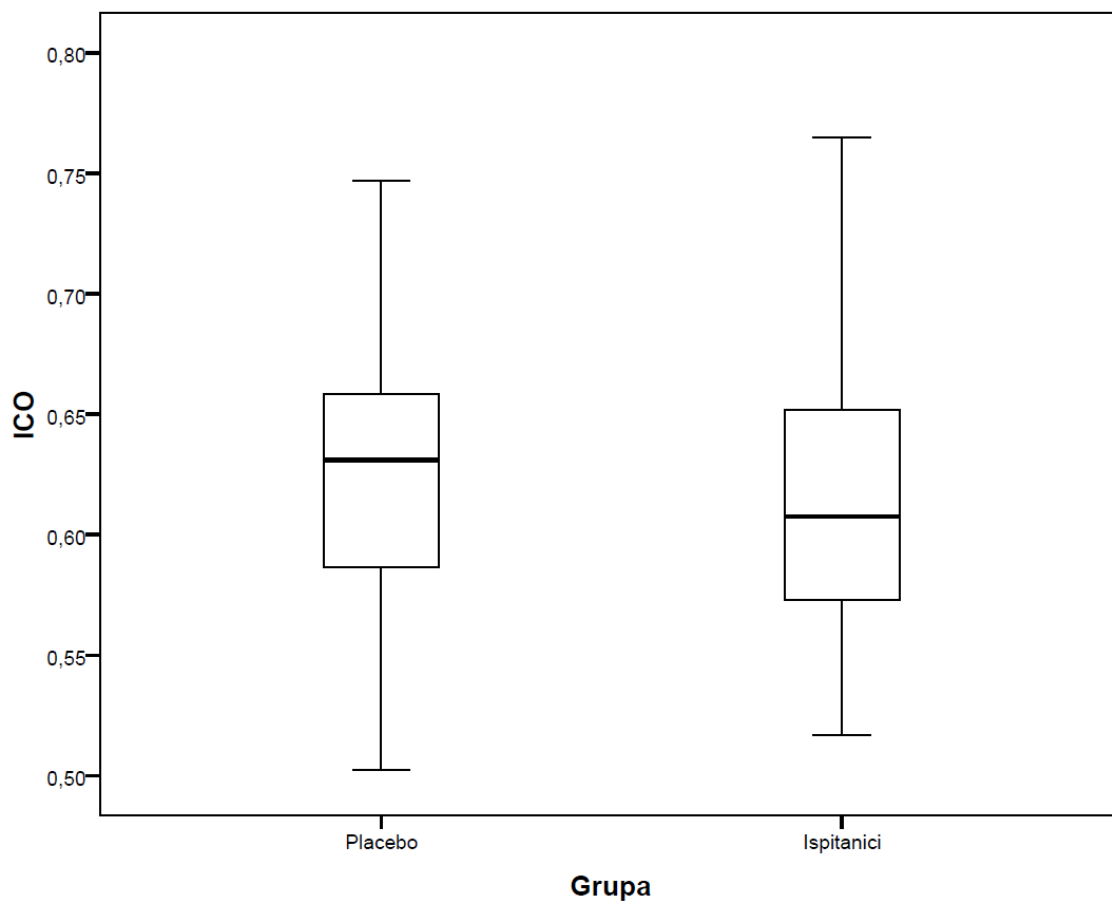
p=0,649

TABLICA 8. Opseg struka ispitanika u promatranim skupinama

Opseg struka ispitanika (cm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	104,77	104,48	105,22
SD	9,79	10,05	9,51
Medijan	103	102,5	103
Minimum	87	87	87
Maksimum	130	130	128
Interkvartilni raspon	11	12	10

p=0,797

SLIKA 8. ICO vrijednosti



6.1.3. Navike – pušenje

Nije bilo značajne razlike niti u zastupljenosti pušenja između ove dvije promatrane skupine (Tablica 9).

TABLICA 9. Prisutnost štetnih navika (pušenja) u promatranim skupinama

	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Navike - pušenje			
DA	11	7	4
%	13,41%	14,00%	12,50%
NE	71	43	28
%	86,59%	86,00%	87,50%

$\chi^2=0,38$; $df=1$; $p=0,846$

6.2. PRISUTNOST KOMORBIDITETA

Među ispitanicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju, njih 39,02% je imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti tipa 2. Pri tome nije bilo statistički značajne razlike između skupine koja je dobivala fitosterol i skupine koja je dobivala placebo (Tablica 10).

Nadalje, na ranijim pretragama je kod ukupno 20,73% ispitanika otkrivena hipertenzivna retinopatija. Ponovno nije bilo statistički značajne razlike između skupine koja je dobivala fitosterol i placebo skupine (Tablica 11).

TABLICA 10. Prisutnost šećerne bolesti tipa 2 kod ispitanika uključenih u istraživanje

Komorbiditeti – šećerna bolest tipa 2	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
<i>PRISUTNA</i>	32	22	10
%	39,02%	44,00%	31,25%
<i>NIJE PRISUTNA</i>	50	28	22
%	60,98%	56,00%	68,75%

$X^2=1,33$; $df=1$; $p=0,248$

TABLICA 11. Hipertenzivna retinopatija kod ispitanika uključenih u istraživanje

Komorbiditeti - hipertenzivna retinopatija	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Fundus hypertonicus gradus I	4	3	1
%	4,88%	6,00%	3,13%
Fundus hypertonicus gradus II	11	4	7
%	13,41%	6,00%	21,88%
Fundus hypertonicus gradus III	2	1	1
%	2,44%	2,00%	3,13%
Fundus hypertonicus gradus IV	0	0	0
%	0,00%	0,00%	0,00%
<i>NIJE PRISUTAN</i>	65	42	23
%	79,27%	84,00%	71,88%

$X^2=3,53$; $df=4$; $p=0,414$

6.3. VRIJEDNOSTI LIPIDA U SERUMU

Vrijednosti lipida u serumu mjerene su kod svakog ispitanika na početku istraživanja te po njegovom završetku.

Medijan vrijednosti ukupnog kolesterola iznosio je prije početka istraživanja 4,7 mmol/l (interkvartilni raspon 1,3), pri čemu nije bilo statistički značajne razlike između skupine koja je dobivala fitosterol i placebo skupine (Tablica 12). Međutim, po završetku istraživanja uočena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) u vrijednosti ukupnog kolesterola između te dvije skupine (Tablica 13), pri čemu je medijan vrijednosti ukupnog kolesterola u skupini koja je dobivala fitosterol iznosio 4,55 mmol/l (interkvartilni raspon 1,13), dok je u placebo skupini iznosio 5 mmol/l (interkvartilni raspon 0,92). Kada promatramo svaku od promatranih skupina ispitanika zasebno, u skupini koja je dobivala placebo medijan vrijednosti ukupnog kolesterola iznosio je na početku istraživanja 4,8 mmol/l dok je pri završetku istraživanja ta vrijednost iznosila 5 mmol/L (nije uočena statistički značajna razlika). Međutim, u skupini koja je dobivala fitosterol, medijan vrijednosti ukupnog kolesterola iznosio je na početku istraživanja 4,65 mmol/L, a po završetku istraživanja 4,55 mmol/L ($p = 0,041$).

Na početku istraživanja, nije bilo statistički značajne razlike između dvije promatrane skupine niti u vrijednostima HDL-a, LDL-a, ni triglicerida (Tablice 14, 16 i 18). Medijan vrijednosti HDL-a iznosio je 1,23 mmol/l (interkvartilni raspon 0,28), LDL-a 2,5 mmol/l (interkvartilni raspon 1,16), a triglicerida 2 mmol/l (interkvartilni raspon 1,61).

Po završetku istraživanja također nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima spomenutih parametara između dvije promatrane skupine (Tablice 15, 17 i 19). Pri tome je medijan vrijednosti HDL-a po završetku istraživanja iznosio 1,2 mmol/l (interkvartilni raspon 0,53), LDL-a 2,45 mmol/l (interkvartilni raspon 1,13) te triglicerida 1,7 mmol/l (interkvartilni raspon 1,09).

TABLICA 12. Ukupni kolesterol na početku istraživanja

Ukupni kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	4,92	4,85	5,01
SD	1,17	0,98	1,43
Medijan	4,7	4,65	4,8
Minimum	2,6	3,4	2,6
Maksimum	11	8,8	11
Interkvartilni raspon	1,3	1,22	1,3

p=0,772

TABLICA 13. Ukupni kolesterol po završetku istraživanja

Ukupni kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	4,79	4,66	4,98
SD	1,1	1,18	0,95
Medijan	4,7	4,55	5
Minimum	2,8	2,8	2,8
Maksimum	9	9	8
Interkvartilni raspon	1,22	1,13	0,92

p=0,023

TABLICA 14. HDL kolesterol na početku istraživanja

HDL kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	1,34	1,32	1,37
SD	0,42	0,39	0,46
Medijan	1,23	1,23	1,29
Minimum	0,57	0,6	0,57
Maksimum	2,79	2,36	2,79
Interkvartilni raspon	0,48	0,44	0,62

$p=0,875$

TABLICA15. HDL kolesterol po završetku istraživanja

HDL kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	1,3	1,28	1,32
SD	0,41	0,41	0,42
Medijan	1,2	1,23	1,2
Minimum	0,58	0,58	0,7
Maksimum	2,45	2,45	2,4
Interkvartilni raspon	0,53	0,5	0,56

$p=0,79$

TABLICA 16. LDL kolesterol na početku istraživanja

LDL kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	2,59	2,58	2,62
SD	0,92	0,92	0,92
Medijan	2,5	2,5	2,55
Minimum	0,6	1	0,6
Maksimum	5,75	5,75	4,7
Interkvartilni raspon	1,16	1	1,4

$p=0,808$

TABLICA 17. LDL kolesterol po završetku istraživanja

LDL kolesterol (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	2,6	2,57	2,64
SD	0,95	1,07	0,74
Medijan	2,45	2,26	2,65
Minimum	0,8	1,12	0,8
Maksimum	6,4	6,4	4,41
Interkvartilni raspon	1,13	1,21	0,71

$p=0,168$

TABLICA 18. Vrijednosti triglicerida na početku istraživanja

Trigliceridi (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	2,47	2,37	2,62
SD	1,74	1,27	2,32
Medijan	2	2,21	1,72
Minimum	0,66	0,66	0,68
Maksimum	11,08	7,14	11,08
Interkvartilni raspon	1,61	1,91	1,59

$p=0,683$

TABLICA 19. Vrijednosti triglicerida po završetku istraživanja

Trigliceridi (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	2,06	1,85	2,39
SD	1,46	0,92	2
Medijan	1,7	1,72	1,7
Minimum	0,49	0,49	0,9
Maksimum	12,12	4,86	12,12
Interkvartilni raspon	1,09	1,21	1,25

$p=0,215$

6.4. OSTALI LABORATORIJSKI PARAMETRI

Osim vrijednosti lipida u serumu, kod svakog ispitanika na početku istraživanja te po njegovom završetku mjerene su vrijednosti GUP, AST, ALT i GGT.

Nije pronađena statistički značajna razlika između dvije promatrane skupine niti u jednom spomenutom parametru, kako na početku, tako niti na kraju istraživanja (Tablice 20-27).

TABLICA 20. GUP na početku istraživanja

GUP (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	6,51	6,72	6,19
SD	2,83	3,06	2,43
Medijan	5,45	5,6	5,3
Minimum	2,3	2,3	4,2
Maksimum	18,8	18,8	15,2
Interkvartilni raspon	1,85	2,23	1,25

$p=0,182$

TABLICA 21. GUP po završetku istraživanja

GUP (mmol/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	6,58	6,73	6,35
SD	2,59	2,68	2,46
Medijan	5,8	5,8	5,85
Minimum	3,9	3,9	4,5
Maksimum	17,8	15,7	17,8
Interkvartilni raspon	1,73	2,33	1,25

$p=0,834$

TABLICA 22. AST na početku istraživanja

AST (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	27,91	27,76	28,16
SD	8,87	8,76	9,19
Medijan	25,5	25,5	25,5
Minimum	15	16	15
Maksimum	62	54	62
Interkvartilni raspon	10,25	10,25	10,75

$p=0,682$

TABLICA 23. AST po završetku istraživanja

AST (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	25,14	25,82	23,76
SD	7,78	8,53	6
Medijan	25	25	22
Minimum	14	14	16
Maksimum	55	55	34
Interkvartilni raspon	8	7,75	10,5

$p=0,555$

TABLICA 24. ALT na početku istraživanja

ALT (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	33,61	32,6	35,19
SD	15,47	15,29	15,86
Medijan	31	30	31
Minimum	8	8	13
Maksimum	94	94	78
Interkvartilni raspon	16,25	18	18,75

*p=0,515***TABLICA 25.** ALT po završetku istraživanja

ALT (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	29,49	29,5	29,47
SD	12,93	10,68	16,94
Medijan	28	30	23
Minimum	12	12	12
Maksimum	77	53	77
Interkvartilni raspon	16	15,75	16,5

p=0,459

TABLICA 26. GGT na početku istraživanja

GGT (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	34,34	31,74	38,41
SD	18,14	16,98	19,41
Medijan	29	28,5	37
Minimum	10	10	12
Maksimum	93	91	93
Interkvartilni raspon	19,75	20,5	26,5

$p=0,094$

TABLICA 27. GGT po završetku istraživanja

GGT (u/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	32,78	29,65	39,06
SD	22,28	19,12	27,11
Medijan	27	25	32
Minimum	12	12	14
Maksimum	132	109	132
Interkvartilni raspon	18	14,5	23

$p=0,066$

Isti rezultat (bez statistički značajne razlike između promatranih skupina) dobili smo i kada smo kod ispitanika usporedili i vrijednosti sljedećih parametara: HsCRP, fibrinogena, homocisteina i proBNP (tablice 28-35).

TABLICA 28. HsCRP na početku istraživanja

HsCRP (mg/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	4,62	5,53	3,27
SD	11,05	13,99	3,31
Medijan	2,05	1,85	2,1
Minimum	0,2	0,2	0,3
Maksimum	78,9	78,9	15
Interkvartilni raspon	2,53	2,2	3,48

p=0,507

TABLICA 29. HsCRP po završetku istraživanja

HsCRP (mg/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	3,08	3,84	1,61
SD	6,23	7,58	0,99
Medijan	1,4	1,4	1,35
Minimum	0,3	0,3	0,4
Maksimum	38,7	38,7	3,3
Interkvartilni raspon	2,25	3	1,93

p=0,491

TABLICA 30. Vrijednosti fibrinogena na početku istraživanja

Fibrinogen (g/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	3,91	3,97	3,82
SD	1,07	1,14	0,97
Medijan	3,7	3,7	3,75
Minimum	2,1	2,1	2,2
Maksimum	7,3	7,3	6,2
Interkvartilni raspon	1,17	1,3	1,1

*p=0,716***TABLICA 31.** Vrijednosti fibrinogena po završetku istraživanja

Fibrinogen (g/l)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	5,32	6,11	3,16
SD	8,17	9,46	0,85
Medijan	3,75	4,05	3,1
Minimum	2,1	2,1	2,2
Maksimum	47,94	47,94	4,8
Interkvartilni raspon	1,95	1,67	1,18

p=0,054

TABLICA 32. Vrijednosti homocisteina na početku istraživanja

Homocistein ($\mu\text{mol/l}$)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	12,2	12,05	12,52
SD	6,13	5,14	8,13
Medijan	10,3	10,3	9,9
Minimum	5,6	6,9	5,6
Maksimum	33,5	31,2	33,5
Interkvartilni raspon	4,52	4,69	4,98

$p=0,586$

TABLICA 33. Vrijednosti homocisteina po završetku istraživanja

Homocistein ($\mu\text{mol/l}$)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	11,89	11,29	13,28
SD	4,49	3,3	6,71
Medijan	11,25	11,25	13,4
Minimum	3,4	6,8	3,4
Maksimum	22,4	18,5	22,4
Interkvartilni raspon	5,19	5,27	10,08

$p=0,592$

TABLICA 34. Vrijednosti proBNP na početku istraživanja

proBNP (pg/ml)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	118,18	114,34	122,4
SD	272,29	273,14	275,95
Medijan	50,84	50,84	54,21
Minimum	4,9	4,9	5,69
Maksimum	1604	1604	1543
Interkvartilni raspon	90,25	87,75	99,74

$p=0,912$

TABLICA 35. Vrijednosti proBNP po završetku istraživanja

proBNP (pg/ml)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	92,99	106,09	56,33
SD	111,45	127,26	31,37
Medijan	70,4	83,28	43,32
Minimum	20,3	20,3	29,42
Maksimum	530,9	530,9	109
Interkvartilni raspon	71,27	72,69	49,46

$p=0,355$

6.5. OMJER DEBLJINA INTIME I MEDIJE KAROTIDNIH I FEMORALNIH ARTERIJA

Promatrali smo i omjer debljina intime i medije karotidnih arterija na početku te po završetku istraživanja – suprotno postavljenoj hipotezi, nije bilo statistički značajne razlike između promatranih skupina ne samo na početku istraživanja, već i po njegovom završetku (tablice 36-39; slike 9 i 10).

Pri tome je medijan vrijednosti debljine intime i medije ACC lijevo iznosio 0,8 mm (interkvartilni raspon 0,2) na početku istraživanja u skupini koja je dobivala fitosterol, uz nepromijenjenu vrijednost (0,8 mm) po završetku istraživanja, ali interkvartilni raspon od 0,3 mm. U placebo skupini medijan vrijednosti debljine intime i medije ACC lijevo je također iznosio 0,8 mm i na početku i po završetku istraživanja, uz interkvartilne raspone 0,28 mm na početku istraživanja, odnosno 0,2 mm po završetku istraživanja.

Medijan vrijednosti debljine intime i medije ACC desno bio je također nepromijenjen po završetku, u odnosu na početak istraživanja (0,8 mm), uz interkvartilni raspon od 0,15 mm na početku, odnosno 0,23 mm po završetku istraživanja. U placebo skupini medijan vrijednosti debljine intime i medije ACC desno iznosio je 0,9 mm kako na početku tako i po završetku istraživanja, uz nepromijenjeni interkvartilni raspon od 0,3 mm.

TABLICA 36. Debljina intime i medije ACC lijevo na početku istraživanja

Debljina intime i medije ACC lijevo (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,87	0,88	0,85
SD	0,17	0,17	0,18
Medijan	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,6	0,6	0,6
Maksimum	1,2	1,2	1,2
Interkvartilni raspon	0,3	0,2	0,28

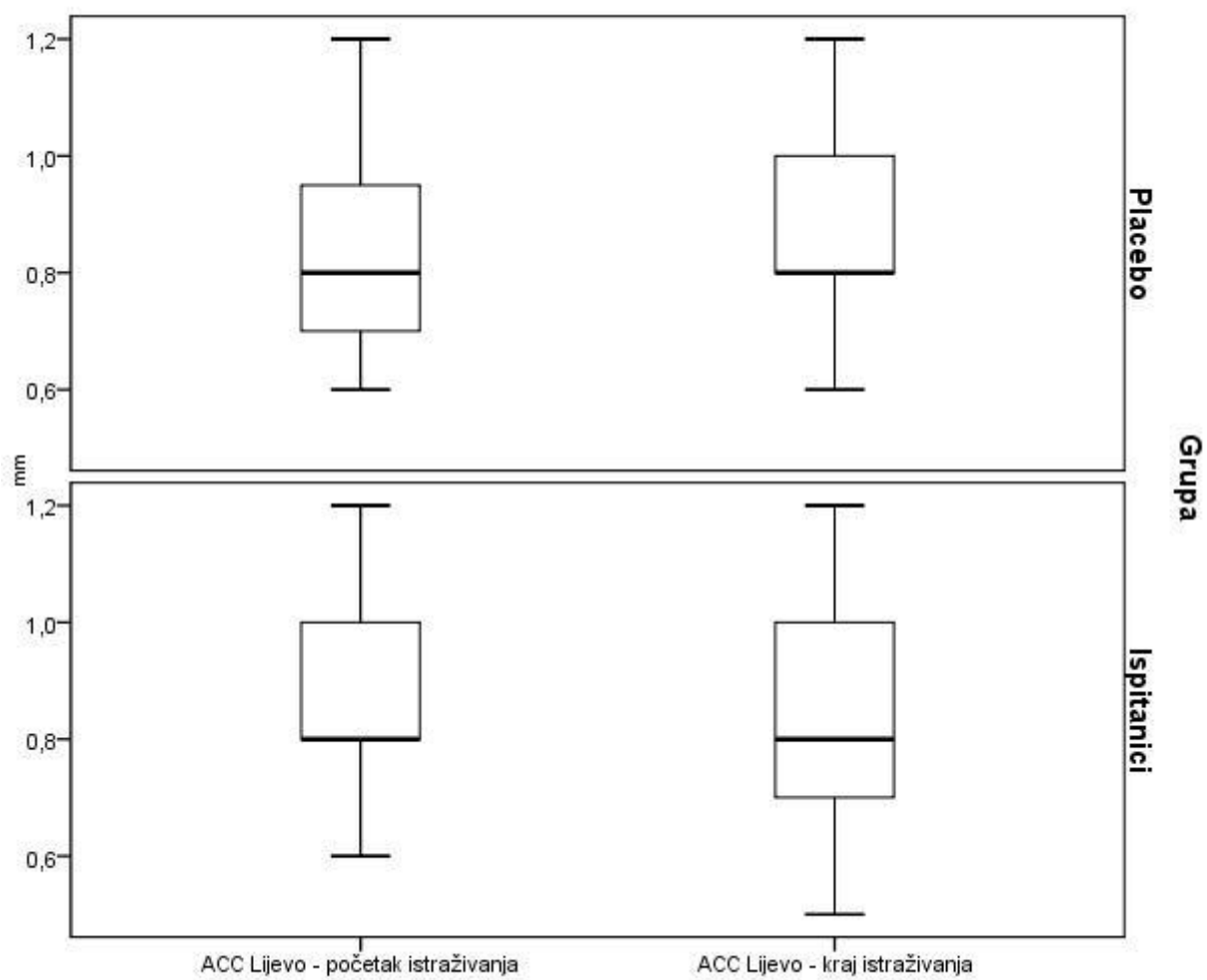
$p=0,532$

TABLICA 37. Debljina intime i medije ACC lijevo po završetku istraživanja

Debljina intime i medije ACC lijevo (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,86	0,84	0,88
SD	0,17	0,17	0,16
Medijan	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,5	0,5	0,6
Maksimum	1,2	1,2	1,2
Interkvartilni raspon	0,3	0,3	0,2

$p=0,3$

SLIKA 9.



TABLICA 38. Debljina intime i medije ACC desno na početku istraživanja

Debljina intime i medije ACC desno (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,86	0,87	0,85
SD	0,18	0,15	0,22
Medijan	0,9	0,8	0,9
Minimum	,	0,5	,
Maksimum	1,3	1,3	1,2
Interkvartilni raspon	0,2	0,15	0,3

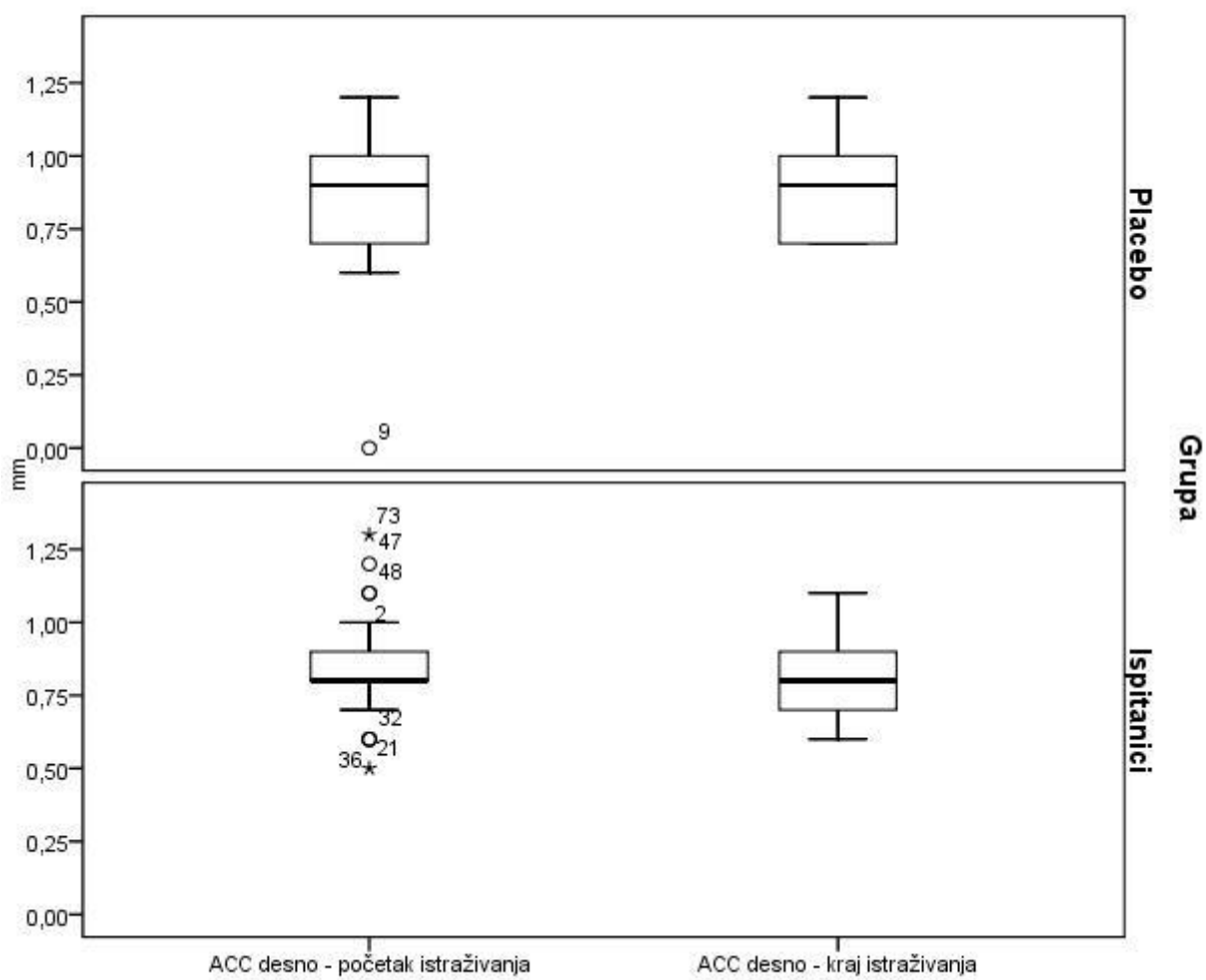
$p=0,851$

TABLICA 39. Debljina intime i medije ACC desno po završetku istraživanja

Debljina intime i medije ACC desno (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,86	0,84	0,88
SD	0,15	0,15	0,15
Medijan	0,9	0,8	0,9
Minimum	0,6	0,6	0,7
Maksimum	1,2	1,1	1,2
Interkvartilni raspon	0,3	0,23	0,3

$p=0,472$

SLIKA 10.



Promatrajući omjer debljina intime i medije femoralnih arterija na početku te po završetku istraživanja, također nije bilo statistički značajne razlike između promatranih skupina (tablice 40-43; slike 11 i 12), pri čemu treba obratiti pažnju da je po završetku istraživanja kod desne femoralne arterije $p=0,055$, kada smo uspoređivali razliku debljine intime i medije između skupine koja je dobivala fitosterol i placebo skupine.

Medijan vrijednosti debljine intime i medije lijeve femoralne arterije iznosio je 0,8 mm na početku i na kraju istraživanja u skupini koja je dobivala fitosterol, uz isti interkvartilni raspon od 0,2 mm. Isti medijan nalazimo i u placebo skupini, uz interkvartilni raspon od 0,3 mm na početku istraživanja, odnosno 0,2 mm po njegovom završetku.

Medijan vrijednosti debljine intime i medije desne femoralne arterije također je iznosio 0,8 mm i na početku i po završetku istraživanja (uz interkvartilni raspon od 0,2 mm u oba mjerenja, te manju vrijednost aritmetičke sredine – 0,78 mm po završetku istraživanja vs 0,83 mm na njegovom početku). U placebo skupini medijan vrijednosti debljine intime i medije desne femoralne arterije iznosio je 0,8 mm na početku (interkvartilni raspon 0,28 mm) te 0,9 mm po završetku istraživanja (interkvartilni raspon 0,2 mm).

TABLICA 40. Debljina intime i medije lijeve femoralne arterije na početku istraživanja

Debljina intime i medije lijeve femoralne arterije (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,79	0,8	0,76
SD	0,14	0,14	0,15
Medijan	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,5	0,5	0,5
Maksimum	1,1	1,1	1,1
Interkvartilni raspon	0,2	0,2	0,3

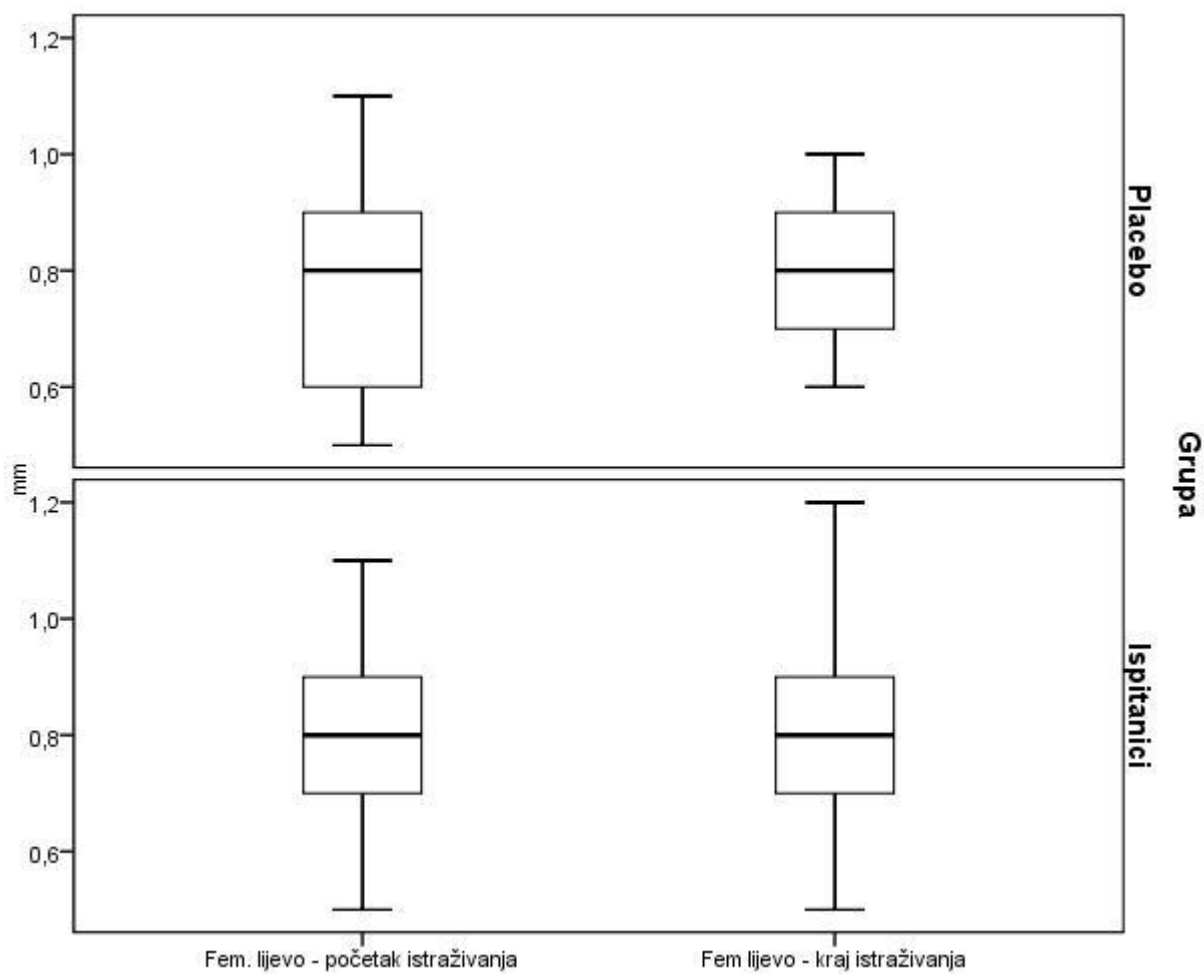
$p=0,289$

TABLICA 41. Debljina intime i medije lijeve femoralne arterije po završetku istraživanja

Debljina intime i medije lijeve femoralne arterije (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,8	0,78	0,83
SD	0,13	0,14	0,13
Medijan	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,5	0,5	0,6
Maksimum	1,2	1,2	1
Interkvartilni raspon	0,2	0,2	0,2

$p=0,097$

SLIKA 11.



TABLICA 42. Debljina intime i medije desne femoralne arterije na početku istraživanja

Debljina intime i medije desne femoralne arterije (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,81	0,83	0,79
SD	0,17	0,16	0,19
Medijan	0,8	0,8	0,8
Minimum	0,5	0,5	0,5
Maksimum	1,3	1,2	1,3
Interkvartilni raspon	0,2	0,2	0,28

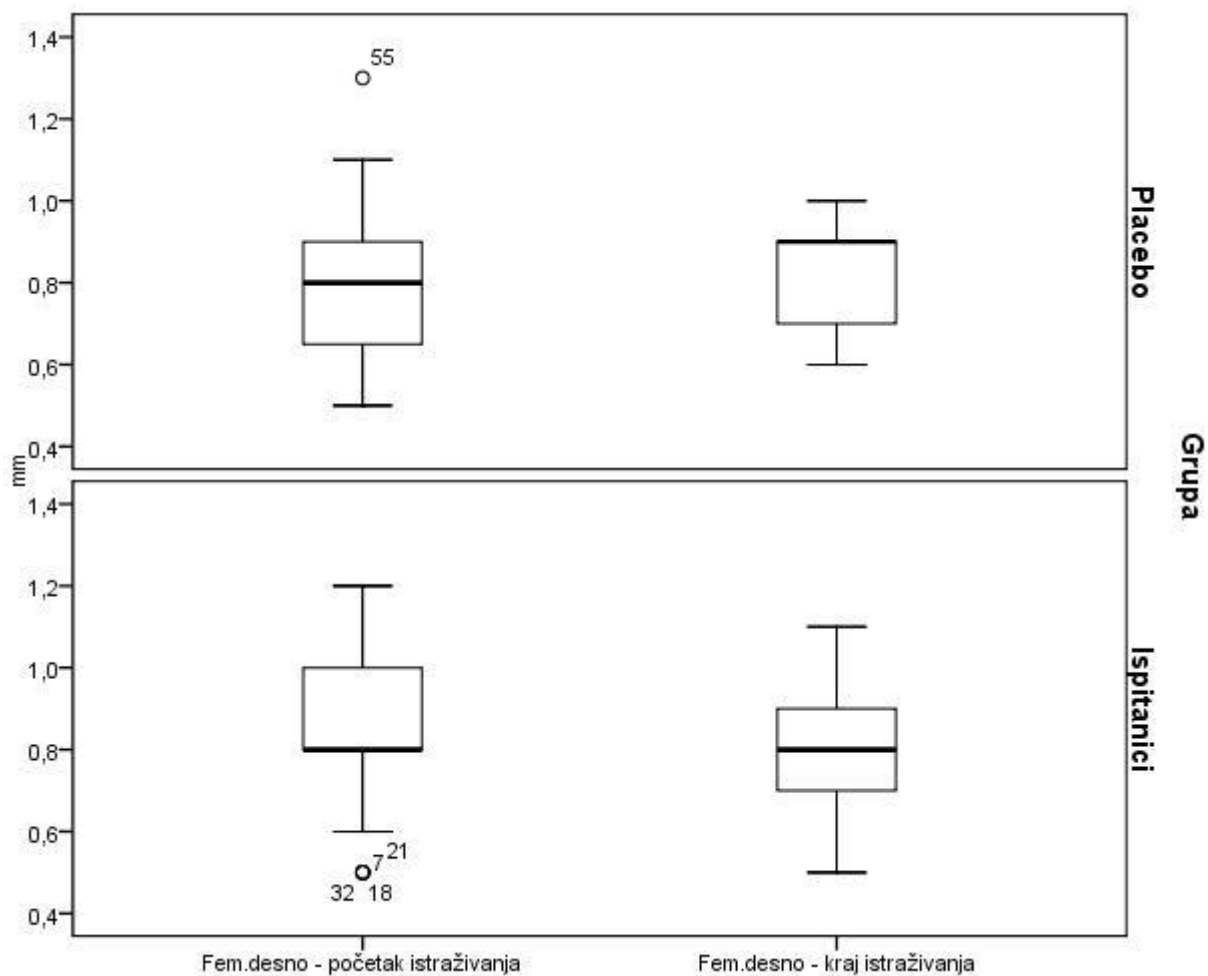
$p=0,212$

TABLICA 43. Debljina intime i medije desne femoralne arterije po završetku istraživanja

Debljina intime i medije desne femoralne arterije (mm)	Ukupno	Skupina koja je dobivala fitosterol	Placebo skupina
Aritmetička sredina	0,8	0,78	0,83
SD	0,13	0,14	0,13
Medijan	0,8	0,8	0,9
Minimum	0,5	0,5	0,6
Maksimum	1,1	1,1	1
Interkvartilni raspon	0,2	0,2	0,2

$p=0,055$

SLIKA 12.



6. RASPRAVA

6.1. OPĆE ZNAČAJKE, ANTROPOMETRIJSKI POKAZATELJI, ŠTETNE NAVIKE

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti i obolijevanja u čitavom svijetu (s izuzetkom Afrike)¹⁴⁸. Godine 2013. 17,3 milijuna ljudi umrlo je od kardiovaskularnih bolesti, što je činilo čak 32% svih smrti te godine. Od toga broja, 7,4 milijuna ljudi umrlo je od posljedica koronarne srčane bolesti, a daljnjih 6,7 milijuna od srčanog udara¹⁴⁹.

Koliko udio smrti od kardiovaskularnih bolesti raste, govori podatak da je ukupan broj smrti od kardiovaskularnih bolesti u 1990. godini iznosio 12,3 milijuna, što je tada predstavljalo 26%¹⁵⁰. Porast udjela smrti od KV bolesti osobito je velik u zemljama u razvoju, pa tako i zemljama jugoistočne Europe, uključujući i Republiku Hrvatsku¹⁵¹.

O velikom značaju prevencije kardiovaskularnih oboljenja, govori i podatak da su 2013. godine, pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO), sve 194 države članice usaglasile „Globalni plan djelovanja za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti 2013-2020“ ("Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020")¹⁴⁴. Cilj toga plana je smanjenje broja preranih smrti od nezaraznih bolesti za 25% do 2025. godine, što se namjerava postići primjenom 9 globalnih strateških projekata. Dva projekta usmjerena su na prevenciju i kontrolu kardiovaskularnih bolesti, a među njima se poseban naglasak stavlja na javnozdravstvenu važnost, ali i ekonomsku isplativost prevencije srčanog i moždanog udara (u usporedbi s uspjehom i troškovima liječenja istih).

Osobe s visokim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti često imaju povišen arterijski tlak, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju te prekomjernu tjelesnu masu. Kako su to sve sastavne komponente metaboličkog sindroma, ne iznenađuje podatak da osobe oboljele od metaboličkog sindroma 2 puta češće umiru, a 3 puta češće obolijevaju od srčanog ili moždanog udara¹⁵².

Upravo stoga se opravdano sve češće čuju komentari da je nakupljanje rizičnih čimbenika tipičnih za metabolički sindrom razlogom sve većeg širenja epidemije kardiovaskularnih oboljenja¹⁵³.

U ovom su istraživanju sudjelovala 82 bolesnika s metaboličkim sindromom prema kriterijima Međunarodne federacije za dijabetes iz 2005. godine (prilikom postavljanja dijagnoze imali su pozitivna tri kriterija: hipertenziju, dislipidemiju, povećani opseg struka). Osim toga, svi bolesnici koji su sudjelovali u ovom istraživanju ambulantni su pacijenti Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti pri Kliničkom bolničkom centru Zagreb, a bili su liječeni hipolipemicima najmanje 2 godine na dan početka istraživanja.

Međunarodna federacija za dijabetes u svojoj definiciji metaboličkog sindroma iz 2005. godine središnju pozornost stavila je na abdominalnu debljinu⁹⁷. Pri tome je abdominalna debljina definirana vrijednostima opsega struka koje su ≥ 94 cm kod muškaraca te ≥ 80 cm kod žena (navedene vrijednosti specifične su za europske narode)⁹⁷.

U našem uzorku (Tablica 8) medijan opsega struka (kao mjere centralne ili abdominalne debljine) iznosio je 103 cm (s interkvartilnim rasponom od 11 cm). Te vrijednosti slične su onima koje su kod bolesnika oboljelih od metaboličkog sindroma pronašle Pašalić D i suradnici, istražujući prevalenciju metaboličkog sindroma u 4 hrvatska grada (Zagreb, Split, Virovitica, Omiš)¹⁵⁴. Takve vrijednosti opsega struka posebno zabrinjavaju, znajući da ta mjera uz prisustvo drugih komponenti metaboličkog sindroma te nezavisno od vrijednosti ITM, povećava rizik pojave šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti¹⁵⁵.

Uz to, medijan ITM vrijednosti naših ispitanika (ITM kao mjera debljine čitavog tijela predstavlja kardiovaskularni čimbenik rizika nezavisan od metaboličkog sindroma) nalazio se u gornjem dijelu ljestvice ITM vrijednosti te je iznosio 31 kg/m², uz interkvartilni raspon od 5 kg/m² (Tablica 7).

Kako korištenjem opseg struka kao mjere abdominalne debljine zanemarujemo utjecaj tjelesne visine, u posljednje vrijeme se radi bolje kvantifikacije udjela visceralne masti u ukupnoj tjelesnoj masti često koriste i ICO. Tako npr. Parikh i suradnici predlažu da se u dijagnostici metaboličkog sindroma koristi ICO umjesto opsega struka, a jedna od prednosti te mjere je bolja osjetljivost te univerzalnost – kao granična vrijednosti predložen je indeks 0,53 koji je isti za muškarce i žene, kao i pripadnike različitih etničkih skupina¹⁵⁶. Medijan ICO vrijednosti našeg uzorka iznosio je 0,62, uz interkvartilni raspon od 0,08.

Prema nekim podacima, prepoznavanjem i izbjegavanjem rizičnih čimbenika, moguće je prevenirati čak i do 90% slučajeva kardiovaskularnih bolesti¹⁵⁷. Pri tome su se najuspješnijima pokazale sljedeće mjere: prehrana bogata vlaknima, voćem i povrćem (5 takvih obroka na dan), izbjegavanje pušenja i alkohola, smanjenje krvnog tlaka i vrijednosti kolesterola (osim HDL-a), smanjenje tjelesne mase, fizička aktivnost, smanjen unos konzumnog šećera, smanjenje psihosocijalnog stresa¹⁵⁸.

Poznato je da je pušenje važan čimbenik rizika koji utječe na smanjenje vrijednosti HDL kolesterola, povećanje vrijednosti triglicerida, abdominalnu debljinu te pojavu i tijek metaboličkog sindroma¹⁵⁹. U našem uzorku svega 13% ispitanika potvrdilo je prilikom uzimanja anamneze postojanje te štetne navike, pri čemu nije bilo značajnije razlike između placebo skupine i skupine koja je dobivala fitosterol.

Kako navode Pađen i suradnici, prevalencija pušenja u Republici Hrvatskoj iznosi 27,4%¹⁶⁰, a imajući na umu da prema istraživanju Pruggera¹⁶¹ čak 50-75% bolesnika oboljelih od koronarne bolesti odustaje od te štetne navike, udio pušača u našem uzorku slijedi navedene trendove.

Za neka daljnja istraživanja ostaje utvrditi kako promjena osnovne terapije kod bolesnika s metaboličkim sindromom (doze statina, doze hipoglikemika, životnih navika, tjelesne mase i sl.) utječe na promjenu metaboličkih pokazatelja prilikom

primjene fitosterola, što tijekom ovog istraživanja nismo bili u mogućnosti u potpunosti istražiti.

6.2. UTJECAJ FITOSTEROLA NA LIPIDE I DRUGE METABOLIČKE POKAZATELJE KOD BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM

Kako je smanjenje čimbenika rizika, ne samo pojave, već i daljnjeg razvoja kardiovaskularnih bolesti, od iznimnog značaja kod bolesnika s metaboličkim sindromom, jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj fitosterola (u dozi 2 grama na dan) na česte metaboličke pokazatelje kod bolesnika s metaboličkim sindromom koji su već dulje vrijeme liječeni hipolipemicima.

Pri tome smo pratili utjecaj na sljedeće parametre: **ukupni kolesterol, LDL i HDL kolesterol, trigliceride, GUP, AST, ALT, GGT, HsCRP, fibrinogen, homocistein te proBNP.**

Statističku značajnu razliku između skupine koja je uz hipolipemike dobivala i fitosterol te skupine koja je dobivala placebo pronašli smo samo kod vrijednosti **ukupnog kolesterola**, pri čemu je p iznosio 0,023. Medijan vrijednosti ukupnog kolesterola iznosio je u skupini koja je dobivala fitosterol 4,55 mmol/l (uz interkvartilni raspon od 1,13), dok je u skupini koja je dobivala placebo medijan tih vrijednosti iznosio 5 mmol/l (uz interkvartilni raspon od 0,92).

Suprotno nalazima drugih autora, u našem istraživanju najznačajniju razliku pronašli smo upravo na vrijednostima ukupnog kolesterola, dok je prilikom usporedbe fitosterol i placebo skupine u vrijednostima **LDL kolesterola** po završetku istraživanja p iznosio 0,168. Pri tome treba primijetiti da su početne vrijednosti LDL kolesterola u skupini koja je dobivala fitosterol bile relativno

niske - medijan je na početku istraživanja u toj skupini iznosio 2,5 mmol/l (uz interkvartilni raspon od 1), dok je po završetku istraživanja iznosio 2,26 mmol/l. Te vrijednosti treba uzeti u obzir kada se promatraju rezultati drugih istraživanja koja su pronašla da dodatno smanjenje LDL kolesterola kod bolesnika liječenih statinima iznosi 5-7%^{55,56}.

Kada promatramo medijan vrijednosti ukupnog kolesterola u skupini koja je dobivala fitosterol, on je na početku istraživanja iznosio 4,65 mmol/l, dok je po završetku istraživanja iznosio 4,55 mmol/l.

Sukladno rezultatima drugih autora nismo pronašli utjecaj dodatka fitosterola redovnoj terapiji na **HDL** vrijednosti **kolesterola**, dok možda vrijedi pažljivije pogledati utjecaj na vrijednosti triglicerida, s obzirom na očekivani pozitivni utjecaj fitosterola^{34,35,36}.

Naime, premda je prilikom usporedbe izmjerenih vrijednosti **triglicerida** u promatranim skupinama p po završetku istraživanja iznosio 0,215, u skupini koja je dobivala fitosterol medijan vrijednosti triglicerida je prije početka istraživanja iznosio 2,21 mmol/l, dok je nakon godinu dana uzimanja fitosterola iznosio 1,72 mmol/l (iako nije bilo statistički značajne razlike između promatrane 2 skupine na početku istraživanja, skupina koja je dobivala placebo ušla je u istraživanje s bitno manjim vrijednostima triglicerida, pa je medijan u toj skupini na početku iznosio 1,72, a po završetku istraživanja 1,7 mmol/l).

Kako je do sada objavljeno relativno malo istraživanja o utjecajima fitosterola kod bolesnika s metaboličkim sindromom, zanimljivi su nam bili i slični rezultati koje su dobili Hernandez i suradnici¹⁶². Oni su naime u randomiziranom paralelnom istraživanju promatrali utjecaj dijeta i fitosterola na bolesnike (n=24) oboljele od metaboličkog sindroma. U kontrolnoj skupini nalazili su se zdravi ispitanici (njih također 24, slične dobi i ITM). Ograničenja spomenutog istraživanja su mali broj ispitanika te duljina trajanja (tri mjeseca). U ovom istraživanju, kod bolesnika oboljelih od metaboličkog sindroma nije nakon interventnog razdoblja bilo nikakvih promjena lipidnog profila, niti u

skupini koja je bila izložena dijetnoj prehrani, niti u skupini koja je uz dijetnu prehranu dobivala i fitosterol. Suprotno tome, u skupini sa zdravim ispitanicima, režim dijetne prehrane utjecao je na smanjenje vrijednosti triglicerida i LDL kolesterola, kao i Apo-B100, dok je dodatak fitosterola dijetnoj prehrani utjecao na daljnje smanjenje vrijednosti triglicerida (6,9%) i LDL kolesterola (10,5%).

Prošle godine (2015.) objavljeno je i istraživanje Hautaniemija i suradnika¹⁶³, koji su u randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom istraživanju promatrali utjecaj laktotripeptida i biljnih sterola na plazmatske lipide i arterijski tlak, kod bolesnika oboljelih od metaboličkog sindroma. U istraživanju su sudjelovala 104 ispitanika, a rezultati su pokazali granični utjecaj ispitivanih supstanci na plazmatski profil lipida.

Suprotno ovakvim nalazima, Sialvera i suradnici¹⁶⁴ dobili su drugačije rezultate: u njihovom randomiziranom, placebo kontroliranom istraživanju sudjelovalo je 108 bolesnika s metaboličkim sindromom. Bili su podijeljeni u 2 skupine, od kojih je jedna dobivala fitosterol u dozi 4 grama na dan, a druga placebo. Istraživanje je trajalo svega 3 mjeseca, no po njegovom završetku zabilježeno je smanjenje ukupnog kolesterola za 15,9%, LDL kolesterola za 20,3% te triglicerida za 19,1%, u skupini koja je dobivala fitosterol.

Kada uzmemo u obzir rezultate svih do sada objavljenih istraživanja o utjecaju fitosterola na lipidne pokazatelje kod bolesnika oboljelih od metaboličkog sindroma, možemo zaključiti da su dugotrajnost terapije statinima te na taj način postignute niže vrijednosti plazmatskih lipida (s izuzetkom HDL-a), determinantne očekivane koristi dodatne primjene fitosterola u takvih bolesnika.

Niske početne vrijednosti LDL kolesterola u naših ispitanika kao i dugotrajna terapija statinima, vjerojatno su razlog zbog čega nismo uspjeli zabilježiti statistički značajno smanjenje vrijednosti LDL kolesterola dodatkom fitosterola osnovnoj terapiji naših ispitanika.

Od ostalih metaboličkih pokazatelja, zanimljivo je još kretanje vrijednosti **fibrinogena**. Naime, uz p vrijednost od 0,054, medijan vrijednosti fibrinogena iznosio je po završetku istraživanja u skupini koja je dobivala fitosterol 4,05 g/l, dok je u skupini koja je dobivala placebo iznosio 3,1 g/l (iste vrijednosti su na početku istraživanja iznosile 3,7 g/l u fitosterol skupini te 3,75 u skupini koja je dobivala placebo). Sličan nalaz pronašli smo još samo u istraživanju Kozlowske, koja je na 42 zdrava ispitanika proučavala utjecaj margarina obogaćenog fitosterolom na KV parametre¹⁶⁵.

Kako povišene vrijednosti fibrinogena potiču napredovanje aterosklerotskog procesa, ovakav mogući negativan utjecaj fitosterola kao i patofiziološke mehanizme u njegovoj podlozi potrebno je detaljnije istražiti.

6.3. UTJECAJ FITOSTEROLA NA OMJER DEBLJINA INTIME I MEDIJE KAROTIDNIH I FEMORALNIH ARTERIJA

Zdrava prehrana jedan je od postulata prevencije kardiovaskularnih bolesti. Pri tome je iznimno važno imati nedvojbeni dokaz da smanjenje plazmatske razine kolesterola (neovisno o mehanizmu smanjenja, koji može uključivati i dijetetsku intervenciju) rezultira i kliničkom koristi^{166,167,168}.

Do sada objavljeni podaci podupiru tvrdnju da nema kvalitativne razlike između statinima i na drugačiji način (prehrana, sekvestranti žučnih kiselina, kirurška intervencija) uzrokovanog smanjenja vrijednosti kolesterola, kada uspoređujemo učinak tog smanjenja na infarkt miokarda ili smrt uzrokovanu kroničnom srčanom bolešću¹⁶⁹.

Uzevši u obzir takve dokaze, činjenica da unos 2 grama biljnih sterola/stanola na dan ima utjecaja na smanjenje plazmatskih vrijednosti kolesterola svakako ima svoje značenje.

Međutim, usprkos tome, EAS (European Atherosclerosis Society) Consensus Panel on Phytosterols naglasio je manjak dokaza i potrebu za randomiziranim podacima koji bi se odnosili specifično na utjecaj hrane (ili dodataka prehrani) koja sadrži biljne sterole/stanole na prevenciju kardiovaskularnih bolesti¹⁷⁰.

Velike „outcome“ studije utjecaja hrane ili dodataka prehrani koji sadrže biljne sterole/stanole u prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod osoba malog ili intermedijarnog rizika, teško su u praksi izvedive.

Ne čudi stoga što je i zaključak EAS koncenzus panela o fitosterolima, da prilikom preporuke pacijentima dodatnog unosa fitosterola (bilo funkcionalnom hranom ili dodacima prehrani) treba svakako uzeti u obzir evidentan manjak randomiziranih kliničkih ispitivanja koja bi potvrdila klinčku korist unosa biljnih sterola ili stanola¹⁶³.

Zbog prisutnosti rizičnih procesa i velikog broja čimbenika koji su patognomonični za razvoj KV bolesti, bolesnici s metaboličkim sindromom imaju povećani rizik razvoja ateroskleroze.

Uzevši u obzir činjenicu da je omjer debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija pokazatelj stupnja uznapređovalosti ateroskleroze, glavni predmet interesa ove disertacije bio je utvrditi utječe li dodatak fitosterola redovnoj terapiji hipolipemicima na promjenu omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija kod bolesnika s visokim rizikom razvoja ateroskleroze – u našem slučaju, bolesnika oboljelih od metaboličkog sindroma.

Rezultati ovog istraživanja **nisu potvrdili osnovnu hipotezu ove disertacije**; naime, nismo pronašli jasnu vezu između smanjenja omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija nakon jednogodišnjeg uzimanja fitosterola u naših ispitanika.

Međutim, treba svakako uzeti u obzir i ograničenja ovog istraživanja: relativno mali uzorak, ali i relativno kratko vremensko trajanje samog istraživanja.

S obzirom na kliničku sliku bolesnika s metaboličkim sindromom, ali i dugo prethodno uzimanje statinske terapije, ne iznenađuje da su rezultati našeg istraživanja slični onima dobivenim u ENHANCE studiji. Navedeno istraživanje proučavalo je utjecaj kombinirane terapije simvastatina i ezetimiba na promjene omjera debljine intime i medije karotidnih arterija u odnosu na iste promjene u bolesnika koji su dobivali samo simvastatin. Unatoč pozitivnoj promjeni lipidnih parametara koji su bili znatno izraženiji u odnosu na promjene koje smo i mi uočili u našem istraživanju (smanjenje LDL kolesterola za 55%, triglicerida za 30% te porast vrijednosti HDL kolesterola za 10%), spomenuta kombinirana terapija nije rezultirala signifikantnim promjenama omjera debljine intime i medije u odnosu na skupinu koja je dobivala samo simvastatin¹⁷¹. To se objašnjava činjenicom da su ti bolesnici već godinama ranije liječeni statinima pa je bilo teško relativno mali omjer debljina intime i medije još više smanjiti dodatnom terapijom.

Takvo objašnjenje vrijedi i za ovo istraživanje te je vjerojatno osnovi razlog neuspjeha potvrde osnovne hipoteze. Uz to, terapijsko razdoblje od godinu dana u ovome istraživanju vjerojatno je prekratko da bi se postigla značajnija klinička korist u bolesnika na redovnoj terapiji statinima, uzevši u obzir hipolipemijske i pleiotropne učinke statina.

Iako je ostalo još otvorenih pitanja (postoje li individualne razlike u „osjetljivosti“ na djelovanje fitosterola, utjecaj fitosterola na staničnu lipidnu homeostazu i stanice endotela, jasniji utjecaj na čimbenike koagulacije i fibrinogen, utjecaj na kliničke pokazatelje razvoja ateroskleroze kod zdravih ispitanika) koja bi mogla jasnije potkrijepiti značaj dodatka fitosterola ne samo terapiji bolesnika s dislipidemijom, već i prehrani zdravih osoba u funkciji mjere

primarne prevencije ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja, rezultati ove disertacije mali su doprinos boljem razumijevanju utjecaja istih na kliničke značajke osoba oboljelih od metaboličkog sindroma.

7. ZAKLJUČCI

Zbog sve boljeg razumijevanja važnosti rane prevencije u liječenju hiperkolesterolemije, sve dostupne mogućnosti od velikog su značenja. Između ostalog, one uključuju promjenu životnih navika, s posebnim osvrtom na prehrambene navike.

Upravo zato ne iznenađuje veliki interes koji su pobudili biljni steroli/stanoli, s obzirom na impresivan broj istraživanja koja su potvrdila njihov učinak (bez ili sa istovremenom statinskom terapijom) na smanjenje vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola u plazmi te smanjenje veličine aterosklerotskog plaka na životinjskim modelima.

Kako je potreba za istraživanjima koja bi ispitala i klinički utjecaj promjena spomenutih parametara velika, ova disertacija doprinos je boljem razumijevanju istoga.

Nalazi ove disertacije sljedeći su:

1. Promjene vrijednosti LDL kolesterola i triglicerida nakon uzimanja 2 g fitosterola u trajanju od godine dana u bolesnika s metaboličkim sindromom koji su uzimali i statine, nisu zadovoljile granicu signifikantnosti pri kojoj je p manji od 0,05.
2. Potvrđena je značajna promjena vrijednosti ukupnog kolesterola nakon dodatka fitosterola redovnoj terapiji statinima u istih bolesnika. Pri tome je uočeno smanjenje vrijednosti ukupnog kolesterola za dodatnih 2%.
3. Nije bilo značajnog utjecaja dodatka fitosterola redovnoj terapiji u bolesnika s metaboličkim sindromom na vrijednosti HDL kolesterola.

4. Nije pronađen statistički značajan utjecaj primjene 2 g fitosterola na druge laboratorijske pokazatelje: GUP, AST, ALT, GGT, HsCRP, fibrinogen, homocistein te proBNP.
5. Pri tome treba ipak uzeti u obzir porast vrijednosti fibrinogena prilikom dodatka fitosterola redovnoj terapiji bolesnika s metaboličkim sindromom ($p=0,054$), znajući za ulogu fibrinogena u patofiziologiji aterosklerotskog procesa.
6. Nismo pronašli statistički značajnu razliku omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija prilikom dodatka 2 g fitosterola redovnoj terapiji statinima u bolesnika s metaboličkim sindromom tijekom godine dana, čime nije potvrđena osnovna hipoteza ove disertacije.

8. KRATKI SADRŽAJ

Fitosteroli su prirodni sastojci biljaka, koje u organizam unosimo putem hrane, a njihov utjecaj na smanjenje koncentracije kolesterola u plazmi dobro je istražen. Do sada nije bilo istraživanja u kojima se procjenjivao utjecaj fitosterola na promjene omjera debljine intime i medije arterija, a vrlo malo je istraživanja u kojima se ispitivao njegov učinak kod bolesnika s metaboličkim sindromom.

Temelj ove Disertacije bilo je dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje na 82 bolesnika s metaboličkim sindromom, koji su uz redovnu terapiju hipolipemicima tijekom godine dana uzimali fitosterol (2 grama na dan) ili placebo. U tih bolesnika pratili smo omjer debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija, kao i uobičajene metaboličke pokazatelje (ukupni te LDL i HDL kolesterol, trigliceride, glukozu, CRP, fibrinogen, adiponektin, leptin). Naši rezultati pokazali su da nakon godine dana primjene fitosterola dolazi do smanjenja ukupnog kolesterola u bolesnika s metaboličkim sindromom za 2% ($p=0,023$). Nismo pronašli značajnije promjene drugih metaboličkih parametara, niti smo potvrdili osnovnu hipotezu rada – nije bilo promjene omjera debljina intime i medije karotidnih i femoralnih arterija. Potrebna su daljnja istraživanja duljeg trajanja, kako bi se detaljnije istražio klinički značaj primjene fitosterola, kako u zdravoj, tako i u populaciji velikog kardiovaskularnog rizika.

Ključne riječi:

Fitosterol, metabolički sindrom, debljina intima media arterija, kolesterol

9. SUMMARY

Phytosterol effects on carotid and femoral IMT and metabolic parameters in patients with metabolic syndrome

Josipa Mazalin Protulipac

2016.

Phytosterols are natural plant compounds, structurally related to cholesterol. In human body, they are solely of dietary origin; their positive effect on serum cholesterol level reduction is very well documented. However, so far there has been no research on phytosterol effect on arterial intima media thickness (IMT), and research on its effect on metabolic parameters in patients diagnosed with metabolic syndrome are rare.

This placebo controlled double blind study monitored a. carotis and a. femoralis IMT in 82 patients diagnosed with metabolic syndrome, which (in addition to their regular therapy) received phytosterol (2 g a day, for a period of one year), or placebo. In both study groups regular metabolic parameters (total, LDL/HDL cholesterol, triglycerides, glucose, CRP, fibrinogen, adiponectin, leptin) were also monitored.

We found that phytosterol lowered total cholesterol in phytosterol group by 2% ($p=0,023$), but there was no significant effect on other metabolic parameters. Also, we didn't observe any significant IMT changes.

Further studies are needed to better explain clinical benefits of phytosterol intake, both in healthy and MS population.

Keywords:

Phytosterol, metabolic syndrome, IMT (intima media thickness), cholesterol

10. POPIS LITERATURE

-
- ¹ Weingärtner O, Bohm M i Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2009; 30, 404-409.
- ² Akhisa, T, Kokke, W. Naturally occurring sterols and related compounds from plants. 1991. In Patterson, G. W.; Nes, W. D. *Physiology and Biochemistry of Sterols*. Champaign, IL: American Oil Chemists' Society. pp. 172–228.
- ³ Valsta LM, Lemström A, Ovaskainen ML, et al. Estimation of plant sterol and cholesterol intake in Finland: quality of new values and their effect on intake. *Br J Nutr* 2004;92:671-8.
- ⁴ Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):346-60.
- ⁵ Ostlund R Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002;22, 533–549.
- ⁶ Klingberg S, Andersson H, Mulligan A, et al. Food sources of plant sterols in the EPIC Norfolk population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:695-703.
- ⁷ Vuoristo M, Miettinen TA. Absorption, metabolism and serum concentrations of cholesterol in vegetarians: effects of cholesterol feeding. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1325-31.
- ⁸ Moreau R, Whitaker B, Hicks K. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002;41:457-500.
- ⁹ Pironen V, Lampi AM. Occurrence and levels of phytosterols in foods. U: Dutta PC. *Phytosterols as functional food components and nutraceuticals*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004. pp.1-32

-
- ¹⁰ Clifton P. Lowering cholesterol – a review on the role of plant sterols. *Aust Fam Physician*. 2009 Apr;38(4):218-21. Review.
- ¹¹ Hartmann MA. Plant sterols and the membrane environment. *Trends Plants Sci* 3: 170-175.
- ¹² VonBergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: Recent insights. *Am J Cardiol* 2005; 96 (suppl),10D-14D.
- ¹³ Ostlund Jr RE, McGill JB, Zeng C-M, et al. Gastro-intestinal absorption and plasma kinetics of soy Δ^5 -phytosterols and phytosterols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E911-6.
- ¹⁴ Hamada T, Goto H, Yamahira T, Sugawara T, Imaizumi K, Ikeda I. Solubility in and affinity for the bile salt micelle of plant sterols are important determinants of their intestinal absorption in rats. *Lipids* 2006;41:551-556.
- ¹⁵ Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E. Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Ed.; Scriver CR, Beaudet AL, Eds; McGraw Hill: New York, NY, USA, 2001; pp 2961-2988.
- ¹⁶ Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytosterols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients* 2015;7,7965-7977.
- ¹⁷ Lu K, Lee MH, Patel SB. Dietary cholesterol absorption; more than just bile. *Trends Endocri Metab* 2001;12:314-320.
- ¹⁸ Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771-1775.
- ¹⁹ Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, von Bergmann K, Lütjohann D, et al. Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *PNAS* 2002;99:16237-16242.

-
- ²⁰ Igel M, Giesa U, Lütjohann D, Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J Lipid Res* 2003;44:533-538.
- ²¹ Ikeda I. Factors affecting Intestinal Absorption of Cholesterol and Plant Sterols and Stanols. *J Oleo Sci* 2015;64(1):9-18.
- ²² Armstrong MJ, Carey MC. Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile salt micelle. *J Lipid Res* 1987;28,1144-1155.
- ²³ Nissinen M, Gylling H., Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282,G1009-G1015.
- ²⁴ Patel MD, Thompson PD. Phytosterols and vascular disease. *Atherosclerosis* 2006;186:12-19.
- ²⁵ Fransen HP, de Jong N, Wolfs M, et al. Customary use of plant sterol and plant stanol enriched margarine is associated with changes in serum plant sterol and stanol concentrations in humans. *J Nutr* 2007;137:1301-6.
- ²⁶ Andersson SW, Skinner J, Ellegard L, et al. Intake of plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: a cross sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1378-85.
- ²⁷ Klingberg S, Ellegard L, Johansson I, et al. Inverse relation between naturally occurring dietary plant sterols and serum cholesterol in northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2008;87:993-1002.
- ²⁸ Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271-84.
- ²⁹ Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous range:

Results of a meta-analysis of randomised, placebo controlled trials.
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2011;85:9-28.

³⁰ Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. The effects of plant sterols on hypercholesterolemia. *Lijec Vjesn.* 2007 Aug-Sep;129(8-9):276-81.

³¹ Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320:861-4.

³² Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.

³³ Demonty I, Ras RT, Trautwein EA. Comment on: "A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo controlled trials" by Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9-28. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:7-8.

³⁴ Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:843-8.

³⁵ Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr* 2013;52:153-60.

³⁶ Plat J, Mensink RP. Plant sterol esters lower serum triacylglycerol concentrations via a reduced hepatic VLDL-1 production. *Lipids* 2009;44:1149-53.

³⁷ Mayne J, Dewpura T, Raymond A, et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis* 2008;7:22.

-
- ³⁸ Plat J, Beugels I, Gijbels MJ, de Winther MP, Mensink RP. Plant sterol or stanol esters retard lesion formation in LDL receptor-deficient mice independent of changes in serum plant sterols. *J Lipid Res* 2006;47:2762-71.
- ³⁹ Weingärtner O, Ulrich C, Lutjohann D, et al. Differential effects on inhibition of cholesterol absorption by plant stanol and plant sterol esters in apoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res* 2011;90:484-92.
- ⁴⁰ Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen RA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: women and dietary sitostanol. *Circulation* 1997;96:4226-31.
- ⁴¹ Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses. *Cell* 2012;151:138-152.
- ⁴² Kurano M, Iso ON, Hara M, et al. Plant sterols increased IL-6 and TNF- α secretion from macrophages, but to a lesser extent than cholesterol. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:373-83.
- ⁴³ Brüll F, Mensink RP, van den Hurk K, Duijvestijn A, Plat J. TLR2 activation is essential to induce a Th1 shift in human peripheral blood mononuclear cells by plant stanols and plant sterols. *J Biol Chem* 2010;285:2951-8.
- ⁴⁴ Vivancos M, Moreno JJ. Beta-sitosterol modulates antioxidant enzyme response in RAW 264.7 macrophages. *Free Radic Biol Med* 2005;39:91-7.
- ⁴⁵ Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, Trip MD, Kastelein JJ. Plant stanols do not restore endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr* 2006;148:495-500.
- ⁴⁶ Raitakari OT, Salo P, Gylling H, Miettinen TA. Plant stanol ester consumption and arterial elasticity and endothelial function. *Br J Nutr* 2008;100:603-8.

-
- ⁴⁷ Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, et al. Endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effects on plant stanol and sterol esters. *Atherosclerosis* 2006;188:425-32.
- ⁴⁸ De Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:343-51.
- ⁴⁹ Raitakari OT, Salo P, Ahotupa M. Carotid artery compliance in users of plant stanol ester margarine. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:218-24.
- ⁵⁰ Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TTJM. Effects of long term plant sterol and –stanol consumption on the retinal vasculature: a randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis* 2011;214:225-30.
- ⁵¹ Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:13-21.
- ⁵² Windler E, Zyriax BC, Kuipers F, Linseisen J, Boeing H. Association of plasma phytosterol concentrations with incident coronary heart disease Data from the CORA study, a case-control study of coronary artery disease in women. *Atherosclerosis* 2009;203:284-90.
- ⁵³ Escuriol V, Cofan M, Moreno-Iribas C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res* 2010;51:618-24.
- ⁵⁴ Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:444-51.

-
- ⁵⁵ Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001;156:329-37.
- ⁵⁶ Castro Cabezas M, de Vries JH, Van Oostrom AJ, Iestra J, van Staveren WA. Effects of a stanol-enriched diet on plasma cholesterol and triglycerids in patients treated with statins. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1564-9.
- ⁵⁷ O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR. Comparison of efficacy of plant stanol ester and sterol ester: short-term and long-term studies. *Am J Cardiol* 2005;96:29D-36D.
- ⁵⁸ Lin X, Racette SB, Lefevre M, et al. Combined effects of ezetimibe and phytosterols on cholesterol metabolism: a randomised, controlled feeding study in humans. *Circulation* 2011;124:596-601.
- ⁵⁹ Nigon F, Serfaty-Lacrosniere C, Beucler I, et al. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:634-40.
- ⁶⁰ <https://globenewswire.com/news-release/2015/01/27/700276/10117198/en/Global-Nutrition-and-Supplements-Market-History-Industry-Growth-and-Future-Trends-by-PMR.html> (2.4.2016.)
- ⁶¹ <https://zdravlje.gov.hr/djelokrug-1297/sanitarna-inspekcija/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/sto-su-dodaci-prehrani/2203> (2.4.2016.)
- ⁶² Izvor podataka: IMS Pharmis. Podaci kod autora Disertacije.
- ⁶³ Peterson DW. Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78:143-147.
- ⁶⁴ Pollak OJ, Kritchevsky D., eds. *Sitosterol Monographs Atherosclerosis*. Vol 10. Basel:Karger, 1981.

⁶⁵ Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:334-343.

⁶⁶ Salo P, Wester I. Low-fat formulations of plant stanols and sterols. *Am J Cardiol* 2005;96:51D-54D.

⁶⁷ Zakon o prehrabnem i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima, NN 39/13; Pravilnik o prehrabnem i zdravstvenim tvrdnjama, NN 84/2010.

⁶⁸ (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to plant sterols and plant stanols and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 549, 550, 567, 713, 1234, 1235, 1466, 1634, 1984, 2909, 3140), and maintenance of normal prostate size and normal urination (ID 714, 1467, 1635) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal* 2010;8(10):1813. [22 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1813. www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm (25.3.2016.)

⁶⁹ <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm064919.htm> (25.3.2016.)

⁷⁰ Electronic code of federal regulations; 21 CFR 101.83 http://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=1&SID=4bf49f997b04dcacdfbd637db9aa5839&ty=HTML&h=L&mc=true&n=pt21.2.101&r=PART#se21.2.101_183 (25.3.2016.)

⁷¹ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012;33:1635–1701.

⁷² Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of

dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

⁷³ Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.

⁷⁴ Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, et al. 2013 **ACC/AHA** guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.

⁷⁵ <http://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Stanol-enriched-foods-position-statement.pdf> (26.3.2016.)

⁷⁶ Willems JI, Blommaert MAE, Trautwein EA. Results from a post-launch monitoring survey on consumer purchases of foods with added phytosterols in five European countries. *Food Chem Toxicol* 2013;62:48-52.

⁷⁷ Tuomilehto J, Tikkanen MJ, Högström P, et al. Safety assessment of common foods enriched with natural nonesterified plant sterols. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:684-91.

⁷⁸ Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An ineffective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75:79-86.

⁷⁹ Kuhlmann K, Lindtner O, Bauch A, Ritter G, Woerner B, Niemann B. Simulation of prospective phytosterol intake in Germany by novel functional foods. *Br J Nutr* 2005;93:377-385.

⁸⁰ Sudhop T, von Bergmann K. Sitosterolemia – a rare disease. Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 2004;93:921-928.

-
- ⁸¹ Weingärtner O, Lütjohann D, Ji S, Weisshoff N, List F, et al. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1553-1561.
- ⁸² Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, Streicher P, Illig E, et al. Relationship of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991;40:842-848.
- ⁸³ Rajaratnam RA, Gylling H, Miettinen TA. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1185-1191.
- ⁸⁴ Sutherland WHF, Williams MJA, Nye ER. Association of plasma noncholesterol sterol levels with severity of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998;8:386-391.
- ⁸⁵ Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51:1519-1521.
- ⁸⁶ A report from the data collection and exposure unit in response to a request from the European Commission. Consumption of food and beverages with added plant sterols in the European Union. *The EFSA Journal* 2008;133:1-21.
- ⁸⁷ DeStefani E, Boffetta P, Ronco AL, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;37:140-4.
- ⁸⁸ Woyengo TA, Ramprasath VR, Jones PJ. Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:813-20.
- ⁸⁹ Grundy SM, Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 28, no. 4, pp. 629–636, 2008.

⁹⁰ Grundy SM, “Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 2, pp. 399–404, 2007.

⁹¹ Kylin E. Studies of the hypertension hyperglycemia hyperuricemia syndrome. *Zentralbl Innere Med.* 1923;44:105–27.

⁹² Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.

⁹³ Alberti K.G., Zimmet P.Z., Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of aWHO consultation, *DiabeticMedicine*, vol. 15, no. 7,pp. 539–553, 1998.

⁹⁴ Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.

⁹⁵ Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421.

⁹⁶ Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237–52.

⁹⁷ http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (18.6.2016.)

⁹⁸ Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association

and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289–304.

⁹⁹Alberti 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;120:1640–5.

¹⁰⁰ http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (21.6.2016.)

¹⁰¹ 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.

¹⁰² 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.

¹⁰³Parikh RM, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Index of central obesity – A novel parameter. *Med Hypotheses*. 2007;68:1272–5.

¹⁰⁴ 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.

¹⁰⁵ Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 37, no. 3, pp. 753–768, 2008.

¹⁰⁶ Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, vol. 46, no. 11, pp. 2347–2355, 2005.

¹⁰⁷ Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.

¹⁰⁸ Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeve HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 2006.**49** (6): 1292–302.

¹⁰⁹ Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2003. **148** (3): 293–300.

¹¹⁰ 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.

¹¹¹ Kuo SM, Halpern MM. Lack of association between body mass index and plasma adiponectin levels in healthy adults. *Int J Obes (Lond)* 2011, **35** (12): 1487–94.

¹¹² Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2009, **41** (1): 20–4.

¹¹³ Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev.* 1998; **56**(2 Pt 2): s38-46; discussion s54-75.

¹¹⁴ Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med.* 2012; **33**(1): 35-45.

¹¹⁵ Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996, **334** (5): 292–5.

¹¹⁶ Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2005. **288** (5): H2031–41.

¹¹⁷ Guldiken S, Demir M, Arikan E et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thrombosis Research*, 2007, vol. 119, no. 1, pp. 79–84.

¹¹⁸ Deepa R, Velmurugan K, Arvind K et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*, 2006; vol. 55, no. 9, pp. 1232–1238.

¹¹⁹ Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009;48:275–297.

¹²⁰ Santomauro ATMG, Boden G, Silva M, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1999;48:1836–1841.

¹²¹ Bastard J, Jardel C, Delattre J, Hainque B, et al. Evidence for a Link Between Adipose Tissue Interleukin-6 Content and Serum C-Reactive Protein Concentrations in Obese Subjects" *Circulation*. 1999; **99** (16): 2219–2222.

¹²² Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 1999 Feb;10(1):19-29.

¹²³ Metabolic syndrome - driving the CVD epidemic. International Diabetes Federation. (30.06.2016. www.idf.org).

¹²⁴ Samaras K, McElduff A, Twigg SM, et al. Insulin levels in insulin resistance: phantom of the metabolic opera? *Med J Aust* 2006;185:159-61.

-
- ¹²⁵ Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1817–1822.
- ¹²⁶ Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) Hypertension. 1997;30:1144–1149.
- ¹²⁷ Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-366.
- ¹²⁸ McGill HC Jr., McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation*. 2008;117:1216–1227.
- ¹²⁹ D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
- ¹³⁰ Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
- ¹³¹ de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, Kastelein JJP. Measurement of carotid intima–media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008; **5** (5): 280–288.
- ¹³² Pignoli P. Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement. 1984; *Atherosclerosis Reviews* **12**: 177–184.

¹³³ Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399-406.

¹³⁴ Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67.

¹³⁵ Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2053-62.

¹³⁶ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1011-53.

¹³⁷ Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010 Dec 21;122(25):2748-64.

¹³⁸ Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis*. 2011;214(1):43-46.

¹³⁹ Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467

¹⁴⁰ Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803.

¹⁴¹ Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient: part III, executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006;98(2A):2H-15H.

¹⁴² Michiel L. Bots, Karlijn A. Groenewegen, Todd J. Anderson, Annie R. Britton, Jacqueline M. Dekker, Gunnar Engström et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements Do Not Improve Cardiovascular Risk Prediction in Individuals With Elevated Blood Pressure. The USE-IMT Collaboration. *Hypertension*. 2014 Jun; 63(6): 1173–1181.

¹⁴³ Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomya D, Nakamura S. Carotid atherosclerosis in normal-weight metabolic syndrome. *Intern Med* 2007; 46:1771-1777.

¹⁴⁴ M. Aydin, S. Bulur, R. Alemdar, S. Yalçın, Y. Türker, C. Basar et al. The impact of metabolic syndrome on carotid intima media thickness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (17): 2295-2301.

¹⁴⁵ Giannoukas AD, Antoniou GA, Saleptsis V, Baros C, Griffin M, Nicolaidis AN. Common femoral artery intima-media thickness as marker for cardiovascular disease in asymptomatic adults. *Vasa*. 2009 May;38(2):147-54.

-
- ¹⁴⁶ Kirhmajer MV¹, Banfic L, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J, Miovski Z. Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease. *Angiology*. 2011 Feb;62(2):134-9.
- ¹⁴⁷ Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Salemi M et al. Femoral Artery Ultrasound Examination: A New Role in Predicting Cardiovascular Risk. *Angiology*. 2016 May 27. pii: 0003319716651777. [Epub ahead of print]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27235457> (25.6.2016.)
- ¹⁴⁸ Mendis S, Puska P, Norrving B. *World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control (PDF). World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. 2011; pp. 3–18. ISBN 978-92-4-156437-3.*
- ¹⁴⁹ WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (06.07.2016.)
- ¹⁵⁰ *GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators*. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *Lancet* 385 (9963): 117–71.
- ¹⁵¹ Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi, M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. 2014. *Circulation* 129 (14): 1483–92.
- ¹⁵² Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
- ¹⁵³ International Diabetes Federation. https://www.idf.org/webdata/docs/Diabetes_meta_syndrome.pdf (06.07.2016.)

¹⁵⁴ Pašalić D, Dodig S, Čorović N, Pizent A, Jurasović J, Pavlović M. High prevalence of metabolic syndrome in an elderly Croatian population – a multicentric study. *Public Health Nutrition*: 2010 14(9), 1650–1657.

¹⁵⁵ Janiszewski PM, Janssen J, Ross R. Does Waist Circumference Predict Diabetes and Cardiovascular Disease Beyond Commonly Evaluated Cardiometabolic Risk Factors? *Diabetes Care* 2007 Dec; 30(12): 3105-3109.

¹⁵⁶ Parikh RM, Joshi SR, Pandia K. Index of central obesity is better than waist circumference in defining metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Dec;7(6):525-7.

¹⁵⁷ McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing Heart Disease in the 21st Century. *Circulation* 2008, 117 (9): 1216–1227.

¹⁵⁸ World Heart Federation. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/> (06.07.2016.)

¹⁵⁹ Huang JH, Li RH, Huang SL, Sia HK, Chen YL, Tang FC. Lifestyle Factors and Metabolic Syndrome among Workers: The Role of Interactions between Smoking and Alcohol to Nutrition and Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Dec 16;12(12):15967-78.

¹⁶⁰ Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J. The analysis of tobacco consumption in Croatia--are we successfully facing the epidemic? *Cent Eur J Public Health*. 2012 Mar;20(1):5-10.

¹⁶¹ Prugger C, Wellmann J, Heidrich J et al. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Sep;22(9):1212-9.

¹⁶² Hernández-Mijares A, Bañuls C, Jover A, Solá E, Bellod L, Martínez-Triguero ML, Lagarda MJ et al. Low intestinal cholesterol absorption is associated with a reduced efficacy of phytosterol esters as hypolipemic agents in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2011 Oct;30(5):604-9.

¹⁶³ Hautaniemi EJ, Tikkakoski AJ, Tahvanainen A, Nordhausen K, Kähönen M, Mattsson T, Luhtala S et al. Effect of fermented milk product containing lactotripeptides and plant sterol esters on haemodynamics in subjects with the metabolic syndrome--a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2015 Aug 14;114(3):376-86.

¹⁶⁴ Sialvera TE, Pounis GD, Koutelidakis AE, Richter DJ, Yfanti G, Kapsokefalou M, Goumas G et al. Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Oct;22(10):843-8.

¹⁶⁵ Kozłowska-Wojciechowska M, Jastrzebska M, Naruszewicz M, Folyńska A. Impact of margarine enriched with plant sterols on blood lipids, platelet function, and fibrinogen level in young men. *Metabolism.* 2003 Nov;52(11):1373-8.

¹⁶⁶ Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

¹⁶⁷ Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.

¹⁶⁸ Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:370-6.

¹⁶⁹ Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62.

¹⁷⁰ Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):346-60.

¹⁷¹ Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J*. 2005 Feb;149(2):234-9.

11. ŽIVOTOPIS

Josipa Mazalin Protulipac rođena je u Šibeniku 1974. godine. Pohađala je osnovnu školu Jarun te XVI. gimnaziju u Zagrebu. Upisala je studij medicine u Zagrebu 1993. godine, te je diplomirala u lipnju 1999. godine. Pripravnički staž obavila je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb, a državni ispit položila u listopadu 2000. godine.

Ima dugogodišnje iskustvo u radu s dodacima prehrani, bezreceptnim i receptnim lijekovima, a radila je kao Voditeljica medicinske službe u Fidifarmu d.o.o., voditeljica medicinskog marketinga u tvrtci Schering Plough te Direktorica marketinga i razvoja u tvrtci Fidifarm d.o.o. Trenutno radi kao Direktorica programa dijetetike i lijekova u istoj tvrtci. Sudjelovala je na brojnim domaćim i inozemnim stručnim kongresima te je kao autorica i koautorica objavljivala znanstvene članke koji su indeksirani u *Current Contents-u* iz područja osteoporoze i prevencije kardiovaskularnih bolesti.

U razdoblju od 2002.-2009. godine bila je članica uredničkog odbora Liječničkih novina te je dobitnica priznanja za doprinos radu Hrvatske liječničke komore 2002. i 2015. godine. Izvrsno govori engleski, njemački i ruski jezik.