

# Metabolički sindrom i kardiovaskularni rizik

---

Klanjčić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:854762>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Klanjčić**

**Metabolički sindrom i kardiovaskularni  
rizik**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Klanjčić**

**Metabolički sindrom i kardiovaskularni  
rizik**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinike Vuk Vrhovac Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom prof. dr. sc. Lea Smirčić-Duvnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor: prof. dr. sc. Lea Smirčić-Duvnjak

## SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1. DEFINICIJA .....	1
1.1 Dijagnostički kriteriji .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA .....	4
3. PATOFIZIOLOGIJA .....	6
3.1 Visceralni tip pretilosti .....	6
3.2 Inzulinska rezistencija .....	8
3.3 Dislipidemija .....	10
3.4 Hipertenzija .....	10
3.5 Endotelna disfunkcija .....	11
3.6 Hiperkoagulabilno stanje .....	12
4. KARDIOVASKULARNI RIZIK .....	14
5. ZAKLJUČAK .....	17
6. ZAHVALA .....	18
7. LITERATURA .....	19
8. ŽIVOTOPIS .....	24

## SAŽETAK

Relativno je visoka prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu. Približno oko jedna četvrtina do jedna petina stanovništva ima metabolički sindrom ovisno o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, ali i definiciji metaboličkog sindroma koja se koristi.

Metabolički sindrom je kombinacija rizičnih čimbenika koja uključuje povećan opseg struka, hiperglikemiju, hipertenziju, hipertrigliceridemiju i snižen HDL kolesterol. Ova kombinacija rizičnih čimbenika nije slučajna već postoji obrazac njihovog zajedničkog javljanja što upućuje na zajednički patofiziološki mehanizam.

Najveću ulogu u razvoju metaboličkog sindroma imaju visceralni tip pretilosti i inzulinska rezistencija koji dovode do dislipidemije, hipertenzije, endotelne disfunkcije, poremećaja regulacije glukoze i hiperkoagulabilnog stanja. U konačnici doprinose ubrzanju ateroskleroze i razvoju kardiovaskularnih bolesti.

Metabolički sindrom 2 puta povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti koje su glavni uzrok smrtnosti u svijetu. Iz tog razloga ulazi u europske i svjetske smjernice za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti te ima bitnu ulogu u prepoznavanju rizičnih pojedinaca s ciljem što ranijeg liječenja metaboličkih poremećaja i prevencije kardiovaskularnih bolesti.

**Ključne riječi: metabolički sindrom, visceralni tip pretilosti, inzulinska rezistencija, kardiovaskularni rizik.**

## **SUMMARY**

The prevalence of the metabolic syndrome is relatively high across the globe. Approximately one-fourth to one-fifth of the population has metabolic syndrome, depending on age, gender, ethnicity, and defining criteria.

Metabolic syndrome is a combination of risk factors which includes increased waist circumference, hyperglycemia, hypertension, hypertriglyceridemia and decreased HDL cholesterol. This combination of risk factors is not accidental. There is a pattern of common occurrence of these factors suggesting a common pathophysiological mechanism.

The greatest role in the development of metabolic syndrome have visceral obesity and insulin resistance. They lead to dyslipidemia, hypertension, endothelial dysfunction, impaired glucose regulation and hypercoagulable state. Finally, they accelerate the development of atherosclerosis and cardiovascular disease.

Metabolic syndrome is associated with 2-fold increased risk for cardiovascular diseases that are the main cause of death in the world. For this reason, it is listed in the European and global guidelines for assessing the risk of cardiovascular disease and plays an important role in identifying high-risk individuals with the goal of early treatment of metabolic disorders and cardiovascular disease prevention.

**Key words: metabolic syndrome, visceral obesity, insulin resistance, cardiovascular risk.**

# 1. DEFINICIJA

Metabolički sindrom je skupina rizičnih čimbenika koja 2 puta povećava rizik za kardiovaskularne bolesti i 5 puta za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (1). Rizični čimbenici koji ga čine su: centralni tip pretilosti, hipertrigliceridemija, snižen HDL kolesterol, hiperglikemija i hipertenzija. Bitno je naglasiti da ovaj sindrom nije sam po sebi bolest, već stanje koje povećava rizik da se razviju određene bolesti. Osim kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2, ovaj sindrom se povezuje s razvojem malignih bolesti, sindromom policističnih jajnika, žučnim kamencima, opstruktivnom apneom u snu, astmom, nealkoholnom bolesti jetre. Rijeđe korišteni nazivi za metabolički sindrom su: sindrom 'x', sindrom inzulinske rezistencije, Reavensov sindrom, kardiometabolički sindrom, dismetabolički sindrom i smrtonosni kvartet (2). Od 1998. godine kada je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) prvi puta definirala ovaj sindrom, razvile su se brojne druge definicije i kriteriji. Značajne su definicije IDF (International Diabetes federation) iz 2005., definicija NCEP ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III ) iz 2005. i konsenzus definicija, koja uključuje IDF i NCEP ATP III definiciju, iz 2009.

## 1.1 Dijagnostički kriteriji

WHO kriteriji kao obavezan kriterij navodi šećernu bolest, smanjenu toleranciju glukoze ili hiperinzulinemiju plus minimalno 2 od sljedećih kriterija (3):

1. Krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
2. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
3. HDL kolesterol  $< 35$ mg/dL (0.9 mmol/L) za muškarce ili  $< 39$  mg/dL (1.0 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
4. Omjer struka i bokova  $> 0.9$  za muškarce i  $> 0.85$  za žene ili BMI  $> 30$ kg/m<sup>2</sup>
5. Mikroalbuminurija ( $\geq 20$ mcg/min) ili omjer albumini/kreatinin  $\geq 30$ mg/g



IDF kriteriji uključju opseg struka kao obavezan kriteriji čija se granična vrijednost mijenja ovisno o etničkoj pripadnosti (4):

Opseg struka  $\geq 94$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm za žene (Europidi)

$\geq 90$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm za žene (Azijsko stanovništvo, osim Japanaca)

$\geq 85$  cm za muškarce ili  $\geq 90$  cm za žene (Japanci)

Uz opseg struka potrebna su još barem 2 kriterija:

1. Guk natašte  $\geq 100$  mg/dL ( 5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL

Prema revidiranoj definiciji NCEP ATP III iz 2005. godine potrebno je zadovoljiti barem 3 od 5 kriterija za postavljanje dijagnoze (5):

1. Guk natašte  $\geq 100$  mg/dL ( 5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
5. Opseg struka  $\geq 102$  cm za muškarce ili  $\geq 88$  cm za žene  
Osobe azijskog porijekla:  $\geq 90$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm (32 in) za žene

Konsenzus definicija (ujedinjenje IDF i NCEP ATP III definicije) iz 2009. definira metabolički sindrom s minimalno 3 od bilo koja 5 kriterija (1):

1. Guk natašte  $\geq 100$  mg/dL ( 5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju

3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
5. Povećani opseg struka prema definiciji specifičnoj za populaciju i državu\*

\*Za osobe koje nisu europskog porijekla preporučene su granične vrijednosti iz IDF kriterija, a za osobe europskog porijekla, osim iz IDF kriterija, mogu se koristiti i vrijednosti opsega struka iz NCEP ATP III kriterija.

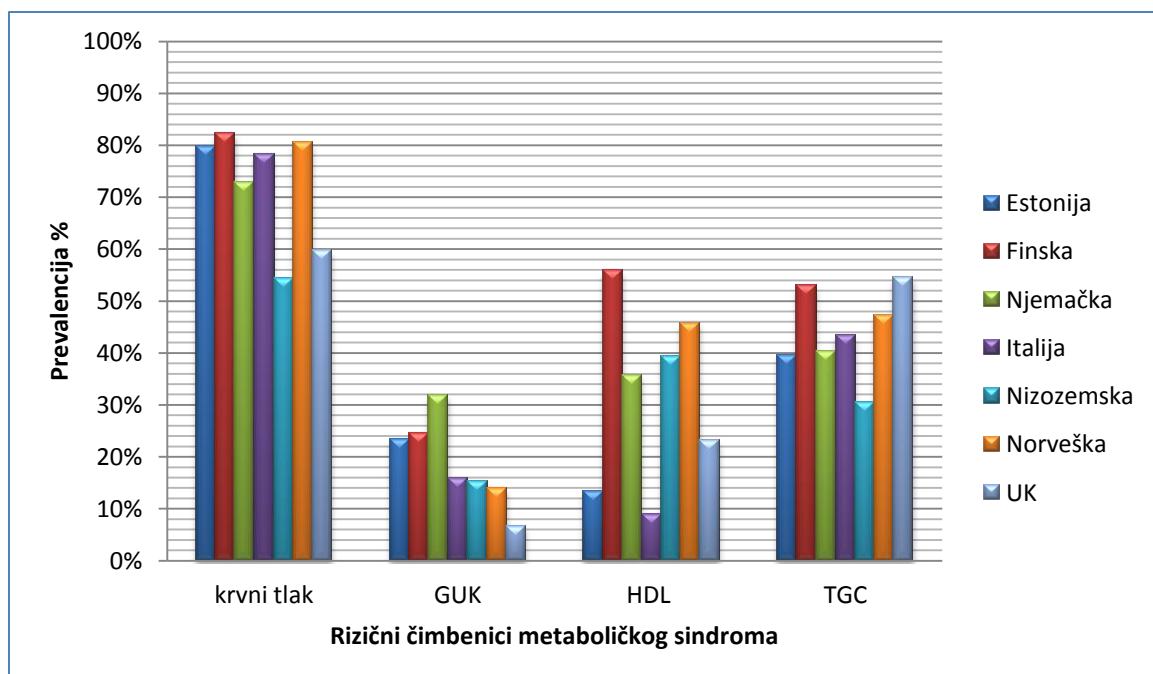
**Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom**

	Konsenzus definicija, 2009 (IDF i NCEP ATP III)	NCEP APTIII, 2005. $\geq 3$ kriterija	IDF, 2005. opseg struka plus $\geq 2$ kriterija	WHO, 1998. 1.kriterij plus $\geq 2$ kriterija
GUK natašte	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	šećerna bolest intolerancija glukoze hiperinzulinemija
krvni tlak	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg
trigliceridi	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)
HDL kolesterol	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 35$ mg/dL (0.9 mmol/L) M $< 39$ mg/dL (1.0 mmol/L) Ž
opseg struka	Iznad granice određene definicijama specifičnim za populaciju i državu	$\geq 102$ cm M $\geq 88$ cm Ž	$\geq 94$ cm M $\geq 80$ cm Ž (mijenja se ovisno o etničkoj pripadnosti)	Omjer struka i bokova $> 0.9$ M i $> 0.85$ Ž ili BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>
mikroalbu minurija	-	-	-	$\geq 20$ mcg/min

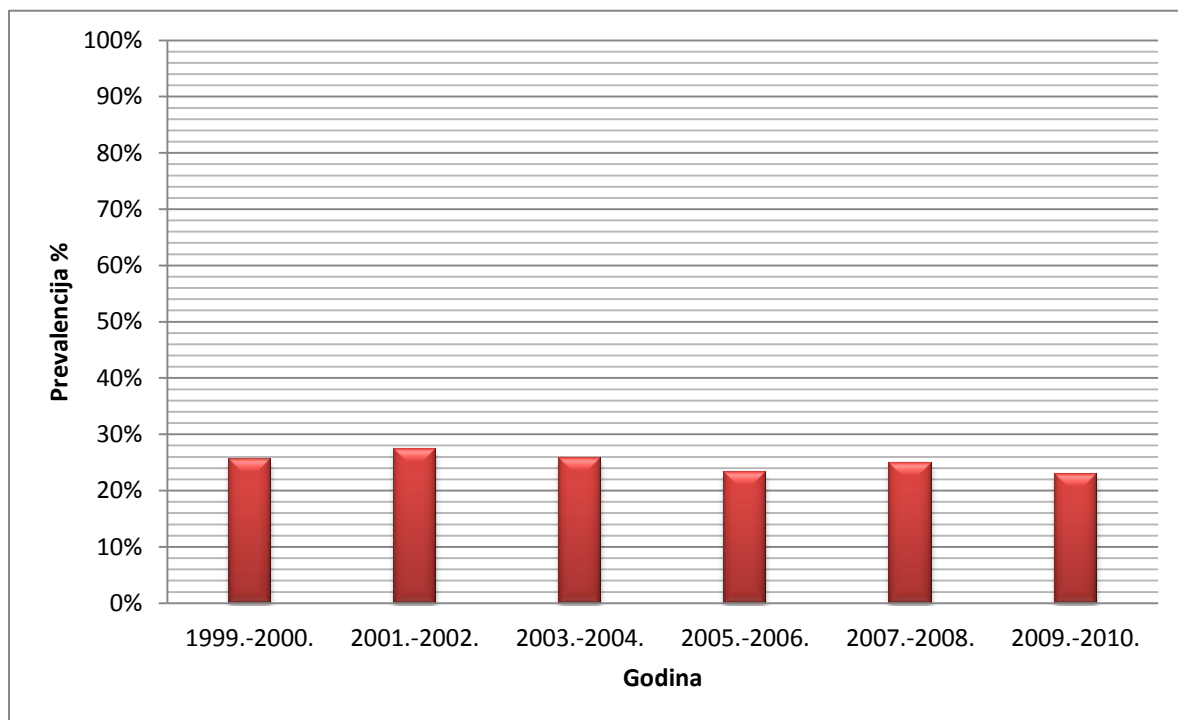
## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Relativno je visoka prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu. Približno oko jedna četvrtina do jedna petina stanovništva ima metabolički sindrom, ovisno o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti, ali i definiciji metaboličkog sindroma koja se koristi (2). U Europi se prevalencija metaboličkog sindroma među pretilim ženama procjenjuje od 24% do 65%, a među muškarcima od 43% do 78%, ovisno o studiji. Povišeni krvni tlak se pojavljuje kao najčešći kriterij uz pretilost. 60-85% pretilih je imalo povišeni krvni tlak(6). U Americi se prema posljednjem istraživanju zabilježio pad prevalencije metaboličkog sindroma. Od 1999. i 2000. do 2000. i 2010., dobno usklađena prevalencija metaboličkog sindroma je pala s 25.5 % na 22.9 %. U tom periodu je pala prevalencija hipertrigliceridemije (33.5% na 24.3%), a isto tako i prevalencija povišenog krvnog tlak (32.3%-24.0%) Međutim, prevalencija hiperglikemije (12.9% na 19.9%) i opsega struka se povećala (45.4% na 56.1%) (7).

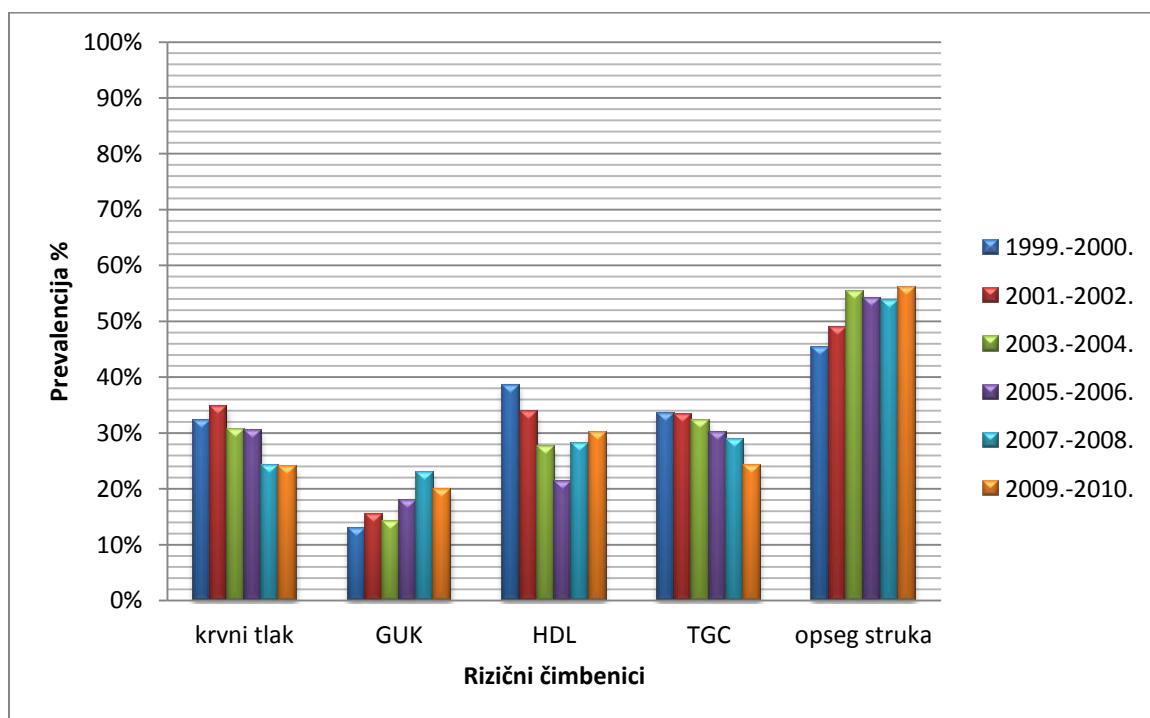
**Tablica 2.** Prevalencija pojedinih rizičnih čimbenika metaboličkog sindroma među pretilima (BMI >30kg/m<sup>2</sup>) u Europi (podaci uzeti iz van Vliet-Ostaptchouk i sur, 2014.)



**Tablica 3.** Prevalencija metaboličkog sindroma u SAD-u u razdoblju 1999.-2010. (podaci uzeti iz Hiram Beltrán-Sánchez i sur, 2013.)



**Tablica 4.** Prevalencija rizičnih čimbenika u metaboličkom sindromu u SAD-u (podaci uzeti iz Hiram Beltrán-Sánchez i sur, 2013.)



### 3. PATOFIZIOLOGIJA

Sastavnice metaboličkog sindroma su hipertenzija, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, snižen HDL (high-density lipoprotein) kolesterol i povećan opseg struka. Ne postoji dokazan jedan zajednički uzrok svih tih rizičnih čimbenika koji povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti i šećernu bolest tipa 2. Međutim, kao ključni poremećaji smatraju se inzulinska rezistencija i visceralni tip pretilosti. Oni su međusobno isprepleteni i teško je reći koji je uzročno-posljedično prvi i glavni. Prvo se najviše pažnje pridavalo inzulinskoj rezistenciji. Ona se prva spominjala kao uzrok metaboličkog sindroma samo pod drugim imenom. Naime, 1988. godine je dr. Reaven predložio inzulinsku rezistenciju kao temelj 'sindroma x'. On je povezo inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, dislipidemiju i hipertenziju s razvojem kardiovaskularnih bolesti (8). Kasnije se uočila povezanost pretilosti i inzulinske rezistencije kao 'pretilošću inducirana inzulinska rezistencija'. Veliki naglasak je stavljen na stanje kronične upale niskog stupnja vezane za visceralno masno tkivo koje se smatra endokrinim organom. Osim inzulinske rezistencije i visceralnog tipa pretilosti, veliku ulogu imaju i endotelna disfunkcija i hiperkoagulabilno stanje (9).

#### 3.1 Visceralni tip pretilosti

Pretilost se tradicionalno definira kao povećanje ukupne tjelesne mase. Za metaboličke poremećaje vezane uz pretilost nije toliko važna ukupna tjelesna masa već abdominalno masno tkivo čiji je pokazatelj opseg struka. Abdominalno masno tkivo sastoji se od visceralnog (VAT-visceral adipose tissue) i potkožnog masnog tkiva (SAT-subcutaneous adipose tissue). Ove dvije vrste masnog tkiva se razlikuju u građi i funkciji. Potkožno masno tkivo, karakterizirano malim inzulin-osjetljivim adipocitima, je prvenstveno skladište masti gdje u stanju pozitivne energetske balance dolazi do adipogeneze i hipertrofije adipocita te do disfunkcije potkožnog masnog tkiva koje djeluje dalje na redistribuciju slobodnih masnih kiselina u visceralno masno tkivo. Visceralno masno tkivo je ono koje se prvenstveno smatra odgovornim za metaboličke učinke vezane za pretilost. Građeno je od velikih inzulin-rezistentnih adipocita s dobro vaskulariziranom stromom prožetom upalnim stanicama. Povećanje lipolize u inzulin rezistentnim adipocitima vodi do povećane

sinteze VLDL (very-low-density lipoprotein) i LDL (low-density lipoprotein) čestica u jetri dovodeći do dislipidemije (8,10).

Studija Neeland i sur. je pokazala značajnu povezanost visceralnog masnog tkiva i inzulinske rezistencije, razine adiponektina i dislipidemije koja uključuje porast broja LDI i VLDL čestica, smanjenje veličine LDL i HDL čestica, a porast VLDL čestica, porast triglicerida i smanjenje HDL kolesterola. Također je pokazala metaboličku aktivnost potkožnog masnog tkivo, ali ona je bila mnogo benignija te se ne smatra toliko značajnom koliko aktivnost VAT. SAT je bilo povezano s razinom leptina i upalnim biomarkerima, ali nije bilo povezano s dislipidemijom, inzulinskom rezistencijom ili aterosklerozom (10).

Viceralno masno tkivo izlučuje brojne citokine koji imaju proupalno ili protuupalno djelovanje. Oni se nazivaju adipokini. Kod pretilosti dolazi do neravnoteže u izlučivanju tih citokina. Povećano je lučenje faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa), interleukina -1 (IL-1), interleukina - 6 ( IL-6), inhibitora aktivatora plazminogena – 1 (PAI -1), rezistina i fibrinogena. Također, dolazi do povećanja razine leptina i reaktanta akutne upale CRP-a (C-reactive protein), a smanjenja razine adiponektina. Još se ne zna točni uzrok ovog poremećaja u lučenju citokina. Poznato je da dolazi do povećane infiltracije makrofaga, tzv.makrofaga masnog tkiva koji luče citokine. Kao uzrok povećanoj infiltraciji makrofaga smatra se hipoksija i apoptoza adipocita koja nastaje uslijed njihove hiperplazije i hipertrofije zbog pozitivne energetske balance (1,11).

Upala vezana za masno tkivo na nekoliko načina inhibira inzulinski signalni put u adipocitima i hepatocitima. TNF alfa inhibira IRS 1 (insulin receptor supstrate 1) u inzulinskom signalnom putu. Također, inhibira PPAR $\gamma$  (nuklearni receptor) funkciju i time inducira inzulinsku rezistenciju u masnom tkivu. Treći način je da povećava plazmatsku razinu slobodnih masnih kiselina te time stimulira lipolizu i blokira sintezu triglicerida (9).

U pretilih je nađena povišena razina CRP-a koja se povezuje s aterogenezom. Njegovu sintezu u jetri reguliraju cirkulirajući IL-1, IL-6 i TNF alfa (5). CRP je reaktant akutne upale i nezavisni je prediktor kardiovaskularnih bolesti (12).

Adiponektin je citokin kojeg luče adipociti i njegova je razina snižena u pretilih (13). On povećava inzulinsku osjetljivost, regulira tjelesnu težinu i djeluje protuupalno. Povećava oksidaciju masnih kiselina, smanjuje glukoneogenezu u jetri i povećava ulaz glukoze u mišiće. Protuupalno djeluje na način da suprimira proizvodnju TNF alfa i IFN  $\gamma$  (interferon gamma) (14). Hipoadiponektinemija se povezuje s inzulinskom rezistencijom, hiperinzulinemijom i šećernom bolesti tipa 2. Plazmatska razina adiponektina je smanjena kod oboljelih od šećerne bolesti, a više razine adiponektina su povezane s nižim rizikom za razvoj šećerne bolesti (15,16).

Leptin je adipokin koji regulira apetiti i metabolizam. U pretilosti se javlja rezistencija na leptin i hiperleptinemija. Leptin preko receptora u hipotalamusu uzrokuje aktivaciju simpatičkog živčanog sustava te tako povisuje krvni tlak. Također uzrokuje vazodilataciju inducirajući sintezu dušikovog oksida (NO), ali u stanju hiperleptinemije i rezistencije na leptin izostaje taj učinak. Ovo, također, pridonosi povišenju krvnog tlaka (15,17).

### **3.2 Inzulinska rezistencija**

Velik broj stanja je povezano s inzulinskom rezistencijom, a koja se povezuju s povišenjem rizika za koronarnu bolest srca. To su disglukemija, dislipidemija, hipertenzija, prokoagulantno stanje, upala, endotelna disfunkcija, hiperuricemija, pojačana aktivnost simpatičkog živčanog sustava i pojačana bubrežna tubularna reapsorpcija natrija. Ta stanja nisu posljedica samo inzulinske rezistencije u mišićima i masnom tkivu nego i posljedica hiperinzulinemije koja djeluje na inzulinska osjetljiva tkiva (18).

Inzulinska rezistencija je stanje kad izostane učinak inzulina s posljedičnom hiperinzulinemijom. Inzulin je potentan anabolički hormon s brojnim učincima u organizmu. Svoj učinak ostvaruje vežući se za membranski receptor. Aktivacija receptora uzrokuje fosforilaciju brojnih proteina, među kojima su najbolje istraženi IRS 1-4 koji posreduju specifične učinke inzulina u pojedinim tkivima. Slijedeći korak je aktivacija signalnih putova. Dva su temeljna postreceptorska signalna puta. Prvi je fosfatidil-inozitol 3-kinaza (PI3P), a drugi je mitogen-aktivirajuća protein kinaza

(MAPK) signalni put. Prvi je važan za metabolički učinak, tj regulaciju glukoznih transporterata ovisnih o inzulinu (GLUT), također za vazodilataciju i protuupalni učinak. Drugi signalni put posreduje mitogeni učinak inzulina, djeluje na rast i diferencijaciju stanica, smanjuje produkciju NO i uzrokuje prokoagulantno djelovanje (8,15). U stanju inzulinske rezistencije zahvaćen je PI3P signalni put dok funkcija MAP kinaza signalnog puta ostaje nepromijenjena. To vodi do promjene balansa između dva paralelna signalna puta. Inhibicija PI3P signalnog puta dovodi do redukcije u endotelnoj produkciji NO i redukciji translacije GLUT 4 transporterata što smanjuje unos glukoze u skeletne mišiće i masno tkivo. Nepromijenjen MAP kinaza signalni put i dalje djeluje na proizvodnju endotelina-1 (ET-1), ekspresiju adhezivnih molekula za vaskularne stanice i mitogeni podražaj vaskularnih glatkih mišićnih stanica. Ovim promjenama inzulinska rezistencija uzrokuje poremećaj regulacije glukoze u krvi i vaskularne poremećaje koji predisponiraju razvoju ateroskleroze (15).

Ne zna se točan uzrok inzulinske rezistencije, ali postoje brojne dokumentirane hipoteze. Najviše pažnje se pridaje upali, mitohondrijskoj disfunkciji, hiperinzulinemiji i lipotoksičnosti kao uzrocima inzulinske rezistencije. Upala na nekoliko načina inhibira inzulinski signalni put u adipocitima i hepatocitima. TNF alfa inhibira IRS 1 u inzulinskom signalnom putu. Također, inhibira PPAR $\gamma$  (nuklearni receptor) funkciju i time inducira inzulinsku rezistenciju u masnom tkivu. Treći način je da povećava plazmatsku razinu slobodnih masnih kiselina te time stimulira lipolizu i blokira sintezu triglicerida (9).

Od ostalih faktora tu su oksidativni stres, stres endoplazmatskog retikuluma, genetska podloga, starenje, masna jetra, hipoksija i lipodistrofija. Novi koncept na staničnoj i molekularnoj razini o nastanku inzulinske rezistencije je koncept baziran na energiji. Govori o tome da je inzulinska rezistencija rezultat energetske viška u stanicama. Energetski višak je posredovan molekulom ATP-a (adenozin trifosfat) koja inducira inzulinsku rezistenciju inhibirajući AMPK (adenozin monofosfat aktivirana protein kinaza) signalni put (9).



### 3.3 Dislipidemija

U stanju inzulinske rezistencije povećana je lipoliza u masnom tkivu pri čemu se povećava plazmatska razina slobodnih masnih kiselina. One u jetri služe kao supstrat za povećanu proizvodnju triglicerida u obliku VLDL čestica. Trigliceridi se iz VLDL čestica prebacuju u HDL kolesterolske čestice posredstvom kolesterol ester transportnog proteina (CETP) u zamjenu za kolestril estere. Tim transferom nastaju trigliceridima bogati HDL kolestrol i kolesteril esterima bogate VLDL čestice. Ovakve HDL čestice se pojačano razgrađuju lipolizom u jetri pa se njihova plazmatska koncentracija smanjuje. Također dolazi do transfera triglicerida u LDL čestice u zamjenu za estere kolesterola. Takve trigliceridima bogate LDL čestice lipolizom prelaze u male LDL čestice bez kolesterola (8,15). Promjene u lipidnom profilu u smjeru povećanja razine triglicerida, malih LDL čestica i smanjena HDL kolesterola doprinose razvoju ateroskleroze i sva tri poremećaja su neovisno povezana s povećanih kardiovaskularnim rizikom (18).

### 3.4 Hipertenzija

Više mehanizama dovodi do hipertenzije u metaboličkom sindromu. Svi su oni povezani s pretilošću. To su povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava, povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) i metabolička disregulacija (inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, upala, neravnoteža adipokina) (19). Hiperinzulinemija djeluje na simpatički živčani sustav i na RAAS. Na povećanje aktivnosti simpatikusa također djeluje hiperleptinemija (19,20). Veliku ulogu u povećanoj aktivnosti RAAS imaju osim inzulina i adipociti. Masno tkivo ima lokalni RAAS sustav. Adipociti izlučuju sve komponente RAAS sustava, angiotenzinogen, angiotenzin konvertirajući enzim, angiotenzin 1 i 2 receptor. Angiotenzin djeluje lokalno u masnom tkivu regulirajući rast i krvni protok, ali i sistemski. Djeluje na povećanu reapsorpciju vode i natrija, vazokonstrikciju i proizvodnju aldosterona (19). Upala i oksidativni stres u pretilosti te inzulinska rezistencija dovode do endotelne disfunkcije i vaskularne hipertrofije što, također, doprinosi povećanju tlaka, ali i razvoju ateroskleroze (21).

### 3.5 Endotelna disfunkcija

U pretilosti, upaljeno masno tkivo dovodi do vaskularne disfunkcije na više načina. Lokalna hipoksija i upala smanjuju protektivnu antikontraktilnu ulogu perivaskularnog masnog tkiva (PVAT-perivascular adipose tissue) i mijenjaju parakrini učinak PVAT prema vazokonstrukciji. Takav promijenjen učinak PVAT ostvaruje smanjenom sekrecijom antikontraktilnih faktora (adiponektin, ADRF- Adipocyte Derived Relaxing Factor i angiotenzin 1-7) i povećanom sekrecijom vazokonstriktorskih molekula (superoksid, angiotenzin 2, aldosteron) (22,23). Također, PVAT proizvodi brojne kemokine kao što su interleukin- 8 (IL-8) i MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), koji induciraju infiltraciju monocita, limfocita i neutrofila u krvne žile stvarajući lokalnu vaskularnu upalu. Neki upalni citokini i adipokini iz masnog tkiva, TNF alfa, rezistin, A-FABP (adipocyte fatty acid-binding protein) djeluju endokrino i/ili parakrino na endotel i smanjuju endotelnu produkciju NO i induciraju apoptozu (22). Leptin inducira balansiranu vazokonstrukciju preko simatičkog živčanog sustava i endotel ovisnu vazodilataciju, krajnje rezultirajući, bez promjene vaskularnog tonusa i krvnog tlaka u normalnim uvjetima. U promjenjenim uvjetima kao što je to u pretilosti i metaboličkom sindromu, utjecaj na endotel ovisnu vazodilataciju je smanjen, a centralni učinak na aktivaciju simatičkog živčanog sustava je očuvan što dovodi do endotelne disfunkcije (17). Plazmatska razina adiponektina je smanjena u pretilost, a on ima vazoprotektivni učinak. Djeluje na mnoge stanice u krvnim žila. U endotelnim stanicama stimulira aktivaciju endotelne NO sintetaze (eNOS) i proizvodnju NO preko indukcije AMP aktivirajuće protein kinaze (24). U vaskularnim glatkim mišićnim stanicama adiponektin inhibira proliferaciju i migraciju stanica tako što blokira interakciju aterogenih faktora rasta s njihovim receptorima i inhibira aktivaciju mitogen aktivirajuće protein kinaze ERK1/2 preko AMPK (23). Na endotelnu funkciju djeluje i inzulin. Preko više signalnih putova djeluje na vaskularne endotelne stanice te ovisno o signalnom putu uzrokuje vazokonstrukciju ili vazodilataciju. Na vazokonstrukciju djeluje preko kinaze ERK1/2 i mitogen aktivirajuće fosfat kinaze (MAPK) pri čemu dolazi do stvaranja vazokonstriktora endotelina-1 (ET-1). Vazodilataciju ostvaruje preko PI3 K signalnog puta preko kojeg djeluje na endotelnu dušikov-oksida sintazu (eNOS) i proizvodnju dušikovog oksida (NO) (25). Ovaj

signalni put je važan za normalnu endotelnu funkciju, a inhibiraju ga angiotenzin II i aldosteron koji tako smanjuju zaštitni učinak inzulina na endotel te pogoršavaju inzulin induciranu vazodilataciju (26-29).

### **3.6 Hiperkoagulabilno stanje**

Hemostaza se u fiziološkim uvjetima održava ravnotežom između sustava za zgrušavanje, aktivacije trombocita i fibrinolitičkog sustava. Aktivacijom koagulacijskog sustava dolazi do konverzije protrombina u trombin, fibrinogena u fibrin i aktivacije trombocita. Poremećaji u koagulacijskoj kaskadi i/ili fibrinolizi, osobito u stanju niskog stupnja upale, su ključne patogene komponente u aterotrombotskom procesu koji je podloga koronarnih i cerebrovaskularnih događanja. Uz metaboličke i hemodinamske promjene, u centralnom tipu pretilosti, dolazi do protrombotskog stanja koje se očituje kao povišeno stvaranje trombina, aktivacija trombocita i smanjena fibrinoliza. Ovo stanje doprinosi aterogenezi i akutnim aterotrombotskim stanjima tako što povećava vaskularno odlaganje trombocita i fibrinskih produkata.

U osoba s centralnim tipom pretilosti nađena je povišena razina faktora VIII (FVIII), von Willebrand faktora (vWF), tkivnog faktora (TF), faktora VII (FVII) i fibrinogena. Povišena plazmatska razina vWF je marker za endotelno stanično oštećenje i zajedno je s ostalim kardiovaskularnim rizičnim faktorima, kao što su tkivni aktivator plazminogena (t-PA) i inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1), prediktor za rizik budućih kardiovaskularnih događaja. Adipociti sintetiziraju tkivni faktor, a njegova povišena plazmatska razina je identificirana kao važan faktor u protrombotskom stanju u pretilosti. Leptin djeluje na ekspresiju tkivnog faktora u perifernim staničnim mononuklearnim stanicama. Povišena razina fibrinogena objašnjava se kao posljedica upalnog stanja u pretilosti i inzulinske rezistencije, koji su karakterizirani povećanom sintezom IL-6 i ostalih proupalnih citokina. Povišena plazmatska razina fibrinogena se isto povezuje s povećanim kardiovaskularnim rizikom jer fibrinogen je snažan i neovisan aterotrombotski rizični faktor koji utječe na viskoznost krvi, koagulaciju, funkciju trombocita i upalu. U metaboličkom sindromu povišena je i razina PAI-1 koja se očituje kao poremećaj fibrinolitičkog sustava i hiperkoagulabilno stanje. Adipociti sintetiziraju PAI-1 pod utjecajem inzulina, glukokortikoida,

angiotenzina II i citokina. Proupalni citokini TNF alfa i TGF beta (transformirajući faktor rasta beta) značajno pridonose prekomjernoj sekreciji PAI-1 iz masnog tkiva. Sistemska upala inducira pojačanu ekspresiju PAI-1 u masnom tkivu. Također, hiperinzulinemija i dislipidemija karakteristični za pretilost, utječu na PAI-1 sekreciju u hepatocitima.

Treća komponenta hiperkoagulabilnog stanja je poremećaj funkcije trombocita. Neki poremećaji funkcije trombocita su identificirani u stanju inzulinske rezistencije i centralne pretilosti. U pretilosti su opisani povišeni prosječni volumen trombocita, povišena urinarna ekskrecija 11-dehidro-tromboksana B2 koji je metabolit tromboksana A2 i povišena vrijednost još nekih protrombotskih proteina (CD 40 ligand, protombin fragment F1+2). Svi su oni povezani s povećanom aktivnošću trombocita. Studije pokazuju da je glavni poremećaj funkcije trombocita u pretilosti smanjena osjetljivost na medijatore koji smanjuju osjetljivost na proagregacijske stimulse, uključujući inzulin, NO, cikličke nukleotide. Inzulin djeluje na trombocite preko inzulinskih receptora na trombocitnoj membrani. U inzulin osjetljivih inzulin djeluje antiagregacijski što je prepoznato in vivo i in vitro. U stanju inzulinske rezistencije izostaje taj antiagregacijski učinak inzulina (30).

## 4. KARDIOVASKULARNI RIZIK

Sastavnice metaboličkog sindroma, povećan opseg struka, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, snižen HDL-kolesterol i hipertenzija, su direktno ili indirektno, svaka zasebno, povezane s kardiovaskularnim rizikom. To je prepoznato još 1948. godine u Framinghamskoj studiji, najvećoj studiji o kardiovaskularnim bolestima. Metabolički sindrom kao kombinacija tih rizičnih čimbenika povećava 5 puta rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (31), a 2 puta za razvoj kardiovaskularnih bolesti (32). Mottilo i suradnici su meta-analizom (2010.) došli do rezultata da se metabolički sindrom povezuje s 2 puta većim rizikom za kardiovaskularne bolesti i 1.5 puta većom smrtnosti od svih uzroka. Relativni rizik za kardiovaskularne bolesti je bio 2.35, za smrtnost od kardiovaskularnih bolesti 2.40, opću smrtnost 1.58, infarkt miokarda 1.99 i moždani udar 2.27.

Viši kardiovaskularni rizik u metaboličkom sindromu bi se mogao objasniti aterosklerotskim promjenama jer komponente metaboličkog sindroma djeluju na vaskularnu debljinu te tako promoviraju subkliničku aterosklerozu koja je prepoznata kao nezavisni prediktor kardiovaskularnih događaja (31-42). 2012. su Novo i suradnici u 20-godišnjoj prospektivnoj studiji o prediktivnoj vrijednosti metaboličkog sindroma za kardio i cerebrovaskularne događaje pokazali da je grupa s metaboličkim sindromom imala veću prevalenciju subkliničke ateroskleroze (definirane kao IMT-intima-media thickness >9mm) i veću prevalenciju vaskularnih bolesti (49%) u odnosu na grupu bez metaboličkog sindroma (29%). To je još jedna studija koja kardiovaskularni rizik povezan s metaboličkim sindromom objašnjava subkliničkom aterosklerozom tj. zadebljanjem karotidne intime-medije (43).

Metabolički sindrom se povezuje s povećanim rizikom za razvoj srčanog zatajenja. Wang i suradnici su u 20-godišnjoj prospektivnoj studiji o prediktivnoj vrijednosti metaboličkog sindroma za kronično srčano zatajenje metabolički sindrom povezali s 1.3-1.87 puta većim rizikom za nastanak kroničnog srčanog zatajenja (44).

U osoba s metaboličkim sindromom zabilježena je i veća prevalencija fibrilacije atrijske koja se povezuje sa sindromom (45,46). Prema Ivanović i suradnici, 2014.

metabolički sindrom je, neovisno o hipertenziji, abdominalnoj pretilost i hiperglikemiji, bio značajno povezan s pojavom novonastale fibrilacije atriya i kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim događajima među pacijetnima promatranim u periodu od 3 godine nakon izolirane ugradnje srčane prenosnice. Pojedinci s četiri ili pet kriterija metaboličkog sindroma imali su isti rizik kao i oni sa samo tri kriterija (47).

Postoje brojne studije koje pokazuju značajnu povezanost metaboličkog sindroma i povećanog kardiovaskularnog rizika, ali i studije koje to nisu potvrdile i dovode to u pitanje. Od samih početaka definiranja metaboličkog sindroma postoji rasprava oko prognostičke vrijednosti te dijagnoze. Pitanje je dali se rizični čimbenici pojavljuju slučajno zajedno ili postoji povezanost među njima pri čemu se oni češće zajedno javljaju kao kombinacija koju nazivamo metabolički sindrom (48-50).

Pretpostavka je da, ako se svaki faktor rizika ponaša samostalno bez utjecaja drugih, bilo koja kombinacija faktora rizika može se predvidjeti prema vjerojatnosti za tu kombinaciju. Činjenica, da je stvarna učestalost neke kombinacije čimbenika rizika veća nego što je očekivana, upućuje na to da postoji tendencija zajedničkog javljanja tih faktora rizika.

U studiji Aizawa i suradnici prevalencija bilo koje kombinacije 3 ili više faktora rizika premašila je predviđenu. Ovi rezultati podržavaju postavku da se rizični faktori u metaboličkom sindromu grupiraju, umjesto da se pojavljuju slučajno u toj kombinaciji. Prevalencija pretilosti i inzulinske rezistencije bila je 2.6 ili 2.9 puta veća u pacijenata s metaboličkim sindromom u usporedbi s ukupnim ispitanicima. Slično, viša prevalencija je zabilježena kod hipertenzije i hipertrigliceridemije, ali to povećanje je bilo relativno skromno: 1.9-2.1 puta. Ovi rezultati sugeriraju da se pretilost i inzulinska rezistencija javljaju u kombinaciji češće nego drugi faktori rizika (51).

Druga studija, Parapid i suradnici, je imala slične rezultate. Stvarna prevalencija kombinacije povećanog opsega struka, hiperglikemije i hipertenzije je bila 5 puta veća nego što se predviđala kao slučajni događaj. Kombinacija abnormalne razine lipida i hipertenzije premašila je predviđenu prevalenciju za 2 puta. Kombinacija pretilosti, hiperglikemije i hipertenzije se češće javlja u metaboličkom sindromu od

kombinacije hipertenzije, hipertrigliceridemije i sniženog HDL kolesterola, ali obje kombinacije se pojavljaju prečesto da bi to bila slučajna pojava implicirajući na postojanje zajedničkog patofiziološkog mehanizma (52).

## 5. ZAKLJUČAK

Metabolički sindrom je rastući medicinski problem današnjice. Iako mehanizam njegovog nastanka nije u potpunosti razjašnjen, važnu ulogu ima način života. Nezdrav način prehrane, stres i tjelesna neaktivnost potiču razvoj pretilosti i inzulinske rezistencije koji su povezani s brojnim metaboličkim poremećajima. U konačnici doprinose ubrzanju aterosklerotskog procesa i razvoju kardiovaskularnih bolesti. Metabolički sindrom 2 puta povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti i zastupljen je u europskim i svjetskim smjernicama za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok smrtnosti u svijetu te je njihova prevencija u središtu interesa.

Terapijski pristup uključuje bazične principe liječenja, dijetu i fizičku aktivnost, ali i medikamentno liječenje svake sastavnice metaboličkog sindroma pri čemu treba voditi računa da se izaberu lijekovi koji ne pogoršavaju inzulinsku rezistenciju. Promjena stila života ima veliku važnost u prevenciji metaboličkog sindroma. Međutim, verificirani dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju nužno je liječiti medikamentnim putem.



## 6. ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, prof. dr. sc. Lei Smirčić-Duvnjak na savjetima i uvijek brzom i stručnoj pomoći pruženoj tijekom izrade ovog rada. Također, zahvaljujem se članovima povjerenstva, prof. dr. sc. Ivani Pavlić Renar i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević, na vremenu uloženom za ocjenjivanje rada.

Veliko hvala mom dečku Valentinu što mi je olakšavao teške dane, a dobro činio još boljima. Hvala mu na razumijevanju, strpljenju i bezuvjetnoj podršci. Hvala mojoj braći, Ivanu i Jeleni, i prijateljima na svim lijepim trenucima i podršci.

Najveće hvala mojim roditeljima Ivanki i Stanku na odgoju i raznim odricanjima. Hvala im što su me uvijek podupirali, bili puni razumijevanja i što su mi, između ostaloga, omogućili školovanje.

## 7. LITERATURA

1. Alberti K.G.M.M, Eckel RH, Grundy SM, 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 health federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*, 2009; 120: 1640-1645.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-636.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, WHO, 1999.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005;112: 2735-52.
6. van Vliet-Ostaptchouk, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disor*, 2014; 14: 9.
7. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999–2010 . *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 697-703.
8. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol*, 2009; 7: 19-24.
9. Jianping YE. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013; 7: 14-24.
10. Neeland JI, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 2013; 21: 439-447.
11. Finucane OM. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71: 622-33.

12. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 71.
13. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, et al. Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2014; 14: 18.
14. Carbone,F, LaRocca,C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* 2012; 94: 2082–2088.
15. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302: 2148-65.
16. Lee J.M, Kim S.R, Yoo S.J, Hong O.K, Son H.S, Chang S.A, The Relationship between dipokines, Metabolic Parameters and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *J Int Med Res* 2009; 37: 1803-12.
17. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 168-78.
18. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1754-1759.
19. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press*. 2013; 11: 46-52.
20. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 14-33.
21. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity- associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2012; 19: 5-18.
22. Gu P, Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:49-58.
23. Szasz T, Bomfilm GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 105-16.
24. Cheng KK, Lam KS, Wang Y, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes* 2007; 56: 1387–94.

25. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation* 2012; 19: 5-18.
26. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, et al. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4: 161.
27. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 73–8.
28. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 609–17.
29. Stenmark KR, Yeager MF, El Kasmi KC, et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 23–47.
30. Russo I. The prothrombotic tendency in metabolic syndrome: focus on the potential mechanisms involved in impaired haemostasis and fibrinolytic balance. *Scientifica*. 2012.
31. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 2004; 27: 2676-2681.
32. Mottillo S, Filion K.B, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 1113-32.
33. Novo S, Carità P, Corrado E, et al. Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro and cardiovascular events in a five year follow-up. *Atherosclerosis* 2010; 211: 287-90.
34. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (multi ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1034-41.
35. Caccamo G, Bonura F, Vitale G, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211: 672-5.
36. Mihalcea C, Pandeale GI. Interrelation between atherosclerosis-coronarian disease and insulin resistance, considered as base of MetS. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2010; 114: 59-68.

37. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2041-8.
38. Talaei M, Sadeghi M, Marshall T, et al. Impact of metabolic syndrome on ischemic heart disease e a prospective cohort study in an Iranian adult population: Isfahan cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 434- 41.
39. Novo S, Visconti CL, Amoroso GR, et al. Asymptomatic carotid lesions add to CV risk prediction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 514-8.
40. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1600-7.
41. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 2010; 31: 883-91.
42. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol*, 2010; 13: 186-97.
43. Novo S, Peritore A, Guarneri FP, et al. Metabolic syndrome (MetS) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study. *Atherosclerosis*, 2012; 223: 468-472.
44. Wang J, Sarnola K, Routsalainen S, et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: a 20-year follow-up study of elderly Finns. *Atherosclerosis*, 2012; 210: 237-42.
45. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ J*, 2007; 71: 252-5.
46. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*, 2008; 117: 1255-60.
47. Ivanovic B, Tadic M, Bradic Z, Zivkovic N, Stanisavljevic D, Celic V. The Influence of the Metabolic Syndrome on Atrial Fibrillation Occurrence and Outcome after Coronary Bypass Surgery: A 3-Year Follow-up Study. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014.
48. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*, 2008; 371: 1927-35.

49. Nilsson PM. Cardiovascular risk in the metabolic syndrome: fact or fiction?. *Curr Cardiol Rep*, 2007; 9: 479-85.
50. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 399-404.
51. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, et al. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol*, 2006; 109: 213-218.
52. Parapid B, Ostojic MC, Lalic NM, et al. Risk Factors Clustering Within the Metabolic Syndrome: A Pattern or by Chance? *Hellenic J Cardiol*, 2014; 55: 92-100.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zaboku 23. ožujka 1990. godine. Osnovnu školu pohađala sam u Stubičkim Toplicama i Donjoj Stubici. Nakon mature 2008. godine u Srednjoj medicinskoj školi u Bedekovčini upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. U akademskoj godini 2013./14. bila sam demonstrator iz kliničke propedeutike u KBC-u Sestre milosrdnice.