

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci med. dr Branko M. Srećković

**ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO  
MARKERA ATEROSKLEROZE KOD  
PACIJENATA SA METABOLIČKIM  
SINDROMOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci med. dr Branko M. Srećković

**ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO  
MARKERA ATEROSKLEROZE KOD  
PACIJENATA SA METABOLIČKIM  
SINDROMOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Mr sci med. dr Branko M. Srećković

**HOMOCYSTEINE RESEARCH AS AN  
ATHEROSCLEROSIS  
MARKER IN PATIENTS WITH  
METABOLIC SYNDROME**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

## **PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE**

### ***Mentor:***

Prof. dr Igor Mrdović, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Urgentni Centar, Klinika za kardiovaskularne bolesti

Komentor: Prof. dr Mirjana Šumarac-Dumanović, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

### ***Članovi komisije:***

Prof. dr Svetlana Vujović, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Prof. dr Predrag Mitrović, Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Urgentni Centar, Klinika za kardiovaskularne bolesti

Prof. dr Ljuba Mandić, Redovan profesor, Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet

## ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA METABOLIČKIM SINDROMOM

### Kratak sadržaj

**Uvod:** Gojaznost je povezana sa promenama funkcije adipoznog tkiva, što vodi u insulinsku rezistenciju (IR) i hroničnu upalu niskog stepena. Hiperhomocisteinemija je nađena kod pacijenata sa metaboličkim sindromom (MS) i vaskularnim komplikacijama. Hiperhomocisteinemija korelira sa IR, povećava oksidativni stres, koji uzrokuje endotelne lezije i disfunkciju, doprinoseći hipertenziji i aterosklerozi.

**Ciljevi:** Ciljevi ove studije bili su ispitivanje faktora MS kod osoba sa MS, u odnosu na osobe bez MS, kao i stepen korelacije homocisteina sa faktorima MS. Ispitivanje korelacije siMS skora, siMS skora rizika sa osnovnim i pridruženim faktorima MS.

**Metode:** Studija obuhvata 148 ispitanika (>30 godina, ITM>25kg/m<sup>2</sup>) koji su podeljeni u dve grupe: I - sa MS (68 pacijenata); II – bez MS (80 pacijenta). Merenja su uključivala: antropometriju, lipide, poremećaj glikoregulacije i faktore inflamacije. IR je određena putem HOMA-IR. ATP-III klasifikacija je korišćena za dijagnozu MS.

**Rezultati:** Statistička značajnost između grupa nađena je za faktore MS (obim struka, glikemiju, trigliceride, sistolni i dijastolni pritisak, HDL-holesterol) i pridružene faktore MS (CRP, HOMA-IR, mokraćna kiselina, ALT (alanin aminotransferaza) i GGT (gama glutamil transferaza)). SiMS skor je korelirao sa homocisteinom, logCRP, mokraćnom kiselinom, logHOMA-IR, logALT, logGGT, trombocitima, fibrinogenom, proteinima i kreatininom. SiMS skor rizika statistički značajno korelirao je sa homocisteinom, trombocitima, mokraćnom kiselinom, ureom, albuminima i proteinima.

**Zaključak:** Pacijenti sa MS imali su povećanu stomačnu gojaznost, hipertenziju, hipertrigliceridemiju, faktore inflamacije, IR, mokraćnu kiselinu i parametre funkcije jetre. Korelacija siMS skora sa homocisteinom, CRP i mokraćnom kiselinom, fibrinogenom, HOMA-IR, logALT, logGGT, ukazuje da su oni pridruženi faktori MS. Korelacija siMS skora rizika sa homocisteinom ukazuje da se hiperhomocisteinemija povećava sa godinama. Hiperhomocisteinemija je povezana sa genetskim faktorima i porodičnim navikama vezanim za ishranu i povećava rizik za aterosklerozu.

**Ključne reči:** ateroskleroza; homocistein; Homeostatski model insulinske rezistencije (HOMA-IR); metabolički sindrom; gojaznost, siMS skor.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

## HOMOCYSTEINE RESEARCH AS AN ATHEROSCLEROSIS MARKER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

### Summary

**Background:** Patients with metabolic syndrome (MS) and vascular complications have higher values of homocysteine. Hyperhomocysteinemia correlates with IR, increasing oxidative stress. Oxidative stress causes lesions of vascular endothelium leading to endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerosis.

**Objective:** The objectives of the study were: to examine MS factors in patients with and without MS, as a correlation between homocysteine and MS factors; to examine correlation of siMS score and siMS risk score with MS factors and MS co-founding factors.

**Methods:** The study included 148 obese individuals (age over 30, body mass index (BMI)  $>25 \text{ kg/m}^2$ ), classified into two groups: I - with MS (68 patients); II - without MS (80 patients). Measurements included: anthropometry, lipids, glucose regulation parameters and inflammation parameters. IR was determined by HOMA IR. ATP-III classification was applied for diagnosing MS.

**Results:** A significant difference between groups was found for MS factors (waist circumference, glycaemia, blood pressure, triglycerides, HDL-cholesterol) and MS co-founding factors (CRP, HOMA-IR, uric acid, ALT (alanine aminotransferase) and GGT (gamma glutamil transferase)). The siMS score confirmed significant correlation with homocysteine, logCRP, uric acid, logHOMA-IR, logALT, logGGT, thrombocytes, fibrinogen, proteins and creatinine. siMS risk score showed a statistically significant correlation with homocysteine, uric acid, thrombocytes, urea, albumin and total proteins.

**Conclusion:** Patients with MS had increased abdominal obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, inflammation factors, IR, uric acid and liver function parameters. Correlation of siMS score with homocysteine, fibrinogen, CRP and acidum uricum indicates that they are co-founding factors of MS. siMS risk score correlation with homocysteine indicates that hyperhomocysteinemia increases with age. Hyperhomocysteinemia is linked with genetic factors and family nutritional scheme, increasing the risk for atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis; homocysteine; Homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR); metabolic syndrome; obesity.

Scientific field: medicine

Short scientific field: Cardiology



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	10
1.1 Mesto homocisteina među ostalim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti.....	10
1.1.1. Metabolizam homocisteina.....	10
1.1.2. Faktori koji doprinose povećanju homocisteina .....	11
1.1.3. Patološki mehanizmi aterotromboze uzrokovane hiperhomocisteinemijom .....	12
1.1.4. Uticaj homocisteina na endotelnu disfunkciju.....	13
1.1.5. Značaj nivoa homocisteina u akutnim aterotrombotskim događajima.....	13
1.1.6. Terapijske mogućnosti korekcije hiperhomocisteinemije .....	16
1.2. Metabolički sindrom.....	17
1.2.1. Istorijat metaboličkog sindroma .....	17
1.2.2. Definisane metaboličkog sindroma .....	18
1.2.3. Parametri metaboličkog sindroma .....	20
1.2.3.1. Gojaznost.....	20
1.2.3.2. Insulinska rezistencija .....	23
1.2.3.3. Poremećaji glikoregulacije - predijabetes i dijabetes melitus tip 2 .....	25
1.2.3.4. Hiperlipoproteinemija .....	26
1.2.3.5. Hipertenzija .....	27
1.2.4. Patofiziološki aspekti metaboličkog sindroma .....	29
1.2.4.1. Proinflamatorni citokini .....	29
1.2.4.2. Oksidativni stres .....	29
1.3. Hiperhomocisteinemija i metabolički sindrom .....	30
1.4. siMS skor: jednostavan metod za kvantifikaciju metaboličkog sindroma.....	32
<b>2 .CILJEVI RADA</b> .....	35

<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	36
3.1. Vreme i mesto istraživanja.....	36
3.2. Ispitanici.....	36
3.3. Klinička metodologija.....	36
3.4. Laboratorijske analize.....	39
<b>4. REZULTATI</b> .....	42
<b>5. DISKUSIJA</b> .....	86
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	97
<b>7. LITERATURA</b> .....	99

## **1. UVOD**

### **1.1 MESTO HOMOCISTEINA MEĐU OSTALIM FAKTORIMA RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI**

Blagovremeno otkrivanje faktora rizika odgovornih za kardiovaskularnu bolest (KVB), kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje, porodična anamneza i dijabetes melitus, doprinelo je smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Stomačna gojaznost praćena hiperinsulinemijom, poremećaj glikoregulacije, poremećaj lipidnog statusa i povišen krvni pritisak karakterišu metabolički sindrom koji je u osnovi povećanog rizika za dijabetes melitus tip 2 (DM2) i KVB. Kod pacijenata sa nezadovoljavajućom metaboličkom kontrolom najčešće se javljaju povišene vrednosti triglicerida i ukupnog holesterola sa povišenim vrednostima lipoproteina male gustine (LDL). Značajna je uloga apolipoproteina B, aterogene frakcije lipoproteina, na pojavu kardiovaskularne bolesti osoba sa DM2. Lipoprotein (a) (Lp(a)) ima sličnu građu sa plazminogenom i utiče na stvaranje inhibitora aktivacije plazminogena-1 (PAI-1). Kod osoba obolelih od DM2 povećana aktivnost PAI-1 doprinosi smanjenom prelasku plazminogena u plazmin i smanjenju trombolize.

Nezadovoljavajuća glikoregulacija u dužem vremenskom periodu mehanizmom neenzimatske glikozilacije proteina i povećanim oksidativnim stresom može značajno uticati na razvoj aterosklerotskih komplikacija. Povećano stvaranje slobodnih radikala doprinosi oksidativnom stresu i smanjenoj oksidativnoj zaštiti u DM2. Homocistein se ističe kao nezavisni faktor rizika za nastanak aterosklerotskih vaskularnih bolesti i venske tromboze.

#### **1.1.1. Metabolizam homocisteina**

U metabolizmu metionina, esencijalne aminokiseline proteina hrane, stvara se sumporna aminokiselina - homocistein. Homocistein se metaboliše remetilacijom ili transulfuracijom (Malinow MR i sar.1999). Putem remetilacije homocistein prihvata metil grupu iz 5-metil-tetrahidrofolata i tako nastaje metionin u reakciji katalizovanoj enzimom metionin sintazom, zavisnim od vitamina B12. 5-metil-tetrahidrofolat

proizilazi iz folata u ciklusu katalizovanom metilen tetrahidrofolat reduktazom (MTHFR). Transsulfuracija nastaje kod suviška metionina ili potrošnje cisteina. Homocistein se kombinuje sa serinom da formira cistationin, reakcijom koja je katalizovana enzimom cistationin-beta-sintazom. Enzim cistationin –beta-sintaza je B6-zavisni enzim. Drugi B6-zavisni enzim je cistationin-gama-liaza koji katališe hidrolizu cistationina u cistein, koji se dalje metaboliše u glutation ili sulfat (Welch GN, Loscalzo J 1998).

### **1.1.2. Faktori koji doprinose povećanju homocisteina**

Na vrednosti homocisteina utiče više faktora od kojih su najznačajniji genetski faktori, faktori ishrane, određene bolesti, kao i faktori spoljašnje sredine. Genetski faktori mogu da izazovu promene u enzimima koji regulišu metaboličke puteve sinteze metionina. Nedostatak homozigotne cistationin-beta-sintaze je odgovoran za homocistinuriju. U SAD homocistinurija se javlja kod jedne osobe na 400 000 rođenih i ukupan nivo homocisteina našte može biti do 400  $\mu\text{mol/l}$ . Kod koronaraca sa hiperhomocisteinemijom, oko 1% bolesnika je heterozigotno za mutaciju, što nije od velikog značaja za aterosklerozu u opštoj populaciji (Tsai M i sar 1999). Nedostatak MTHFR gena koji se retko sreće može da bude uzrok homocistinurije.

Faktori ishrane imaju značajnu ulogu na nivo homocisteina i povišene vrednosti homocisteina kod starijih osoba mogu nastati zbog nedostatka vitamina B6, B12 ili folne kiseline. Vitamin B12 i folna kiselina su esencijalni ko-faktori za enzime koji su uključeni u remetilacionu putanju metabolizma homocisteina. Dobijena je negativna korelacija folne kiseline i homocisteina našte i negativna korelacija vitamina B12 i homocisteina našte u Framingamovom ispitivanju (Tsai M i sar. 1999). Nedostatak vitamina B6 ometa aktivnost transsulfuracione putanje metabolizma homocisteina što uzrokuje hiperhomocisteinemiju.

### **1.1.3. Patološki mehanizmi aterotromboze uzrokovane hiperhomocisteinemijom**

Brojna dosadašnja istraživanja potvrdila su udruženost hiperhomocisteinemije sa aterosklerozom i trombozom. Dobijena je korelacija blago do umereno povišenih vrednosti homocisteina sa vaskularnom bolešću perifernih krvnih sudova, stenozom karotidnih arterija, koronarnom i cerebrovaskularnom bolešću (Eikelboom JW i sar. 2000, Evers S i sar. 1997). Hiperhomocisteinemija je povezana sa akutnim infarktom miokarda i venskim tromboembolizmom (den Heijer M i sar 1996). Ispitivanja u kulturi su potvrdila da je homocistein direktno toksičan za endotelne ćelije (Wall RT i sar 1980). Drugi istraživači su dokazali da homocistein stimuliše sintezu i proliferaciju DNA u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama (Tsai JC i sar 1996) i povećava ekstracelularnu superoksid dizmutazu (Wang XL i sar 1999). Povišene vrednosti homocisteina povećavaju oksidaciju lipoproteina niske gustine (Heinecke JW sar 1993, Parthasarathi S 1987). Majors A i saradnici u svojim istraživanjima pokazali su uticaj hiperhomocisteinemije na povećano taloženje kolagena (Majors A i sar 1997). U ispitivanjima Tawakol A i saradnika nađeno je da povišene vrednosti homocisteina sprečavaju azot-monoksid (NO) zavisnu vazodilataciju (Tawakol A i sar 2002). U stanju hiperhomocisteinemije povećan oksidativni stres doprinosi nastanku ateroskleroze i nestabilnih plakova.

Ispitivanja in vitro su pokazala da homocistein in vitro povećava aktivnost faktora V pridruženog endotelnim ćelijama (Rodgers GM, Kane WH 1986). Undas A i saradnici u ispitivanjima in vitro našli su da povišene vrednosti homocisteina sprečavaju inaktiviranje faktora Va aktiviranim proteinom C (Undas A i sar 2000). Drugi istraživači su pokazali da hiperhomocisteinemija inhibira vezivanje antitrombina III za endotel (Nashinga M i sar 1996), smanjuje trombomodulin i aktivaciju proteina C (Lentz SR, Sadler JE 1991). U ispitivanjima in vitro na pacovima takođe je nađeno da hiperhomocisteinemija stimuliše aktivaciju i agregaciju trombocita (Ungvari Z i sar 2000). Drugi istraživači su pokazali uticaj povišenih nivoa homocisteina na povećanu aktivnost faktora endotelnog tkiva (Fryer RH i sar 1993).

#### **1.1.4. Uticaj homocisteina na endotelnu disfunkciju**

Mnogi studije pratile su povezanost vrednosti homocisteina i endotelne disfunkcije kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika. Očuvan endotel ima ulogu u regulaciji lokalnog vaskularnog tonusa i rasta, adhezije leukocita i agregacije trombocita. Takođe, normalan endotel reguliše trombozu i trombolizu. Očuvan endotel ove efekte ostvaruje oslobađanjem različitih faktora, uključujući NO, von-Willebrandov faktor, prostaciklin i interleukine (Celermajer DS 1997). Brojna istraživanja su pokazala da oštećenjem endotela započinju aterosklerotske promene. Endotelna disfunkcija na mestima aterosklerotskih promena manifestuje se poremećajima u endotelin zavisnoj relaksaciji. Smanjene bioraspoloživosti azot monoksida uzrokuje ove poremećaje. Smanjenje azot monoksida povezano je sa povećanom agregacijom trombocita, adhezijom leukocita i proliferacijom vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (Cook JP, Tsao PS 1994). Svi ovi poremećaji imaju ključnu ulogu u aterotrombotskoj kaskadi. U ispitivanju Srećković B i saradnika 2017, gojaznih pacijenata sa i bez metaboličkog sindroma, značajna pozitivna korelacija dobijena je između homocisteina i sistolnog i dijastolnog pritiska, apolipoproteina B (Apo B) i hiperlipoproteinemija (tip IIa, tip IIb i tip IV). Pacijenti sa MS imali su veće vrednosti stomačne gojaznosti, hipertenzije, hipertrigliceridemije, faktora inflamacije, insulinske rezistencije, homocisteina i mikroalbuminurije kao parametra endotelne disfunkcije (Srećković B i sar 2017). Mikroalbuminurija kao pridružen marker i pokazatelj endotelne disfunkcije koja se često javlja u sklopu MS bila je najviša kod pacijenata obolelim od dijabetes melitusa tip 2 sa koronarnom bolešću (Srećković B 2009).

#### **1.1.5. Značaj nivoa homocisteina u akutnim aterotrombotskim događajima**

Endotelna disfunkcija, povećana proizvodnja tkivnog faktora, povećana aktivnost faktora V, smanjeno vezivanje tkivnog plazminogen aktivatora i antitrombina III i stimulacija aktivacije i agregacije trombocita – povezani su sa višim nivoima homocisteina i predstavljaju patofiziološke mehanizme koji značajno utiču na nastanak tromba prilikom rupture nestabilnog plaka. Povišene vrednosti homocisteina preko ovih protrombotskih efekata mogu uzrokovati povećano oštećenje miokarda i povećati rizik za lošiji ishod. Hiperhomocisteinemija ima prognostički značaj ishoda akutnog događaja.

Ovo je potvrđeno u ispitivanjima Stubbs PJ i saradnika koji su našli da povišen homocistein na prijemu kod akutnih koronarnih događaja može imati prognostički značaj (Stubbs PJ i sar 2000).

Drugi istraživači su pokazali da homocistein može uticati na stepen miokardnog oštećenja. Ovo je dokazano korelacijom homocisteina sa markerima tromboze i najvišom vrednosti troponina kod pacijenata sa akutnim događajem, koji si imali hiperhomocisteinemiju (Al-Obaidi MK i sar 2000).

Ispitivanja Mc Culi KS pokazala su povezanost hiperhomocisteinemije, ubrzane ateroskleroze i tromboembolizma na post mortem istraživanjima bolesnika koji su bolovali od različitih urođenih metaboličkih poremećaja (Mc Culi KS 1969). Retrospektivne studije pokazuju povezanost hiperhomocisteinemije i aterotrombotske bolesti, uključujući bolest koronarnih arterija, perifernu vaskularnu bolest i cerebrovaskularnu bolest. Hiperhomocisteinemija je povezana sa faktorima rizika za kardiovaskularnu bolest, kao što su muški pol, starost, pušenje, hiperholesterolemija, hipertenzija, bubrežni poremećaji i sedentarni način života. Istraživanja Srećković B. i saradnika pokazala su korelaciju homocisteina sa siMS skorom za kvantifikaciju metaboličkog sindroma, što ukazuje da je homocistein značajan pridružen faktor MS. Korelacija homocisteina sa hipertenzijom i hiperlipoproteinemijom pokazuje da bi homocistein mogao biti korišćen kao potencijalni marker za progresiju ateroskleroze. (Sreckovic B i sar 2017).

U toku petogodišnjeg praćenja kod pacijenata sa koronarnom bolešću i hiperhomocisteinemijom nađen je rizik od 3.4 za infarkt miokarda (Christen WG i sar 2000). Drugo istraživanje nije pokazalo povezanost nivoa homocisteina i koronarne bolesti, ali je nađena blaga povezanost homocisteina sa faktorom inflamacije C reaktivnim proteinom (CRP) (Evans RW i sar 1997). Folsom AR i saradnici nisu našli korelaciju homocisteina sa incidencom koronarne bolesti (Folsom AR i sar 1998). Slične rezultate pokazala je studija Voutilainen S i saradnika, u kojoj takođe nije nađena povezanost nivoa homocisteina i rizika za koronarne događaje (Voutilainen S i sar 2000). Britanska studija dobila je suprotne rezultate gde je relativan rizik od smrti od ishemijske bolesti srca bio 2.9 puta viši u poređenju sa najvišim i najnižim vrednostima koncentracije homocisteina. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo povezanost hiperhomocisteinemije i koronarne smrtnosti (Wald NJ i sar 1998). Srećković B u magistarskoj tezi navodi da je

šansa da se oboli od koronarne bolesti 2,56 puta veća ukoliko se radi o pacijentima koji imaju dijabetes melitus tip 2, u odnosu na pacijente koji nemaju dijabetes melitus tip 2. Šansa da se oboli od koronarne bolesti je 5,36 puta veća ukoliko se radi o pacijentima koji imaju pre-metabolički sindrom (Pre-MS - samo povećan obim struka ili obim struka uz još jedan parametar metaboličkog sindroma), a 9,02 puta veća ukoliko se radi o pacijentima koji imaju metabolički sindrom (Srećković B 2009). Mikroalbuminurija udružena sa gojaznošću takođe može biti uzrokovana hiperproteinskim unosom što može voditi renalnoj hiperfiltraciji, poremećajima bubrežne funkcije i pojavom mikroalbuminurije. Korelacija mikroalbuminurije sa indeksom telesne mase (ITM), struk/kuk odnosom i vrednostima insulina našte postaje značajan kardiovaskularni faktor rizika kod pacijenata sa MS (Feldman M, i sar 2001). Mikroalbuminurija i proteinurija korišćeni kao markeri, mogu ukazati na endotelnu disfunkciju i rizik za ubrzanu aterosklerozu. Kod pacijenata sa proteinurijom nađena je hipertrofija leve komore, veće zadebljanje intima medija kompleksa (IMK) karotidnih arterija i endotelna disfunkcija, što sve povećava rizik za infarkt miokarda i veći mortalitet (Agrawal B i sar 1996, Dinneen S, Gerstein H 1997). Blago povišene vrednosti CRP predstavljaju nezavisni pokazatelj rizika za kardiovaskularne događaje (Bucala RI i sar 1991). Ispitivanja su pokazala korelaciju CRP sa faktorima rizika za MS, kao što su stomačna gojaznost, hiperinsulinemija, insulinska rezistencija, hipertrigliceridemija i nizak HDL-holesterol (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 2002, Pradhan AD, 2001). Istraživanja Ridker RM i saradnika pokazala su povezanost CRP sa povećanim nakupljanjem visceralnih i potkožnih masnih depozita koji su izmereni kompjuterizovanom tomografijom (Ridker RM i sar 2000). Ispitivanja starijih pacijenata i postmenopausalnih žena pokazala su da se CRP može koristiti kao prediktor nastanka DM2 i koronarne bolesti (Lewis EJ i sar 2001, Ridker RM i sar 2000). Ovo sve ukazuje da metabolički sindrom i DM2 predstavljaju inflamatorna stanja. Korelacija CRP i kardiovaskularne bolesti kod žena ukazuje na značaj stepen inflamacije u patogenezi dijabetesa i metaboličkih poremećaja (Han ATS i sar 2002). Škotska studija koronarne prevencije ukazuje da visoke vrednosti CRP kod muškaraca sa MS, predstavljaju nezavisni prediktor za DM2 i koronarnu bolest (Sattar N i sar 2003).



### **1.1.6. Terapijske mogućnosti korekcije hiperhomocisteinemije**

Ispitivanja su pokazala da je nivo homocisteina u negativnoj korelaciji sa nivoima vitamina B12, folne kiseline i u manjoj meri vitamina B6 (Selhub J i sar 1993). Meta analiza nadoknade vitamina kod pacijenata sa blagom do umerenom hiperhomocisteinemijom pokazuje da nadoknada folne kiseline u dozama 0.5mg do 5mg dnevno značajno smanjuje hiperhomocisteinemiju (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration 1998). Nadoknada vitamina B12 ( u dozi od 0,02 mg do 1 mg dnevno, prosečna vrednost 0,5 mg) ima dodatni efekat od oko 7 % (Clarke R, Armitage J 2000). Terapija samo vitaminom B6 ne utiče na smanjenje nivoa homocisteina našte. Nadoknada vitamina B6 smanjuje hiperhomocisteinemiju posle opterećenja metioninom, ali manje nego kada se koristi u kombinaciji sa folnom kiselinom (van der Griend i sar 2000). Vitamin B6 predstavlja ko-faktor u transsulfuracionoj putanji homocisteina u cistein. Nadoknada betaina kod pacijenata sa homocistinurijom značajno utiče na smanjenje homocisteina (Wilcken DE 1997). Istraživanje na zdravim ispitanicima je pokazalo da nadoknada betaina značajno smanjuje homocistein našte, mada u manjoj meri nego što se postiže nadoknadom folnom kiselinom (Brouwer IA i sar 2000). Holin kao prekursor betaina može delovati kao drugi mehanizam za smanjenje koncentracije homocisteina u serumu našte i posle opterećenja metioninom (Olhof MR i sar 2005).

Hiperhomocisteinemija kod pacijenata sa homocistinurijom povećava incidencu ranih aterotrombotskih događaja. Brojne studije su pokazale povezanost između blago do umereno povišenih nivoa homocisteina i rizika za kardiovaskularne bolesti u opštoj populaciji, kao i kod pacijenata kod kojih je već dijagnostikovano kardiovaskularno oboljenje. Rutinski skrining na povišen homocistein još nije preporučen (Malinow MR i sar 1999, Lange H i sar 2004) , ali se preporučuje skrining kod osoba sa aterotrombotskom bolešću i kod osoba gde postoji porodična anamneza rane aterosklerotske bolesti. Smanjenje nivoa homocisteina i rizika za kardiovaskularne bolesti postiže se vitaminskom nadoknadom: folnom kiselinom, vitaminima B6 i B12. Rezultati Dimitrijević Srećković V, pokazuju da već šestomesečna individualno podešena mediteranska ishrana ima statistički značajan efekat na indeks telesne mase, smanjenje stomachne gojaznosti, insulinsku rezistenciju, lipidni status, odnos LDL/HDL holesterola, krvni pritisak i smanjenje homocisteina. Korigujući ove faktore značajno doprinosimo

prevenciji kardiovaskularnih bolesti, pre svega nastanku angine pektoris, infarkta miokarda, šloga i gangrene ( Dimitrijević Srećković V 2008, Dimitrijević Srećković V i sar 2003).

## 1.2. METABOLIČKI SINDROM

### 1.2.1. Istorijat metaboličkog sindroma

Porast gojaznosti i metaboličkih poremećaja poslednjih decenija predstavljaju globalan i veoma ozbiljan problem i predmet su brojnih istraživanja i studija. Švedski lekar Kylin E prvi je ukazao dvadesetih godina prošlog veka na udruženost različitih metaboličkih poremećaja, kao što su povišene vrednosti glikemije, povećan krvni pritisak i pojava gihta (Kylin E 1923). Pre više od pedeset godina *Vague* iz Marselja je ukazao na androgeni odnosno muški tip gojaznosti kao fenotip gojaznosti koji karakterišu metabolički poremećaji povezani sa DM2 i kardiovaskularnom bolešću. (*Vague* J 1996) *Kamus* je 1966. godine prvi ukazao na poremećaj koji je nazvao metabolički sindrom i istakao da je kod bolesnika sa šećernom bolešću, poremećajem lipidnog statusa i gihtom znatno povećana mogućnost pojave bolesti krvnih sudova. (*Camus* JP 1966) Nešto kasnije *Haller* i saradnici proširili su pojam metaboličkog sindroma i njime obuhvatili gojaznost, hiperlipoproteinemiju, DM2, giht i hipertenziju. (*Haller* H i sar 1967) *Raven* 1988. godine umesto metaboličkog sindroma poremećaj naziva „Sindrom X” pod kojim podrazumeva DM2, hiperlipoproteinemije, hipertenziju i insulinsku rezistenciju. *Raven* pod hiperlipoproteinemijom podrazumeva povišen nivo triglicerida i snižene vrednosti HDL holesterola, što karakteriše hiperlipoproteinemiju tip IV i smatra da insulinska rezistencija nije poseban metabolički poremećaj već je nerazdvojivi i sastavni deo „Sindroma X” (*Reaven* GM 1988).

*DeFonzo* i *Ferrannini* za ovaj poremećaj predlažu naziv „Sindrom insulinske rezistencije“ s obzirom da je u osnovi poremećaja insulinska rezistencija. (*De Fronzo* RA, *Ferrannini* F 1991). Postoji saglasnost bez obzira na naziv ovog poremećaja da su pacijenti sa ovim sindromom veoma ugroženi kada su u pitanju bolesti srca i krvnih sudova. (*Kaplan* NM 2002). Uzroci velikog porasta gojaznosti u svetu i kod nas su nepravilna ishrana bogata prostim ugljenim hidratima iz slatkiša i slatkih napitaka, zasićenim masnoćama životinjskog porekla, iz punomasnih mlečnih proizvoda i mesnih

prerađevina. Takođe, pržena i pohovana hrana prepuna štetnih lipidnih peroksida u restoranima brze hrane uz nedovoljno korišćenje svežeg voća i povrća dovode do sve veće gojaznosti i poremećaja, kao što su pre-metabolički i metabolički sindrom koji predstavljaju uvod u pre - dijabetes, dijabetes i vaskularne komplikacije. (Dimitrijević Srećković V 2013)

Rezultati Dimitrijević Srećković V, pokazali su prisustvo metaboličkog sindroma kod 37 % gojazne dece i omladine dok je preostalih 63 % imalo pre-metabolički sindrom (samo povećan obim struka ili povećan obim struka i još jedan faktor). Nađeno je prisustvo metaboličkog sindroma kod 37 % gojazne dece i omladine dok je preostalih 63 % imalo pre-metabolički sindrom, najčešće povećan obim struka i nizak HDL –holesterol. Učestalost metaboličkog sindroma povećavala se statistički značajno sa godinama: kod dece uzrasta 7 do 15 godine iznosila je 34.8 %, kod adolescenata od 16 do 20 godine 38.9 % i mladih od 20 do 30 godine - 58.1 %. (Dimitrijević. Srećković V 2008).

### **1.2.2. Definisanje metaboličkog sindroma**

Metabolički sindrom predstavlja kompleksan zdravstveni poremećaj koji direktno povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih aterosklerotskih bolesti i DM2. Iako je koncept metaboličkog sindroma globalno bio prihvaćen, tek devedesetih godina prošlog veka javlja se inicijativa da se utvrdi međunarodno priznata definicija. Inicijativu za postizanje saglasnosti oko definisanja metaboličkog sindroma, pokrenula je *World Health Organization* (WHO, 2002) iznevši preporuke za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma koje su podrazumevale prisustvo sledećih faktora: dijabetes melitus tip 2, povišena vrednost glikemije našte, intolerancija glikoze ili insulinska rezistencija potvrđena HOMA indeksom i postojanje dva ili više od navedenih faktora sindroma: ITM  $> 30\text{kg/m}^2$  ili odnos struka/kuka  $> 0,9$  kod muškaraca odnosno  $> 0,85$  kod žena, serumski trigliceridi  $\geq 1,7\text{mmol/l}$ , HDL holesterol  $< 0,9\text{mmol/l}$  kod muškaraca odnosno  $< 1,0$  kod žena, mikroalbuminurija  $> 20\mu\text{g/min}$ , krvni pritisak  $\geq 140/90\text{mmHg}$  (Alberti KG, Zimmet PZ 1998).

Nakon preporuka WHO, NCEP: ATP III i *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) dali su svoje definicije koje su se saglasile oko suštinskih komponenti – intolerancije glikoze, gojaznosti, hipertenzije, hiperlipoproteinemije, ali

su se razlikovale u detaljima i pojedinim kriterijumima. Kriterijumi NCEP: ATP III za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma bazirali su se na postojanju tri ili više elemenata od ponuđenih kriterijuma: gojaznost centralnog tipa; obim struka >102cm kod muškaraca odnosno >88cm kod žena; serumski trigliceridi  $\geq 1,7$ mmol/l; HDL holesterol <1,0 mmol/l kod muškaraca odnosno <1,3 kod žena; krvni pritisak  $\geq 130/85$ mmHg; glikemija našte  $\geq 6,1$ mmol/l (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 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) 2001). Kriterijumi EGIR za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma zasnivani na postojanju hiperinsulinemije našte, kao i još dva ili više od sledećih kriterijuma: glikemija našte  $\geq 6,1$ mmol/l (ali ne osobe obolele od dijabetes melitusa); krvni pritisak  $\geq 140/90$ mmHg i/ili korišćenje antihipertenzivne terapije; trigliceridi >2mmol/L ili HDL holesterol <1mmol/l ili korišćenje hipolipemika i gojaznost centralnog tipa: obim struka > 94cm kod muškaraca odnosno >80cm kod žena (Balkau B, Charles MA, 1999).

*International Diabetes Federation-IDF* je 2005.godine objavila smernice za definisanje i dijagnostikovanje metaboličkog sindroma kod odraslih (Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation (IDF) and International Association for the Study of Obesity (IASO), 2004).

Metabolički sindrom se kod odraslih definiše kombinacijom faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tip 2 koji obuhvata abdominalnu gojaznost, hiperlipoproteinemiju, intoleranciju na glikozu i hipertenziju.

IDF kriterijumi za dijagnostikovanje metaboličkog sindroma baziraju se na postojanju dokazane abdominalne gojaznosti (obim struka sa vrednostima određenim etničkom pripadnošću kod muškaraca/žena: Evropa  $\geq 94/ \geq 80$  cm; Severna Amerika  $\geq 102$ cm/ $\geq 88$  cm; Kina  $\geq 90$  cm/ $\geq 80$  cm; Japan  $\geq 90/ \geq 85$  cm; Južna i Centralna Amerika koriste vrednosti azijske populacije, a Afrika, Istočni Mediteran i Bliski istok vrednosti evropske populacije i postojanje još dva od četiri iz grupe sledećih kriterijuma: trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/l ili specifični tretman poremećaja; HDL-holesterol <1.03mmol/l kod muškaraca odnosno < 1.29 mmol/l kod žena ili specifični tretman poremećaja; krvni pritisak  $\geq 135/85$ mmHg ili korišćenje antihipertenzivne terapije; glikemija našte  $\geq 5,6$  mmol/l i/ili prethodno dijagnostikovani diabetes mellitus tip 2. Prisustvo tri ili više

elemenata znatno povećava rizik od pojave koronarne bolesti srca i oboljevanja od DM2 (Sattar N i sar. 2003). SiMS rizik skor kao metod za kvantifikaciju metaboličkog sindroma u istraživanjima Srečković B. i sar. korelirao je sa homocisteinom sa visokom značajnošću čime se potvrđuje da je homocistein jedan od pridruženih faktora metaboličkog sindroma. (Srečković B. i sar. 2018.)

### **1.2.3. Parametri metaboličkog sindroma**

#### **1.2.3.1. Gojaznost**

Gojaznost predstavlja novu svetsku epidemiju i poslednjih decenija zastupljena je čak i kod dece, adolescenata i mlađih uzrasta od dvadesete do tridesete godine. Obim struka predstavlja najpouzdaniju metodu za procenu metaboličkog i kardiovaskularnog rizika.

Razlikuju se dva osnovna tipa gojaznosti prema rasporedu depoa masnog tkiva: visceralni, centralni, androidni, abdominalni tip (oblik jabuke), koga karakteriše nakupljanje masnih depoa u centralnim partijama tela, ramenom pojasu i abdomenu, oko unutrašnjih organa (intraabdominalno, viscelarno, masno tkivo bogato je masnim ćelijama i metabolički je veoma aktivno) i periferni, ginoidni, subkutani tip (oblik kruške) koga karakteriše nakupljanje masnog tkiva potkožno, pretežno u gluteofemoralnoj regiji i retke metaboličke komplikacije.

Svetska zdravstvena organizacija predlaže dva ranga merenja za evropsku populaciju:

- I. obim struka preko 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno preko 80 cm kod osoba ženskog pola predstavlja gornju granicu, preko koje ne bi trebalo dodavati težinu;
- II. obim struka preko 102 cm kod muškaraca, odnosno 88 cm kod žena predstavlja granicu koja zahteva hitnu redukciju telesne težine.

Obim struka je najjednostavniji, ali pouzdan pokazatelj veličine intraabdominalnih masnih depoa (Pouliot MC i sar 1994). IDF centralno mesto dodeljuje prisustvu stomadne gojaznosti – izražene preko obima struka, kao jednom od glavnih uzroka IR. Insulinska rezistencija je dokazana kod oko 5% osoba sa normalnim obimom

struka (WHO 2002, Albetri KG, Zimmet PZ 1998). Pozitivna korelacija PAI -1 sa HOMA IR i glikemijom, a negativna korelacija sa HDL-holesterolom u grupi dece i adolescenata sa MS, kao i pozitivna korelacija sa obimom struka u grupi sa pre-MS, ukazuje da visceralno masno tkivo može biti veza između povišene vrednosti PAI-1 i IR i pre-MS i MS pacijenata. Novina ovih rezultata je da hiperinsulinizam i IR prethode pojavi MS i da su viši kod pre-MS pacijenata, koje takođe karakteriše rizik ranih aterosklerotskih komplikacija. (Dimitrijević Srećkovic V, 2008.) Novootkrivene sekretorne funkcije masnih ćelija ukazuju na njegov važan endokrinološki aspekt, zbog hormona koji utiču na energetske hemostazu, metabolizam masti i lipida, vaskularne hemostaze i uloge u nastanku imunog odgovora (Verdehlo Machado M, Cortez-Pinto H, 2014). Adipociti predstavljaju izvor inflamatornih citokina (interleukina 6, tumor nekroze faktora alfa), leptina, rezistina i angiotenzina. Brojne studije istražuju efekat citokona na IR u mišićima, regulaciju sinteze proteina akutne faze u jetri CRP i fibrinogena, aktiviranje makrofaga u aterosklerotskom plaku (Ridker PM i sar 2003). Kod gojaznosti dolazi do promene funkcije masnog tkiva, sekrecije citokina, hronične inflamacije i IR. Više vrednosti homocisteina nađene su kod pacijenata sa MS i klinički manifestovanim aterosklerotskim vaskularnim komplikacijama. Hiperhomocisteinemija korelira sa hiperinsulinizmom i IR i povećava oksidativni stres, koji uzrokuje oksidativne povrede vaskularnog endotela, endotelnu disfunkciju, što sve doprinosi hipertenziji i aterosklerozi (Srećkovic B i sar 2017).

Dokazano je da adiponektin ima antiinflamatornu i antiaterogenu ulogu. Kod gojaznih osoba smanjeno je oslobađanje protektivnog adiponektina. Gojaznost uzrokuje protrombotičko-hiperkoaguabilno stanje koje utiče na razvoj ateroskleroze i igra ulogu u nastanku akutnih koronarnih događaja. Poremećaj koagulacije i fibrinolize, izazvani gojaznošću, doprinose razvoju endotelne disfunkcije i akutnih koronarnih sindroma. Tromboza koja nastaje sa rupturom ili erozijom plaka jedan je od ključnih elemenata u nastanku akutnih koronarnih događaja i određuje njihovu ozbiljnost (nestabilna angina, infarkt miokarda). Narušavanje procesa koagulacije i fibrinolize doprineće nastanku tromba, koji dovodi do potpune ili delimične okluzije arterijskog krvnog suda. Prisustvo protrombotičkog stanja kod pacijenata sa metaboličkim sindromom uticaće na klinički ishod. Gojazne osobe sa MS imaju povišene vrednosti CRP, a gojaznost predstavlja proinflamatorno stanje, koje je udruženo sa nastankom nestabilnog aterosklerotskog

plaka (Trayhurn P, Wood IS 2004). Pacijenti sa MS imaju pet puta veći rizik za nastanak DM2, a ukoliko osoba oboli od dijabetesa, kardiovaskularni rizik postaje još veći. Rezultati finsko-britanskog istraživanja, pokazali su da na hromozomu 16 postoji gen (nazvan FTO) koji utiče na gojaznost (Frayling TM i sar 2007). Istraživanje sprovedeno na više od 40.000 ljudi pokazalo je da su osobe nosioci dva gena FTO izložene za 70 % većoj opasnosti od pojave gojaznosti od osoba bez FTO gena. Nepravilna ishrana i unošenje u dužem vremenskom periodu veće količine energetski hranljivih materija, nego što može da se potroši, dovodi do prekomernog nakupljanja energije u obliku masne mase koja uzrokuje brojne hronične komplikacije i komorbiditete. Mišićna aktivnost je najvažniji način kojim se energija oslobađa iz organizma i oko trećine dnevno utrošene energije se potroši mišićnim radom. Ako je veliki energetski unos, a smanjena fizička aktivnost, kao posledica javiće se gojaznost. Višak ugljenih hidrata pretvara se u trigliceride, koji se transportuju do tkiva i u njima deponuju. Glavni organ u kome se obavlja transformacija je jetra. Deponovanje masti u masne depoe obavlja se u obliku hilomikrona i lipoproteina veoma male gustine. Molekul triglicerida je suviše velik da bi ušao u ćeliju. Krvlju dospeli trigliceridi se prvo hidrolizuju pod dejstvom enzima lipaze u kapilarima i pri tome nastaju masne kiseline. Da bi se one deponovale potreban je glicerol u ćeliji, a on potiče od razgrađenih ugljenih hidrata. Prema tome, deponovanje masti u ćelijama masnog tkiva je uslovljeno metabolizmom šećera. Ne-alkoholna-masna bolest jetre (NAFLD) je često udružena sa gojaznošću i može se manifestovati od steatoze, preko steatohepatitisa, fibroze do ciroze jetre i često može biti udružena sa povišenim vrednostima homocisteina u serumu (De Carvalho SC 2013).

Masno tkivo u organizmu zdravih osoba nalazi se u određenoj količini i služi kao potporno tkivo i energetska rezerva. Nalazi se u međućelijskom prostoru, među vlaknima skeletnih mišića. Kod gojaznih osoba raspored masti je nešto drugačiji. Kod muškaraca se masno tkivo nagomilava u grudnom košu, gornjem delu trbuha, na vratu i licu. Kod žena ono se pretežno nagomilava u trbuhu, glutealnim predelima i ekstremitetima. Povećanje količine masnog tkiva u organizmu gojaznih osoba se ispoljava povećanjem broja i veličine masnih ćelija.

U krvnoj plazmi gojaznih osoba povećana je koncentracija slobodnih masnih kiselina, holesterola i triglicerida, i najozbiljnije komplikacije gojaznost ostavlja na kardiovaskularni sistem. Povećanje volumena cirkulišuće krvi zahteva pojačan rad srca i

to se uglavnom ostvaruje povećanjem srčane frekvence ili povećanjem udarne zapremine srca. Kao posledica toga javlja se hipertenzija, a ne retko i hipertrofija leve komore. Svi ovi činioci utiču na pojavu zastojne srčane insuficijencije kod gojaznih osoba. Aterosklerotske promene na krvnim sudovima utiču na pojavu moždanog ili srčanog udara.

### **1.2.3.2. Insulinska rezistencija**

Insulinska rezistencija leži u osnovi metaboličkog sindroma. Gojaznost predstavlja najvažniji faktor za nastanak IR. Stomačno masno tkivo je izvor SMK i citokina koji su uključeni u razvoj IR. Odgovor na insulin manji od normalnog, uzrokuje hiperinsulinemiju da bi se održali euglikemijski uslovi (Maffeis C i sar 2008). Zbog pojačanog lučenja  $\beta$ -ćelija i kompezatorne hiperinsulinemije javlja se IR. Slabije inhibirana glikoneogeneza, poremećeno preuzimanje glikoze u mišićima i slabije inhibirana lipoliza u masnom tkivu tri su glavne karakteristike IR. Stomačna gojaznost, acanthosis nigricans, akne, maljavost su klinički markeri IR. Postprandijalna hiperinsulinemija javlja se pre pojave hiperinsulinemije naše.

Pored metabolizma glikoze insulin ima i druge značajne uloge. Promoviše metabolizam proteina i aminokiselina i utiče na skladištenje i korišćenje masnih kiselina. Masne kiseline i aminokiseline se ne metabolišu normalno u uslovima IR. U vaskularnim događajima, naročito endotelnoj disfunkciji insulin ima značajnu ulogu. Poremećaj metabolizma masnih kiselina ubrzava aterosklerozu, povećava rizik za infarkt miokarda, perifernu arterijsku bolest i cerebrovaskularni insult (Coulston AM i sar, 2004).

Povećanje cirkulišućih masnih kiselina predstavlja značajan činilac u razvoju IR. Slobodne masne kiseline (SMK) poreklom su iz triglicerida u masnom tkivu koji se oslobađaju delovanjem enzima zavisnih od ciklične adenzin-monofosfat hormon-senzitivne lipaze. SMK nastaju lipolizom lipoproteina bogatih trigliceridima u tkivima delovanjem lipoproteinske lipaze (Eckel RH 1989). Suvišne masne kiseline izazivaju IR kada stignu do tkiva koja su osetljiva na insulin. Masne kiseline u mišićima smanjuju osetljivost insulina inhibicijom preuzimanja glikoze posredovane insulinom. Hiperglikemija povećava pankreasno lučenje insulina i pospešuje hiperinsulinemiju. U jetri SMK povećavaju produkciju glikoze, triglicerida i sekreciju VLDL, što dovodi do smanjenja pretvaranja glikoze u glikogen i povećanog lipidnog nakupljanja. Pored toga



insulin dovodi do inhibicije lipolize u masnom tkivu (Jensen MD i sar 1989). Steinberger J potvrđuje da je IR povezana sa nakupljanjem visceralne abdominalne masti (Steinberger J, 2003).

Insulinsku rezistenciju karakterišu i drugi pridruženi faktori metaboličkom sindromu. Povećanje apolipoproteina B, mokraćne kiseline, protrombotskih faktora (fibrinogena, PAI-1), serumskog viskoziteta, homocisteina, retinol-vezujućeg proteina 4, broja leukocita, mikroalbuminurija, opstruktivna apneja, sindrom policističnih jajnika, povezani su sa IR (Vague J 1956).

Zlatni standard za procenu IR je hiperinsulinemijski euglikemijski klamp. Najčešće korišćeni pokazatelji IR su koncentracije insulina u plazmi našte i procena modela homeostaze (engl. *homeostasis model assessment*, HOMA-IR) izvedena iz koncentracija insulina i glikoze u plazmi natašte. Rezultati Dimitrijević Srećković V. i sar. pokazali su u istraživanju na deci i adolescentima prisustvo MS u 38 %, dok je preostalih 62% pokazivalo prisustvo 1 - 2 kriterijuma MS (uglavnom obim struka i snižen HDL) i činili su grupu sa pre-metaboličkim sindromom. Pacijente sa MS karakterisao je povećan ITM, obim struka, povišena srednja vrednost insulinemije u toku oralnog glikoza tolerans testa (OGTT), povećan HOMA-IR, parametar insulinske rezistencije, povećan HOMA beta kao parametar insulinske sekrecije, što je bilo praćeno povišenim vrednostima krvnog pritiska, triglicerida uz nizak HDL-holesterol. Pacijenti sa MS imali su povišen PAI-1 i smanjenu antioksidantnu zaštitu i intoleranciju na glikozu u 18.1 %. Pacijenti sa pre-MS imali su povišenu srednju vrednost insulina u OGTT, povišen HOMA-IR, HOMA beta, protrombogeni status, mikroalbuminuriju, uz smanjenu antioksidantnu zaštitu. Povišene vrednosti HOMA-IR i HOMA beta, povišena srednja vrednost insulina u OGTT potvrđuju povećanu insulinsku sekreciju, hiperinsulinizam, smanjenu insulinsku senzitivnost i IR kod pacijenata sa MS i pre-MS već kod mladih gojaznih osoba. Pojava hiperinsulinizma, smanjena insulinska senzitivnost i IR mogu prethoditi pojavi MS u toku narednih godina ako se pridoda još neki faktor i ne pristupi terapijskim merama. (Dimitrijević Srećković V 2011.)

Etiologija IR uključuje genetske faktore, faktore spoljašnje sredine kao što su povećan unos hrane, smanjena fizička aktivnost, starenje i pušenje. Korišćenje tiazidnih diuretika, beta adrenergičkih antagonista, glukokortikoida mogu uzrokovati IR. Glukokortikoidi, antagonisti insulina, povećavaju glikoneogenezu u jetri smanjuju

preuzimanje glikoze u perifernim tkivima i na taj način pogoršavaju rezistenciju na insulin. Glikokortikoidi u skeletnim mišićima remete translokaciju transportera glikoze (GLUT4) (Francisco A i sar 2013). Lee Y i saradnici pokazali su da glikokortikoidi smanjuju vazodilataciju izazvanu insulinom putem azot-monoksida i ciljna tkiva dobijaju manje glikoze (Lee Y i sar. 1994).

U radu Srećković B i saradnika, 2017. nađena je statistička značajnost razlike između grupa sa MS i bez MS za obim struka, ITM, sistolni i dijastolni krvni pritisak, trigliceride, HDL-holesterol sa visokom statističkom značajnošću, kao i za glikemiju, CRP, Apo B, HOMA-IR sa statističkom značajnošću. (Srećković B i sar 2017.)

Brojne studije pokazale su udruženost insulinske rezistencije sa povišenim tumor nekrosis faktorom- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleukinom 6 (IL-6), makrofagima i monocitnim hemoatraktantnim proteinom-1 (MCP-1), PAI-1, adiposinom i sniženim adiponektinom. (Shaodong G 2014). TNF-  $\alpha$  a je glavni faktor koji utiče na lučenje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva u krvotok. Kod gojaznih osoba masno tkivo produkuje TNF-a koji je glavni faktor koji utiče na lučenje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva u krvotok i doprinosi razvoju IR (Weisberg SP i sar 2003).

Adiponektin pokazuje izraženu negativnu korelaciju sa IR u lipodistrofiji i gojaznosti (Oral E i sar 2011). Različitim mehanizmima adiponektin poboljšava insulinsku osetljivost: izaziva oksidaciju masnih kiselina u jetri, smanjuje sintezu lipida, smanjuje preuzimanje SMK i sprečava glikoneogenezu. U mišićnom tkivu adiponektin pospešuje oksidaciji glukoze i SMK, u masnom tkivu sprečava lučenje TNF-  $\alpha$ . Pored toga, adiponektin utiče na smanjenje adhezivnosti molekula na zidu krvnih sudova, sprečava hemotaksu makrofaga i njihovo transformisanje u penaste ćelije, sprečava proliferaciju glatkomišićnih ćelija i inflamaciju koji su odgovorni za aterogenezu. Istraživanja su pokazala da se sa smanjenjem težine povećavaju nivoi adiponektina (Lesniak W i sar 2003) .

Smanjen energetske unosa, redukcija telesne težine i fizička aktivnost poboljšavaju osetljivost na insulin i smanjuju insulinsku rezistenciju.

### **1.2.3.3. Poremećaji glikoregulacije - predijabetes i dijabetes melitus tip 2**

Poremećaj glikoregulacije i pojava predijabetesa i dijabetesa melitusa tip 2 najčešća su posledica gojaznosti. Dugogodišnje povećano unošenje prostih ugljenih

hidrata iscrpljuje  $\beta$ -ćelije pankreasa i one počinju da stvaraju nedovoljne količine insulina. To se manifestuje povećanjem koncentracije glikoze u krvi i pojavom DM2.

Insulinska rezistencija u  $\beta$ -ćelijama pankreasnih ostrvaca utiče na negativnu modifikaciju signala koji pokreću lučenje insulina zavisno od nivoa glikoze. Iako SMK mogu da stimulišu lučenje insulina, povećano i produženo izlaganje izuzetno visokim koncentracijama SMK dovodi do smanjenja lučenja insulina. Smatra se da je lipotoksičnost odgovorna za ove promene (Trayhurn P, Wood IS 2004).

Abdominalna gojaznost, hiperinsulinemija, hiperglikemija, hiperlipoproteinemija i hipertenzija su najčešći znaci MS koji značajno utiču na povećanu prevalenciju KVB kod pacijenata sa DM2. Hipertrigliceridemija i hiperholesterolemija sa povišenim vrednostima LDL-a javljaju se kod nezadovoljavajuće metaboličke kontrole. Apolipoprotein B, aterogena frakcija lipoproteina, direktno je povezan sa pojavom KVB u DM2. Lp(a) zbog slične građe sa plazminogenom stimuliše stvaranje PAI-1. Povećana aktivnost PAI-1 kod DM2 vodi smanjenom prelasku plazminogena u plazmin usled čega je smanjena tromboliza.

Prolongirana hiperglikemija mehanizmom neenzimatske glikozilacije proteina i povećanim oksidativnim stresom smatra se glavnim faktorom u patogenezi ateroskleroze. Oksidativni stres u DM2 posledica je povećane produkcije slobodnih radikala i smanjenog kapaciteta antioksidativne zaštite. Homocistein predstavlja nezavisni faktor rizika za aterosklerotske vaskularne bolesti i za vensku trombozu. (Srećković B 2009.) Već u fazi premetaboličkog sindroma javlja se hiperinsulinizam, povišeni faktori zapaljenja i tromboze i rizik za rane vaskularne komplikacije. Kod adolescenata i mladih našli smo prisutnost predijabetesa - povišenu glikemiju našte u 3.7 % kod adolescenata i 11.1 % kod mladih od 20 do 30 godine, dok je intolerancija na glikozu bila dva puta češće zastupljena 7.4 % kod adolescenata i 22.2 % kod mladih od 20 do 30 godine (Dimitrijević Srećković V i sar. 2008)

#### **1.2.3.4. Hiperlipoproteinemija**

Osobe sa MS karakteriše hiperlipoproteinemija tip IV koju karakterišu povišene vrednosti triglicerida uz snižen HDL-holesterol. Često je prisutno povećanje apolipoproteina B, dok LDL-holesterol može biti normalan ili blago povišen. Hiperlipoproteinemija je nezavistan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnog

oboljenja, pored već značajne uloge povišenog ukupnog holesterola i LDL holesterola. Havarth NC i saradnici ističu da su snižene vrednosti HDL-holesterola snažan prediktor kardiovaskularnog rizika, čak snažniji od povišenog LDL-holesterola (Havarth NC i sar 2001). Metabolički sindrom takođe karakteriše povišenje malih gustih čestica LDL-a i hiperinsulinizam koji stimuliše stvaranje ateromatoznog plaka. Dolazi do povećanja proliferacije mišića i veziva, povećanja aktivnosti LDL receptora, povećanja sinteze holesterola i lipida, povećanja vrednosti faktora rasta i ubrzanog razvoja ateroskleroze (Steinmetz A i sar 2001). Najnoviji rezultati Srećković B. i saradnika pokazali su pozitivnu korelaciju između homocisteina i struk/kuk odnosa, srednje vrednosti pritiska, triglicerida, Apo B, HbAlc, HOMA-IR i negativnu korelaciju sa Apo E. (Srećković B i sar. 2018)

#### **1.2.3.5. Hipertenzija**

Hipertenzija predstavlja jedan od pet faktora uključenih u definiciju metaboličkog sindroma. Hiperinsulinizam i insulinska rezistencija kod gojaznih odgovorni su za hipertenziju (Ferrannini E i sar 1987). Insulin dovodi do povećanja produkcije azot-monoksida, moćnog vazodilatatora iz endotelnih ćelija krvnih sudova (Steinberg HO i sar 1994). Pored toga insulin deluje na reapsorpciju natrijuma u bubrezima, povećanje cirkulišućeg nivoa i razvoj hipertenzije (De Fronzo i sar 1975).

Kod pacijenata sa insulinskom rezistencijom, gubi se normalan vazodilatatorni odgovor na insulin zbog nemogućnosti povećanja produkcije azot-monoksida. Dolazi do poremećaja membranskog transporta jona i povećanja intracelularne akumulacije natrijuma, proliferacije glatkih mišićnih ćelija krvnog suda i njihove senzibilizacije na kateholamine i angiotenzin II (Tooke JE i sar 2000). Kod gojaznih osoba povećano je lokalno stvaranje angiotenzina II ( Engeli i sar 2003). Renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) se aktivira padom volumena krvi, odnosno tenzije, usled čega bubrezi oslobađaju renin koji stimuliše produkciju angiotenzina I, koji se onda konvertuje u angiotenzin II. Angiotenzin II potom pojačava tubularnu reapsorpciju natrijuma, povećava otpor protoku perifernih arterija i stimuliše simpatički nervni sistem, ostvarujući na taj način porast krvnog pritiska (Redon J i sar 2009). Oslobađanje renina i formiranje angiotenzina II, povratnom regulacijom, zaustavlja se retencijom natrijuma i porastom ekstracelularne tečnosti. Kod metaboličkog sindroma RAAS ostaje stalno

aktiviran, verovatno usled smanjene isporuke natrijuma bubrežima, povećane simpatičke aktivnosti, vazokonstrukcije aferentnih arteriola i posledičnog daljeg oslobađanja renina ili povećanog generisanja angiotenzinogena u masnom tkivu (Redon J i sar 2009 ).

Postoje četiri mehanizma kako hiperinsulinemija indukuje hipertenziju:

- I. Insulin može smanjiti izlučivanje natrijuma urinom što posledično dovodi do retencije natrijuma (De Fronzo i sar 1975).
- II. Insulin stimuliše simpatički nervni sistem, povećava vrednosti noradrenalina, krvnog pritiska i ubrzava puls, a stimulacija simpatičkog nervnog sistema IR (Facchini FS i sar 1996).
- III. Insulin stimuliše razmenu natrijuma i vodonika u različitim ćelijskim tipovima, razmenu kalcijuma i ćelijski rast. Povećanje koncentracije natrijuma i kalcijuma pojačava osetljivost vaskularnih glatkih mišića na presorne efekte noradrenalina, angiotenzina i opterećenja soli, što sve dovodi do hipertenzije (Zavaroni I i sar 1992).
- IV. Insulin je moćan faktor rasta koji doprinosi razvoju hipertenzije uzrokujući vaskularnu hipertrofiju i suženje lumena krvnih sudova koji učestvuju u regulaciji krvnog pritiska (Zavaroni I i sar 1992).

Hipertenzija je faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca, srčane insuficijencije, šloga, demencije, perifernih vaskularnih oboljenja, bubrežne insuficijencije.

## **1.2.4. Patofiziološki aspekti metaboličkog sindroma**

### **1.2.4.1. Proinflamatorni citokini**

Mnoga istraživanja potvrđuju povezanost MS i inflamacije. Masno stomačno tkivo odgovorno je za povećanu produkciju inflamatornih citokina, a posledično i CRP (Trayhurn P, Wood IS 2004). Makrofagi koji potiču od monocita u masnom tkivu mogu biti izvor stvaranja inflamatornih citokina (Weisberg SP i sar 2003, Stefan N i sar. 2008).

Moon B i saradnici ističu mogućnost da rezistin snižava insulinom stimulisanu preuzimanje glikoze u skeletnim mišićima (Moon B i sar 2003). Adipociti proizvode adiponektin koji povećava osetljivost na insulin i inhibira inflamatorne procese (Nawarocki AR i sar 2004). Adiponektin inhibira glikoneogenezu u jetri (Combs TP i sar 2001), povećava transport glikoze u mišićima, povećava oksidaciju masnih kiselina u skeletnim mišićima i jetri. Adiponektin sprečava nastanak DM2, a pacijente sa MS karakterišu snižene vrednosti adiponektina (Matsuzawa Y i sar 2004). Snižen nivo adiponektina u korelaciji je sa porastom rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (Pischon T i sar 2004).

Koncentracija adiponektina u plazmi je obrnuto proporcionalna ITM, obimu struka odnosno stomačnoj gojaznosti (Shand BI i sar 2003). Novootkriveni adipocitokin visfatin značajan je u patogenezi metaboličkog sindroma (Stofkova A 2010).

### **1.2.4.2. Oksidativni stres**

U patofiziologiji MS, hipertenzije i DM2, oksidativni stres ima značajnu ulogu. Povećano stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta u skeletnim mišićima i kardiovaskularnom tkivu povezano je sa aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sistema (Wei Y i sar 2006, Blendea MC i sar 2005). Porast angiotenzina II može izazvati IR stvaranjem reaktivnih kiseoničnih vrsta u različitim tkivima, uključujući i vaskularne glatke mišiće i skeletne mišiće kod pacijenata sa MS (Wei Y i sar 2006, Giacchetti G i sar 2005). Funkcija endoplazmatskog retikuluma bazira se na sintezi različitih materija i njihovom transportu kroz ćeliju. Materije koje su stvorene u endoplazmatskom retikulumu, kao što su proteini, lipidi i druge pakuju se u male vezikule, koje se odvajaju

od endoplazmatskog retikuluma i kreću do svog cilja, drugih organela ili ćelijske membrane, gde se ili ugrađuju u nju ili izbacuju u vanćelijsku sredinu. Kada količina hranljivih materija značajno poraste i dostigne patološki nivo, u endoplazmatskom retikulumu se aktivira poseban proteinski odgovor za koji se smatra da zauzima značajno mesto u razvoju IR, poremećaju funkcije adipocita i MS (Gregor MF i sar 2007). Aktivacija proteinskog odgovora endoplazmatskog retikuluma dovodi do oksidativnog stresa koji uzrokuje toksičnu akumulaciju reaktivnih kiseoničnih vrsta unutar ćelije, i povećanog stvaranja proinflammatoryh faktora kao što su IL-6 i TNF- $\alpha$  (Sowers JR. 2009). Oksidativni stres, kao posledica nagomilanih masti, smatra se značajnom karikom u razvoju MS (Furukawa S i sar 2004). Antioksidantna zaštita ispitivana preko enzima superoksid dizmutaze i glutation peroksidaze kod pacijenata sa DM2 i koronarnom bolešću pokazala je da je na donjim granicama normale, što govori o niskoj antioksidantnoj zaštiti ispitivanih pacijenata i velikoj sklonosti za razvoj aterosklerotskih komplikacija (Srećković B 2009). Abdominalna gojaznost ima centralnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije oslobađanjem proinflammatoryh citokina I pacijente sa MS karakteriše hiperhomocisteinemija. Hiperhomocisteinemija korelira sa IR, povećavajući oksidativni stres. Oksidativni stres izaziva endotelnu disfunkciju, hipertenziju i aterosklerozu. (Srećković B i sar 2018.)

### **1.3. Hiperhomocisteinemija i metabolički sindrom**

Gojazne osobe sa pre-metaboličkim sindromom (pre-MS) i metaboličkim sindromom (MS) imaju povišenu insulinsku sekreciju, hiperinsulinizam, IR, povišene faktore tromboze, PAI-1 i nisku antioksidantnu zaštitu. Naši raniji rezultati pokazali su pozitivnu korelaciju stomačne gojaznosti sa IR, ITM, insulinskom sekrecijom i IR, kao i negativnu korelaciju sa ITM i glutation peroksidazom. To potvrđuje da su insulinska sekrecija, hiperinsulinizam i IR u međusobnom odnosu sa smanjenom antioksidantnom zaštitom u gojaznih pacijenata (Dimitrijević-Srećković V i sar 2007).

MS je udružen sa dvostrukim povećanjem kardiovaskularnog mortaliteta i trostrukim povećanjem rizika od infarkta miokarda ili šloga. Pored toga, rizik razvijanja DM2 je pet puta veći kod ljudi sa MS (Stern MP i sar 2004). Stomačna gojaznost i IR igraju ključnu ulogu u razvoju MS, a stomačnu gojaznost karakterišu protrombogeni i

proinflamatorni faktori (Grundy SM i sar 2004). Homocistein je aminokiselina koja se stvara u metabolizmu metionina, koji je esencijalna aminokiselina koja se nalazi u proteinima hrane. Povišena vrednost homocisteina povezana je sa KVB i moždanim udarom (Clarke R i sar 2002). U mnogim istraživanjima dokazana je korelacija hiperhomocisteinemije sa IR i hiperinsulinizmom (Meigs JB i sar 2001). Hiperhomocisteinemija je karakterisala pacijente sa MS i klinički izraženim aterosklerotskim vaskularnim komplikacijama (Hajer GR i sar 2007).

Veliki broj istraživača analizirao je povezanost između nivoa homocisteina i endotelne disfunkcije. Homocistein povećava oksidativni stres, koji uzrokuje oksidativne povrede vaskularnog endotela. Dolazi do smanjenja vazodilatacije azot-oksidom, stimulacije proliferacije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, menjanja elastičnih svojstava vaskularnog zida, što doprinosi razvoju hipertenzije (Sengwayo D i sar 2013 ).

Wang i saradnici su dokazali da homocistein preko aktivacije adenzin-fosfatmono-kinaze (AMPK) blokira lipolizu u masnim ćelijama (Wang S i sar 2008) . Ly J. i saradnici u svojim istraživanjima dobili su pozitivnu korelaciju homocisteina sa leptinom, rezistinom i visfatinom, a negativnu korelaciju sa adiponektinom. (Ly Y i sar 2008). Hiperhomocisteinemija može povećati IR povećanom sekrecijom rezistina iz masnih ćelija kao i aktivacijom reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) preko protein kinaze C (PKC) i nuklearnog faktora (NF)- $\kappa$ B (Ly Y i sar 2008).

Sertoglu E i saradnici su pokazali da nivo homocisteina korelira sa komponentama MS, posebno sa sistolnim krvnim pritiskom. Udruženost homocisteina sa MS predstavlja opasnost za KVB (Sertoglu E i sar 2015). Naša ranija istraživanja kod osoba sa koronarnom bolešću pokazala su pozitivnu korelaciju homocisteina sa sistolnim pritiskom, trigliceridima i mokraćnom kiselinom, a negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom, što potvrđuje povezanost homocisteina sa IR i MS, kao i rizikom za aterosklerotske komplikacije (Srećković B.2010). Hiperhomocisteinemija je česta kod osoba sa MS koje imaju hipertenziju. Hiperhomocisteinemija i mikroalbuminurija udružene sa hiperinsulinemijom i insulinskom rezistencijom dovode do oštećenja endotela i povećanog rizika za aterosklerotske vaskularne komplikacije (Meigs JB 2001). Sa povećanjem vrednosti homocisteina raste rizik za cerebro-kardiovaskularne bolesti (Catena C i sar 2014). Poznato je da ateroskleroza počinje u detinjstvu i kardiovaskularna oboljenja mogu nastati ako deca i adolescenti imaju raniju izloženost faktorima rizika kao



što su povišen homocistein i komponente MS (Yakub M i sar 2014). Najnoviji rezultati pokazuju blisku povezanost između MS i epikardijalne debljine masnog tkiva i nivoa homocisteina, čak i u odsustvu koronarne bolesti (Balcioglu AS i sar 2014). Ispitivanja Dimitrijević Srećković V i sar. kod dece, adolescenata i mladih su pokazala da sa starošću dolazi do porasta stomačne gojaznosti, hiperinsulinemije, IR, hipertenzije, hipertrigliceridemije, predijabetesa (povišene glikemije našte i intolerancije na glikozu), ne-alkoholne masne bolesti jetre, kao i pridruženih faktora MS (CRP, PAI-1, mikroalbuminurija, homocisteina) (Dimitrijević Srećković V sar 2017).

#### 1.4. siMS skor: jednostavan metod za kvantifikaciju metaboličkog sindroma

Soldatovic I. kreirao je novi siMS skor i siMS skor rizika, kao jednostavan skor za kliničku upotrebu, koji je u ovom radu koreliran sa homocisteinom i drugim pridruženim faktorima MS.

Formula siMS skora je:

$$siMS\ skor = \frac{2 \times Struk}{Visina} + \frac{Gly}{ref.} + \frac{Tg}{ref.} + \frac{TA\ sistolni}{ref.} - \frac{HDL}{ref. (muško/žensko)}$$

Kada se referentne vrednosti zamene u formuli dobija se sledeće:

$$siMS\ skor = \frac{2 \times Struk}{Visina} + \frac{Gly}{5,6} + \frac{Tg}{1,7} + \frac{TA\ sistolni}{130} - \frac{HDL}{1,02\ ili\ 1,28\ (muško/žensko)}$$

Referentne vrednosti iz naše studije nisu obavezne i referentne vrednosti različitih laboratorija, nacija ili zemalja mogu biti korišćeni umesto prikazanih. Na taj način svaka komponenta se pretvara u indeks i postaje bezdimenziona, odnosno predstavlja udeo.

Formula siMS rizik skora predstavlja proširenje siMS skora i glasi:

$$siMS\ rizik\ skor = siMS\ skor \times \left( \frac{Starost}{45\ ili\ 50\ (muško/žensko)} \right) \times \left( \begin{array}{l} Pozitivna\ porodična\ anamneza \\ za\ kardio\ ili\ cerebrovask.\ događaj \\ (da = 1,2, ne = 1) \end{array} \right)$$

Starost i pozitivna porodična anamneza dodate su u siMS skor čime on postaje siMS rizik skor. Starost za muškarce od 45, a za žene 50 godina predstavlja godine starosti u kojima kreće naglo povećanje incidence kardio/cerebrovaskularnog rizika. Kod žena,

starost od 50 godina se smatra životnom dobi gde rizik od kardio/cerebrovaskularnog događaja između muškaraca i žena postaje sličan. U formuli, koeficijent 1,2 (20% veći rizik) je izabran kao prosečan rizik za događaj kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za kardio/cerebrovaskularni događaj. (Soldatović I i sar 2016).

Uzorak od 528 ispitanika je korišćen za validaciju skora. Skorovi koji se dobijaju kao suma zed skorova (svaka komponenta metaboličkog sindroma regresirana sa polom i uzrastom) i kao suma skorova dobijenih iz analize glavnih komponenti korišćeni su kao referentni metodi. Framingamski skor je korišćen za evaluaciju siMS rizik skora.

Rezultati su pokazali da korelacija između siMS skora i referentnih skorova iznosi 0,866 (suma zed skorova) i 0,822 (analiza glavnih komponenti). Korelacija između siMS rizik skora i Framinmskog skora je takođe visoka i iznosi 0,835 za grupu od 35 i više godina, odnosno 0,707 za grupu od 30 i više godina starosti.

Zaključeno je da siMS skor i siMS rizik skor pokazuju visoku korelaciju sa daleko kompleksnijim skorovima. Prednost ovih skorova je jednostavnost i klinička primenljivost posebno kada je u pitanju praćenje pacijenata, odnosno njihovog metaboličkog statusa. (Soldatovic I i sar 2016, Soldatovi I i sar 2017).

U našem nedavnom istraživanju ispitivana je korelacija siMS skora, kao metode za kvantifikaciju metaboličkog sindroma, sa IR, parametrima glikoregulacije, kao i drugih pridruženih faktora MS, faktora inflamacije i tromboze, mikroalbuminurije, masnog jetrinog indeksa (FLI) i homocisteina. Ovim radom obuhvaćeno je 479 gojaznih osoba sa Pre-MS i MS starosne dobi od 10 – 75 godina, prekomerne telesne težine i gojaznih, klasifikovanih u grupu mladih od 10 do 30 godine i grupu starijih pacijenata od 31 do 75 godine. siMS skor je bio viši u grupi starijih u odnosu na grupu mladih pacijenata. SiMS skor se povećavao sa poremećajem glikoregulacije i pacijenti sa predijabetesom imali su veći skor u odnosu na pacijente bez dijabetesa.

Dobijene su korelacije siMS skora sa srednjom insulinemijom, HOMA-IR, ALT, gama-GT, masnim indeksom jetre (FLI) u obe grupe i sa CRP u grupi mladih. SiMS skor u grupi starijih korelirao je sa PAI-1, mikroalbuminurijom, homocisteinom i HbA1c. Stomačna gojaznost, hipertenzija, hipertrigliceridemija, faktori inflamacije, IR, homocistein i mikroalbuminurija kao marker endotelne disfunkcije povećani su kod pacijenata sa Pre-MS i MS. Korelacija siMS skora sa hiperinsulinemijom i HOMA-IR potvrdili su da su hiperinsulinizam i IR u osnovi MS.

Korelacije siMS skora sa parametrima NAFLD i FLI, CRP, PAI-1, mikroalbuminurijom i homocisteinom pokazale su da su značajni pridruženi faktori MS. Pacijente sa predijabetesom karakterisale su izraženije vrednosti siMS skora u odnosu na pacijente bez prediabetesa. (V.Dimitrijević Srećković i sar 2017).

Naš drugi rad analizirao je siMS skor, kao metod za kvantifikaciju MS, predijabetes, IR, faktore tromboze i inflamacije, NAFLD, mikroalbuminuriju, homocistein i antioksidantni status kod gojazne dece, adolescenata i mladih. U studiju je uključeno 205 gojaznih osoba sa pre-MS i MS starosne dobi od 7 do 30 godina klasifikovanih prema starosti u grupi dece od 7 - 15 godine, adolescenata od 16 - 20 godine i mladih od 20 - 30 godine. Rezultati istraživanja su pokazali da se siMS skor značajno povećavao sa starošću. Takođe sa starošću se povećavao predijabetes, HbA1c, FLI kao i vrednosti homocisteina. Korelacije HOMA-IR sa obimom struka, PAI-1 i CRP objašnjavaju vezu između IR i abdominalne gojaznosti, povećanih faktora tromboze i inflamacije i rizika rane ateroskleroze. U ispitivanim grupama dece, adolescenata i mladih sa starošću dolazi do porasta abdominalne gojaznosti, hiperinsulinemije, IR, hipertenzije, hipertrigliceridemije, predijabetesa (IFG i IGT), NAFLD kao i pridruženih faktora MS (CRP, PAI-1, mikroalbuminurija, homocisteina). SiMS skor, kao metod kvantifikacije MS, sa starenjem raste i oslikava rastuće promene pridruženih faktora MS. (V. Dimitrijević Srećković i sar 2017).

Najnoviji rezultati Srećković B i saradnika kod gojaznih pacijenata sa MS i bez MS pokazali su pozitivnu korelaciju siMS skora i CRP, mokraćne kiseline, homocisteina i fibrinogena. SiMS skor rizika korelirao je sa homocisteinom. Korelacija siMS skora sa homocisteinom, fibrinogenom, CRP i mokraćnom kiselinom ukazuje da su oni pridruženi faktori MS. SiMS skor rizika je korelirao sa homocisteinom što ukazuje da se hiperhomocisteinemija povećava sa godinama. Hiperhomocisteinemija je povezana sa genetskim faktorima i načinom ishrane u porodici, i povećava rizik za aterosklerozu. (Srećković B i sar. 2018).

## 2 .CILJEVI RADA

1. Ciljevi istraživanja bili su da se ispita da li osobe sa metaboličkim sindromom imaju veće vrednosti antropometrijskih parametara, homocisteina i drugih metaboličkih parametara u odnosu na osobe bez metaboličkog sindroma. Ispitati stepen korelacije homocisteina sa faktorima MS: obim struka, glikemija, krvni pritisak, HDL- holesterol i trigliceridi i drugim pridruženim faktorima inflamacije (CRP), faktorima tromboze (fibrinogen), mokraćnom kiselinom, parametrima funkcije jetre i funkcije bubrega.

2. Ispitati korelaciju siMS skora i siMS rizik skora sa homocisteinom i drugim pridruženim faktorima metaboličkog sindroma.

3 Ispitati povezanost hiperhomocisteinemije sa aterosklerotskim komplikacijama: kardiovaskularna bolest (angina pektoris, infarkt miokarda), cerebrovaskularni insult (CVI), stenoza karotidnih krvnih sudova i promene na krvnim sudovima donjih ekstremiteta .

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1. Vreme i mesto istraživanja

U periodu od 01.04.2011. godine do 1.05. 2016. godine sprovedena je studija preseka na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog Centra Srbije. Kompletan internistički kardiološki pregled (EKG, merenje krvnog pritiska) i druge metode potrebne ili moguće za određivanje kardiološkog statusa obavljene su u KBC Bežanijska Kosa.

#### 3.2. Ispitanici

U ispitivanje je uključeno 148 pacijenata starosne dobi od 30 do 75 godina, prekomerne telesne težine, ITM od 25 do 30 kg/m<sup>2</sup> i gojaznih ITM > 30kg/m<sup>2</sup>

#### 3.3. Klinička metodologija

Kod pacijenata su prikupljeni podaci iz lične i porodične anamneze (vezano za gojaznost, dijabetes melitus tip 2, hipertenziju, hiperlipoproteinemiju, anginu pectoris, infarkt miokarda, cerebrovaskularni insult).

Fizikalni pregled je započinjao antropometrijskim merenjima. Obim struka meren je neelastičnom trakom u srednjoj tački između vrha ilijačne kosti i donje ivice rebra, u horizontalnoj ravni i pri kraju ekspirijuma. Svi pacijenti su za ovo merenje bili u stojećem položaju. Obim kuka je meren u nivou velikog trohantera u stojećem položaju neelastičnom trakom. Telesna visina merena je u stojećem položaju uz pomoć štapnog metra sa kliznom daščicom. Telesna težina merena je vagom za telesnu težinu.

Indeks telesne mase, ITM (eng. *Body Mass Index*) izračunavan je tako što je telesna težina (u kilogramima) podeljena sa kvadratom telesne visine u metrima. Odnos obima struka i kuka računat je kao količnik obima struka i kuka.

Nakon ovih merenja pacijentima je meren arterijski krvni pritisak. Krvni pritisak je meren u sedećoj poziciji, živinim manometrom sa manžetnom na levoj ruci. Zatim je uzeta krv iz vene za dalje analize.

Za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma korišćena je ATP III klasifikacija koja uključuje obim struka, krvni pritisak, vrednosti glikemije naše, triglicerida i HDL-holesterola. Prisustvo tri faktora od navedenih pet je dovoljno za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma: obim struka >102cm za muškarce i >88cm za žene, glikemija veća od 6.1 mmol/l, krvni pritisak veći od 130/85 mmHg, HDL-holesterol < 1.3 mmol/l za žene i <1.0 mmol/l za muškarce i trigliceridi > 1.7 mmol/l.

siMS skor i siMS skor rizika

Soldatovic I. kreirao je novi siMS skor i siMS rizik skor, kao jednostavan skor za kliničku upotrebu, koji je u ovom radu koreliran sa homocisteinom i drugim pridruženim faktorima MS.

Formula siMS skora je:

$$siMS\ skor = \frac{2 \times Struk}{Visina} + \frac{Gly}{ref.} + \frac{Tg}{ref.} + \frac{TA\ sistolni}{ref.} - \frac{HDL}{ref. (muško/žensko)}$$

Kada se referentne vrednosti zamene u formuli dobija se sledeće:

$$siMS\ skor = \frac{2 \times Struk}{Visina} + \frac{Gly}{5,6} + \frac{Tg}{1,7} + \frac{TA\ sistolni}{130} - \frac{HDL}{1,02\ ili\ 1,28\ (muško/žensko)}$$

Referentne vrednosti iz naše studije nisu obavezne i referentne vrednosti različitih laboratorija, nacija ili zemalja mogu biti korišćeni umesto prikazanih. Na taj način svaka komponenta se pretvara u indeks i postaje bezdimenziona, odnosno predstavlja udeo.

Formula siMS rizik skora predstavlja proširenje siMS skor i glasi:

$$siMS\ rizik\ skor = siMS\ skor \times \left( \frac{Starost}{45\ ili\ 50\ (muško/žensko)} \right) \times \left( \begin{array}{l} Pozitivna\ porodična\ anamneza \\ za\ kardio\ ili\ cerebrovask.\ događaj \\ (da = 1,2, ne = 1) \end{array} \right)$$

Starost i pozitivna porodična anamneza dodate su u siMS skor čime on postaje siMS rizik skor. Starost za muškarce od 45, a za žene 50 godina predstavlja godine starosti u kojima kreće naglo povećanje incidence kardio/cerebrovaskularnog rizika. Kod žena, starost od 50 godina se smatra životnom dobi gde rizik od kardio/cerebrovaskularnog

dogadaja između muškaraca i žena postaje sličan. U formuli, koeficijent 1,2 (20% veći rizik) je izabran kao prosečan rizik za događaj kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za kardio/cerebrovaskularni događaj. (Soldatović I, i sar 2016).

Ultrazvučni pregledi karotidnih krvnih sudova obavljani su u KBC Zemun. Korišćen je ultrazvučni "Toshiba Xario", sa uskom linearnom sondom za dopler preglede koja radi u opsegu frekvencija od 5 do 10 MHz. Dopler pregledi vrata izvođeni su u ležećem stavu pacijenta koji je u supinaciji, glave zabačene put posteriorno koliko je to moguće. Istovremeno su pregledani karotidni i vertebralni arterijski slivovi obe strane vrata, kao i prateći sistemi jugularnih vena. U toku pregleda cilj je bio da se utvrdi položaj i pružanje karotidnih arterija: arterije karotis komunis (ACC), arterije karotis interne (ACI) i arterije karotis eksterne (ACE), vrsta i brzine protoka u njima, debljina zida koja se meri kao intimo-medijalni kompleks-IMK (normalna vrednost do 0.7mm, standardno se meri na desnoj ACC), druge promene zidova arterija, ako ih ima (plakovi i druga zadebljanja), koja mogu dovesti do stenoza ili okluzija lumena.

Ultrazvučni pregledi krvnih sudova nogu obavljani su u KBC Zemun. Korišćen je ultrazvučni aparat „Toshiba Xario“, sa uskom linearnom sondom za dopler preglede koja radi u opsegu frekvencija od 5 do 10 MHz. Dopler pregledi nogu izvođeni su u ležećem stavu pacijenta koji je u supinaciji, lako raširenih nogu, a za pregled poplitealnih regija pacijent je okretan u pronaciju. Istovremeno je pregledan arterijski sistem obe noge celom dužinom, kao i sistem dubokih vena, te oba sliva površnih vena obe noge. U toku pregleda cilj je bio da se utvrdi položaj i pružanje magistralnih arterija obe noge, vrsta i brzina protoka u njima te za potrebe ovog istraživanja i debljina intimo-medijalnog kompleksa - IMK na početnim delovima obe površne femoralne arterije/AFS (normalne vrednosti do 0.5 mm). Dodatno je tokom pregleda proveravano i da li postoje druge promene zidova arterija (plakovi i druga zadebljanja), koja mogu dovesti do značajnih stenoza ili okluzija lumena, kao i stav vena u celini, u smislu odsustva znakova tromboze, i na površnim venama eventualno njihova insuficijencija u smislu postojanja varikoznih proširenja istih.

### 3.4. Laboratorijske analize

Od laboratorijskih analiza rađeni su: parametri za procenu poremećaja glikoregulacije u vidu testa opterećenja glikozom (OGTT). OGTT se izvodio tako što 75 gr glikoze rastvori u 300 ml vode i popije našte. Vrednosti glikemije i insulina merene su u 0 minutu, 30 minutu i 120 minutu. Glikemija je određivana enzimskom spektrofotometrijskom metodom. Insulin je određivan našte RIA metodom, a na osnovu vrednosti glikemije i insulina natašte određivan je HOMA-IR prema formuli:  $\text{insulin našte} \times \text{glikemija našte} / 22.5$ .

HOMA-IR košrišćen je kao parametar insulinske senzitivnosti i prema njegovim vrednostima može se odrediti stepen insulinske rezistencije ispitanika.

Glikozilovani hemoglobin (HbA1c) kao parametar dugoročne metaboličke kontrole određivan je spektrofotometrijskom metodom.

U okviru lipidnog statusa određivani su: holesterol, HLD-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi (hromatografski), apolipoprotein Apo A1, Apo B, (nefelometrijskom metodom).

Holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol, mokraćna kiselina, albumin, glikoza, AST, ALT, GGT - određivani su standardnim laboratorijskim metodama na aparatu Olympus AU 400.

LDL-holesterol je određivan računskim putem na osnovu formule po Friedewaldu.

Apolipoproteini: Apo A1, Apo A2, Apo B, Apo E, Lp(a) određivani su standardnim imunoheimijskim postupcima sa specifičnim antitelima, metodom imunonefelometrije na aparatu nefelometar BN Pro Spec System, firme Siemens.

Fibrinogen i inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) - određivani su plazminogen/hromogenim plazmin supstrat esejom. Kao nezavisni markeri ateroskleroze određivani su homocistein i Lp (a) imunoheimijskom metodom. Homocistein je određivan metodom imunoeseja FPIA-Abbot, a acidum urikum spektrofotometrijskom metodom.

Od markera inflamacije određivana je vrednost C-reaktivnog proteina (CRP) - imunoturbidimetrijskim testom na aparatu Olympus AU 400



Kao parametri bubrežne funkcije određivani su urea i kreatinin u serumu, klirens kreatinina i arterijski pritisak (kreatinin u serumu i urinu određivan je kinetički Jaffe-ovom metodom).

Kreatinin je proizvod metabolizma mišićnog tkiva i izlučuje se isključivo preko bubrežnih glomerula.

Referentne vrednosti kreatinina u serumu su 53-124 $\mu$ mol/l za muškarce i 53-106 $\mu$ mol/l za žene.

Klirens kreatinina kao merilo bubrežne funkcije izračunava se po sledećoj formuli:

minutna diureza X kreatinin u urinu/ kreatinin u serumu

minutna diureza = 24 časovna diureza / 1440

Kod muškaraca je normalna vrednost klirensa kreatinina 100-150 ml/min a kod žena 85-125ml/min.

Mikroalbuminurija kao prediktor dijabetesne nefropatije određivana je imunohemijskim postupkom na nefelometru BN Pro Spec System, firme Siemens. Normalne vrednosti mikroalbuminurije su do 30mg/24 časa.

### **3.5. Statistička analiza**

Dovoljan broj jedinica posmatranja za moć studije 1-beta=0,8 i nivo greške alpha=0,05 da bi se dobila značajna razlika između grupa, potrebno je po 62 pacijenta u svakoj grupi.

Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih, korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod)
- mere disperzije (standardna devijacija, varijansa, interval varijacije)

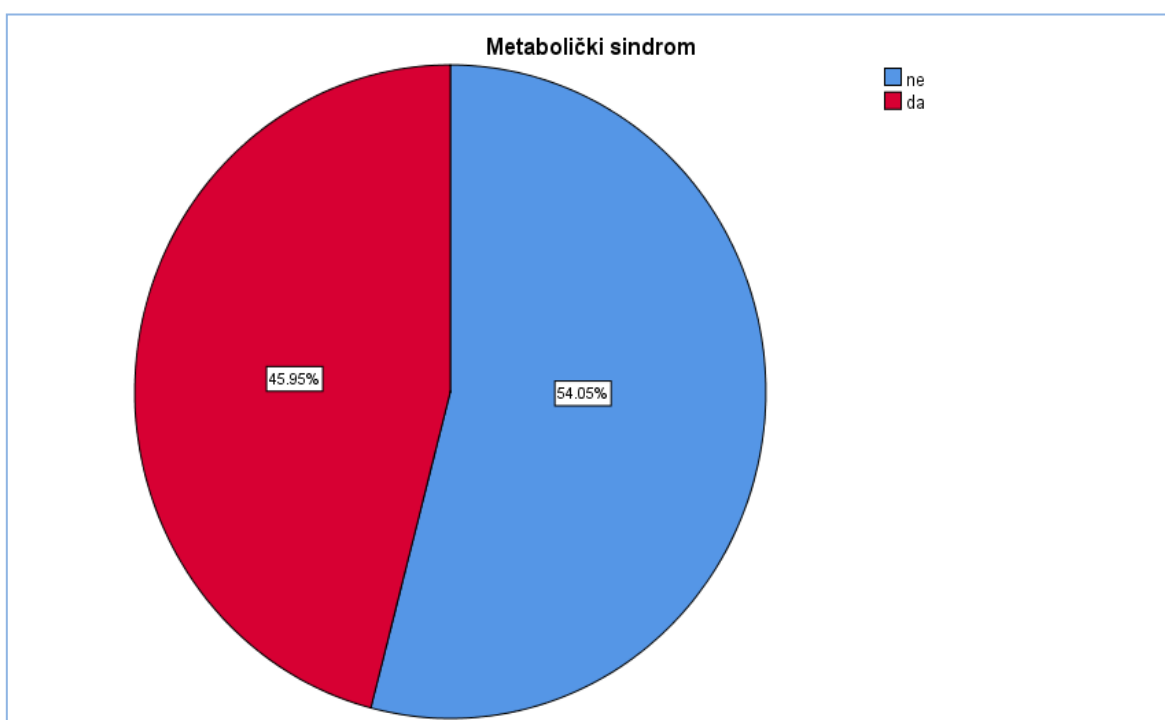
Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti. Od testova razlike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi. Parametarski test koji je korišćen u ovoj studiji je t test. Neparametarski testovi koji su korišćeni u ovoj studiji su Mann-Whitney U test i Hi-kvadrat test. Za analizu povezanosti

korišćena je korelaciona i regresiona analiza. Korelaciona analiza koja je korišćena, u ovoj studiji je Pirsonova (linearna) ili Spirmanova (rangovna). Od regresionih analiza korišćena je linearna regresiona analiza. Sve vrednosti manje od 0.05 smatrane su statistički značajnim. Svi podaci su obrađeni u softverskom paketu SPSS 12.0 (Čikago, Illinois, SAD).

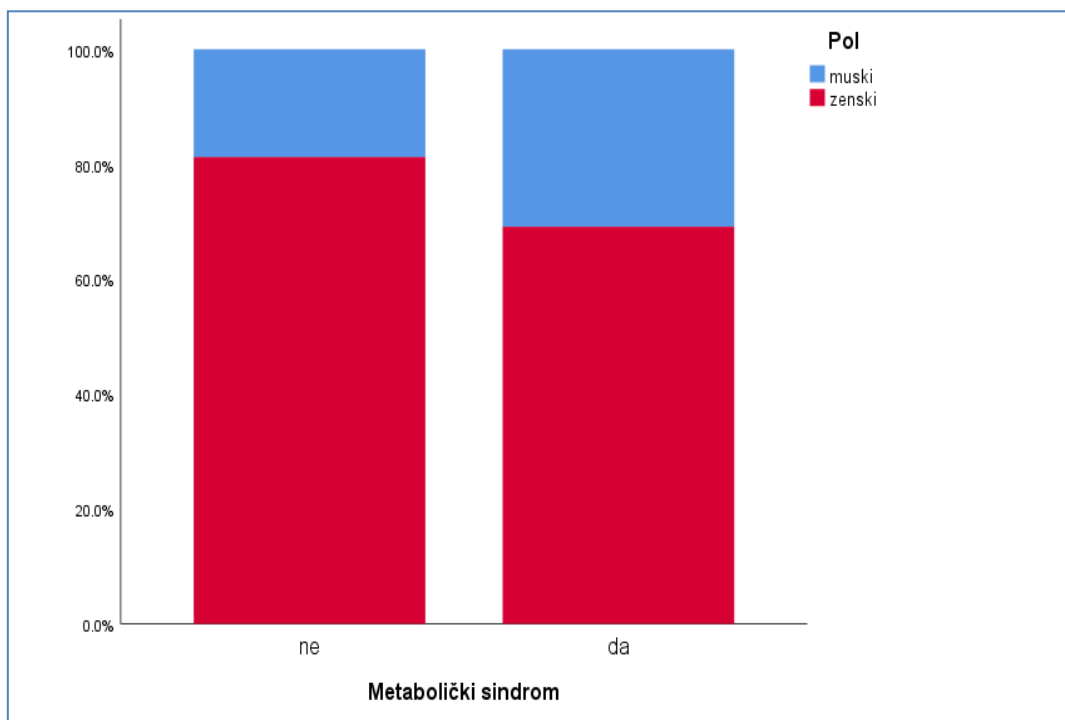
#### 4. REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 148 ispitanika prekomerne telesne težine i gojaznih, starosti od 30 do 75 godina, (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) koji su podeljeni u dve grupe: I - sa MS (68 pacijenata) i II - bez MS (80 pacijenta). (Grafikon 1.) Kod pacijenata sa MS bila je veća prisutnost ženskog pola 69.1 % u odnosu na muški pol 30.9 % . Kod pacijenata bez MS bila je takođe veća prisutnost ženskog pola 81.3 %, u odnosu na muški pol 18.8 % . (Grafikon 2.)

U ličnoj anamnezi pacijenata sa MS gojaznost je bila prisutna 92.2 %, hiperlipoproteinemija 78.1 %, hipertenzija 70.3 %, angina pektoris 6.3 % , infarkt miokarda 4.7 %, CVI 1.6 %, periferna vaskularna bolest 18.8 %. U ličnoj anamnezi pacijenata bez MS gojaznost je bila prisutna 73.6 %, hiperlipoproteinemija 58.3 %, hipertenzija 37.5 %, angina pektoris 11.1 %, infarkt miokarda 2.8 %, nije bilo CVI, a periferna vaskularna bolest bila je prisutna u 14.1 % ispitivanih pacijenata. (Tabela 1.)



*Grafikon 1. Procentualna zastupljenost pacijenata sa metaboličkim sindromom i bez metaboličkog sindroma*



*Grafikon 2. Procentualna zastupljenost muškog i ženskog pola u ispitivanim grupama pacijenata*

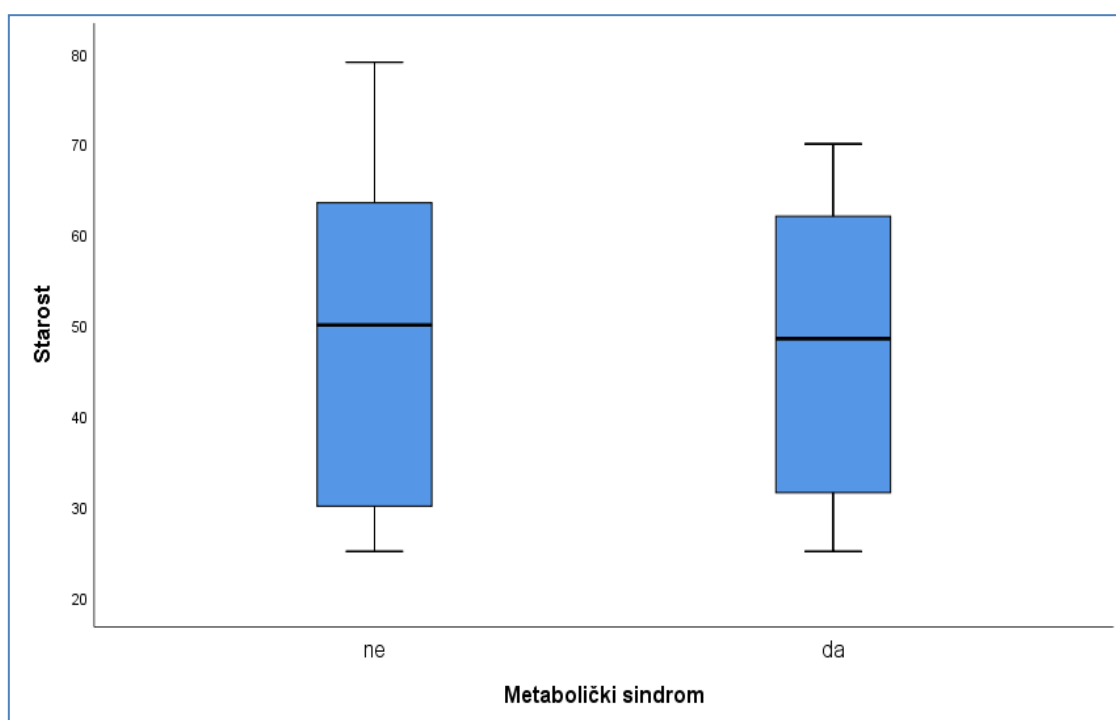
*Tabela 1. Procentualna zastupljenost gojaznosti, hiperlipoproteinemije i vaskularnih poremećaja kod ispitivanih pacijenata*

		Metabolički sindrom			
		Ne		Da	
		N	%	N	%
Gojaznost	Ne	19	26.4%	5	7.8%
	Da	53	73.6%	59	92.2%
Hiperlipidemija	Ne	30	41.7%	14	21.9%
	Da	42	58.3%	50	78.1%
HTA	Ne	45	62.5%	19	29.7%
	Da	27	37.5%	45	70.3%
Angina pectoris	Ne	64	88.9%	60	93.8%
	Da	8	11.1%	4	6.3%
Infarkt	Ne	70	97.2%	61	95.3%
	Da	2	2.8%	3	4.7%
Slog	Ne	71	100.0%	63	98.4%
	Da	0	0.0%	1	1.6%
Periferna vaskularna bolest	Ne	61	85.9%	52	81.3%
	Da	10	14.1%	12	18.8%
Pusenje	Ne	55	77.5%	40	62.5%
	Da	16	22.5%	24	37.5%

Prosečna starost pacijenata sa metaboličkim sindromom iznosila je  $46.69 \pm 15.04$  godina, a pacijenata bez metaboličkog sindroma  $47.73 \pm 16.66$  godina i nije bilo statističke značajnosti između grupa (  $t = -0.393$ ,  $p = 0.695$ ) (Tabela 2., Grafikon 3.)

Tabela 2. Starost ispitivanih pacijenata

Metabolički						
sindrom	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Ne	80	47.73	16.662	50.00	25	79
Da	68	46.69	15.040	48.50	25	70
Ukupno	148	47.25	15.892	49.50	25	79



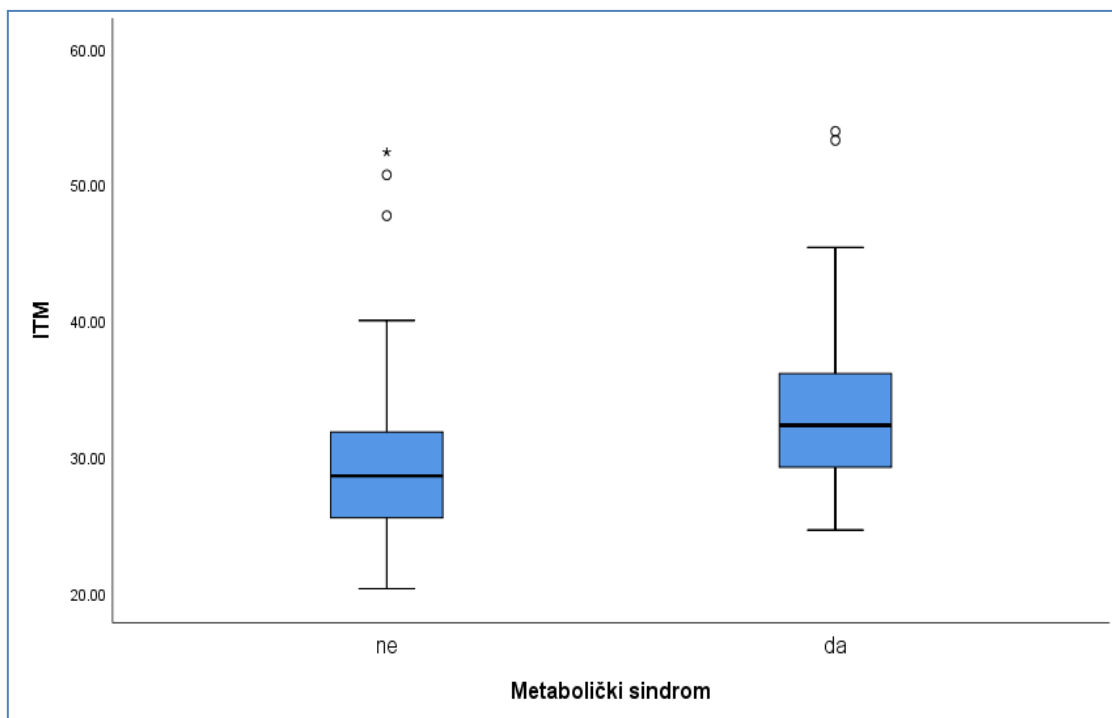
Grafikon 3. Starost pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom

Na Tabeli 3. prikazani su antropometrijski parametri telesne težine, telesne visine, indeksa telesne mase (ITM), obima struka i struk/kuk odnosa. Rezultati ovog istraživanja su pokazali veće antropometrijske parametre u grupi sa MS u odnosu na pacijente bez MS (telesna težinu:  $t=4.69$ ,  $p<0.001$ , ITM:  $t=3.56$ ,  $p<0.001$ , obim struka:  $t=5.414$ ,  $p<0.001$ ) sa visokom statističkom značajnošću  $p<0.01$ . Nije nađena statistička značajnost između grupa za struk/kuk odnos:  $t= -.835$ ,  $p=0.405$ .

Tabela 3. Antropometrijski parametri ispitivanih pacijenata

*Tabela 3. Antropometrijski parametri i metabolički sindrom*

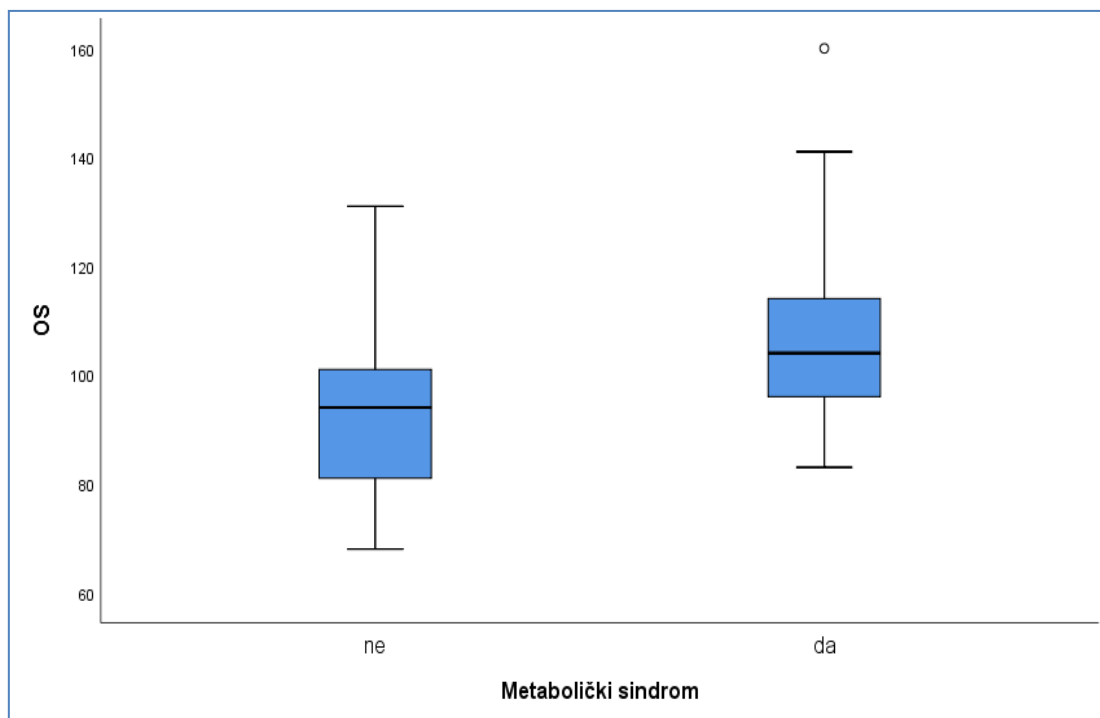
		Metabolički sindrom					
		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
TT	Ne	78	82.71	17.14	80.6	56.6	140.0
	Da	65	97.35	20.12	93.5	64.8	147.5
	Ukupno	143	89.34	19.88	86.8	56.6	147.5
TV	Ne	78	166.78	11.53	166.1	101.0	186.0
	Da	65	170.84	10.74	170.0	150.0	200.4
	Ukupno	143	168.63	11.33	168.0	101.0	200.4
ITM	Ne	77	29.569	6.12	28.58	20.28	52.37
	Da	64	33.243	6.08	32.30	24.59	53.90
	Ukupno	141	31.237	6.35	30.47	20.28	53.90
OS	Ne	77	92.7	14.23	94	68	131
	Da	64	105.8	14.41	104	83	160
	Ukupno	141	98.7	15.69	98.	68	160
Stuk/Kuk	Ne	77	1.797	8.35	.84	.69	74.00
	Da	64	.927	.085	.91	.76	1.15
	Ukupno	141	1.402	6.156	.88	.69	74.00



*Grafikon 4. Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 4. prikazane su vrednosti indeksa telesne mase kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veći indeks telesne mase u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa visokom statističkom značajnošću ( $p < 0.001$ ).



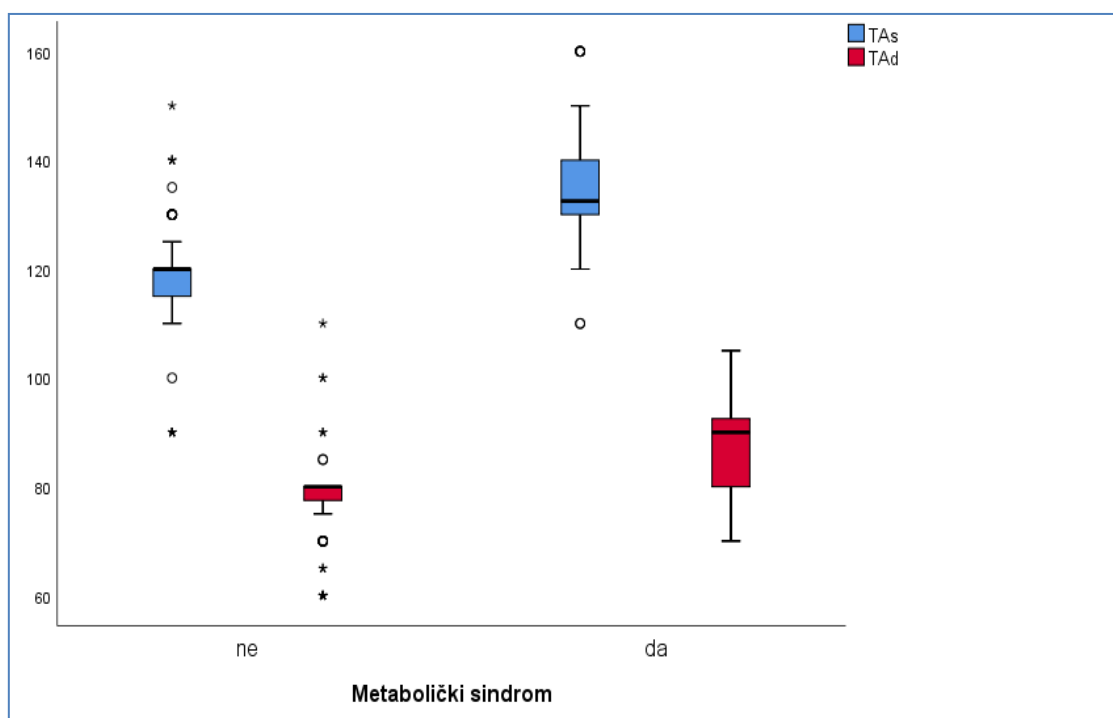


*Gragikon 5. Obim struka (cm) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 5. prikazane su vrednosti obima struka kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veći obim struka u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa visokom statističkom značajnošću ( $p < 0.001$ ).

Tabela 4. Vrednosti sistolnog, dijastolnog i prosečnog pritiska kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom

Metabolički sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Ne	TAs	75	118.67	11.22	120.0	90	150
	TAd	75	77.80	8.82	80.0	60	110
	Prosecan TA	75	91.42	9.242	93.3	70.0	118.3
Da	TAs	64	135.78	12.12	132.5	110	160
	TAd	64	88.13	8.75	90.0	70	105
	Prosecan TA	64	104.01	8.952	103.3	83.3	123.3
Ukupno	TAs	139	126.55	14.42	120.0	90	160
	TAd	139	82.55	10.17	80.0	60	110
	Prosecan TA	139	97.22	11.047	93.3	70.0	123.3



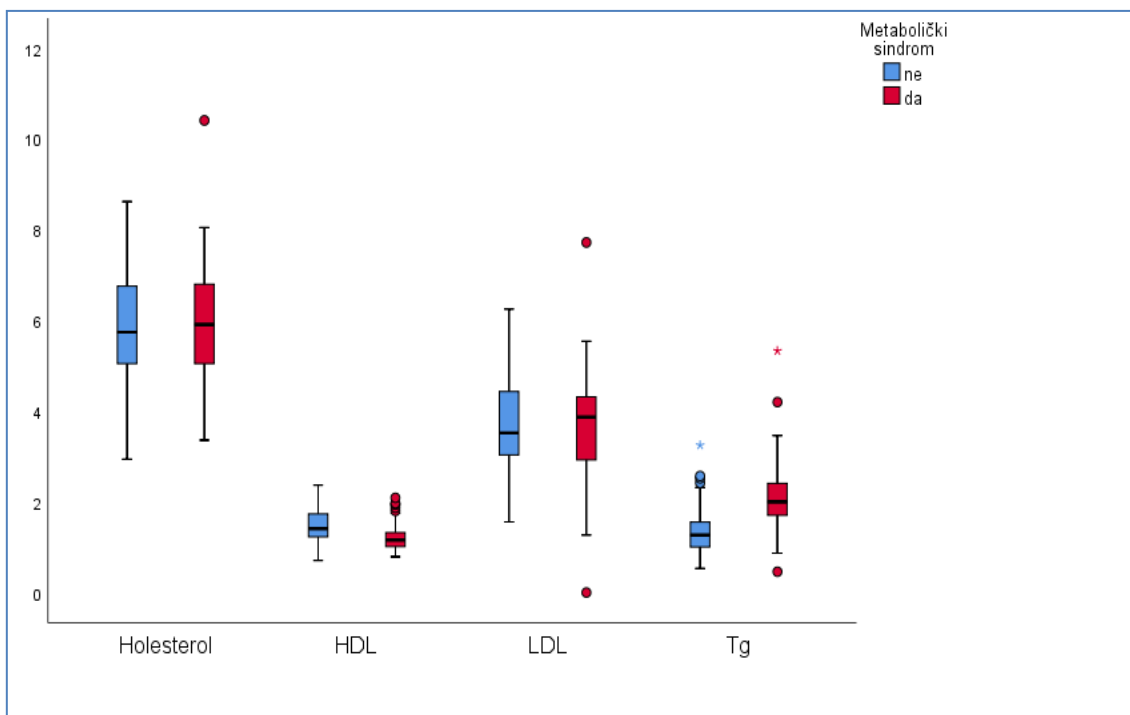
Grafikon 6. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska (mmHg) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom

Na Tabeli 4. i Grafikonu 6. prikazane su vrednosti sistolnog , dijastolnog pritiska i prosečnog pritiska kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa

metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veći i sistolni, dijastolni pritisak i prosečni pritisak u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa visokom statističkom značajnošću ( $p < 0.001$ ).

*Tabela 5. Lipidni status pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Holesterol	Ne	80	5.82	1.24	5.69	2.94	8.62
	Da	68	5.89	1.21	5.93	3.36	10.41
	Ukupno	148	5.85	1.23	5.82	2.94	10.41
HDL	Ne	79	1.45	.35	1.41	.71	2.37
	Da	68	1.22	.31	1.15	.79	2.09
	Ukupno	147	1.35	.35	1.29	.71	2.37
LDL	Ne	79	3.74	1.07	3.52	1.56	6.25
	Da	67	3.65	1.16	3.87	.00	7.72
	Ukupno	146	3.70	1.11	3.57	.00	7.72
Tg	Ne	80	1.35	.52	1.26	.53	3.25
	Da	68	2.13	.86	2.00	.46	5.33
	Ukupno	148	1.71	.79	1.55	.46	5.33



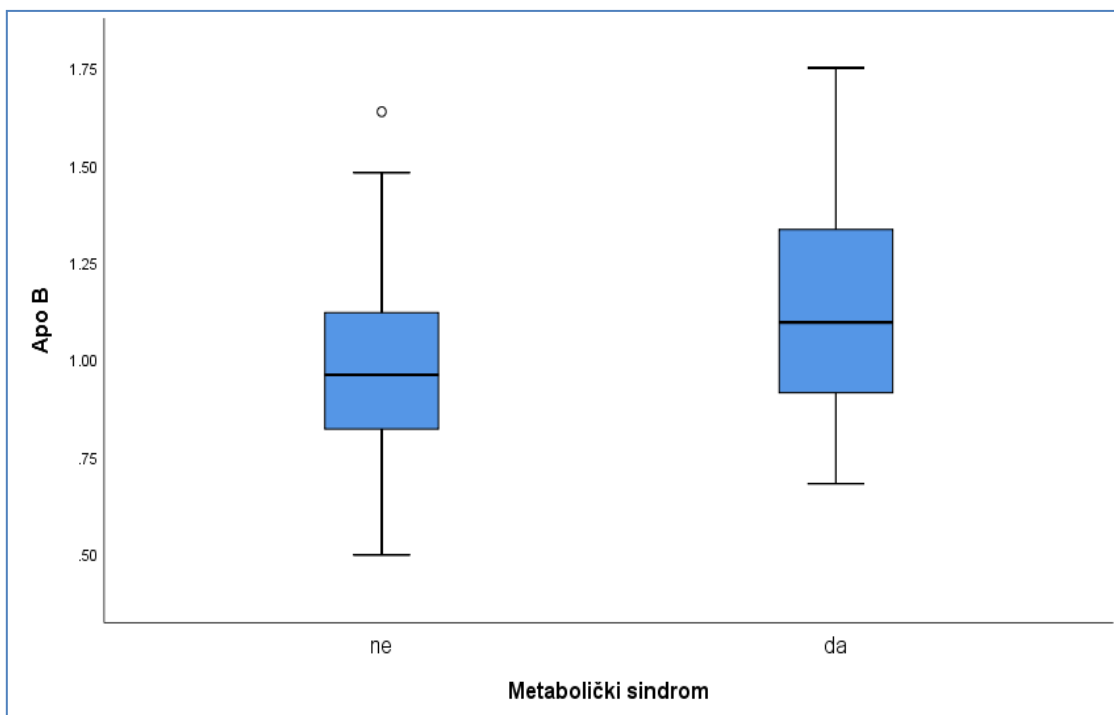
*Grafikon 7. Vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola i triglicerida (mmol/L) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Tabeli 5. i Grafikonu 7. prikazane su vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola i triglicerida kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti log triglicerida u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa visokom statističkom značajnošću ( $t = 6.997$ ,  $p < 0.001$ ). Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su niži HDL-holesterol u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa visokom statističkom značajnošću ( $t = -4.238$ ,  $p < 0.001$ ). Nije bilo statističke značajnosti između grupa za ukupni holesterol ( $t = 0.429$ ,  $p = 0.669$ ) i LDL-holesterol ( $t = -0.486$ ,  $p = 0.627$ ).

Tabela 6. Apolipoproteini i Lp (a) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

		Metabolički sindrom					
		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Apo A	Ne	52	1.61	.27	1.62	1.04	2.13
	Da	52	1.64	.38	1.57	1.13	3.14
	Ukupno	104	1.63	.33	1.59	1.04	3.14
Apo B	Ne	53	.96	.26	.96	.50	1.64
	Da	52	1.12	.28	1.09	.68	1.75
	Ukupno	105	1.04	.28	1.02	.50	1.75
ApoA2	Ne	30	351.0	66.6	346.5	175.8	510.0
	Da	34	357.9	65.5	344.5	232.0	527.0
	Ukupno	64	354.7	65.6	344.5	175.8	527.0
Apo E	Ne	34	43.3	14.5	43.55	23.0	87.8
	Da	34	47.02	12.3	45.40	30.0	80.0
	Ukupno	68	45.15	13.5	44.25	23.0	87.8
Lp A	Ne	49	.236	.290	.133	.020	1.504
	Da	47	.166	.185	.098	.020	1.151
	Ukupno	96	.202	.246	.100	.020	1.504

Statistička značajnost razlike između grupa nađena je za apolipoprotein B (  $t=2.959$ ,  $p=0.004$ ). Nije bilo statističke značajnosti za druge apolipoproteine: Apo A1 ( $t=0.521$ ,  $p=0.603$ ), Apo A2 ( $t=0.422$ ,  $p=0.674$ ), Apo E ( $t=1.147$ ,  $p=0.255$ ) kao ni za Lp (a) ( $z=-1.218$ ,  $p=0.223$ ).



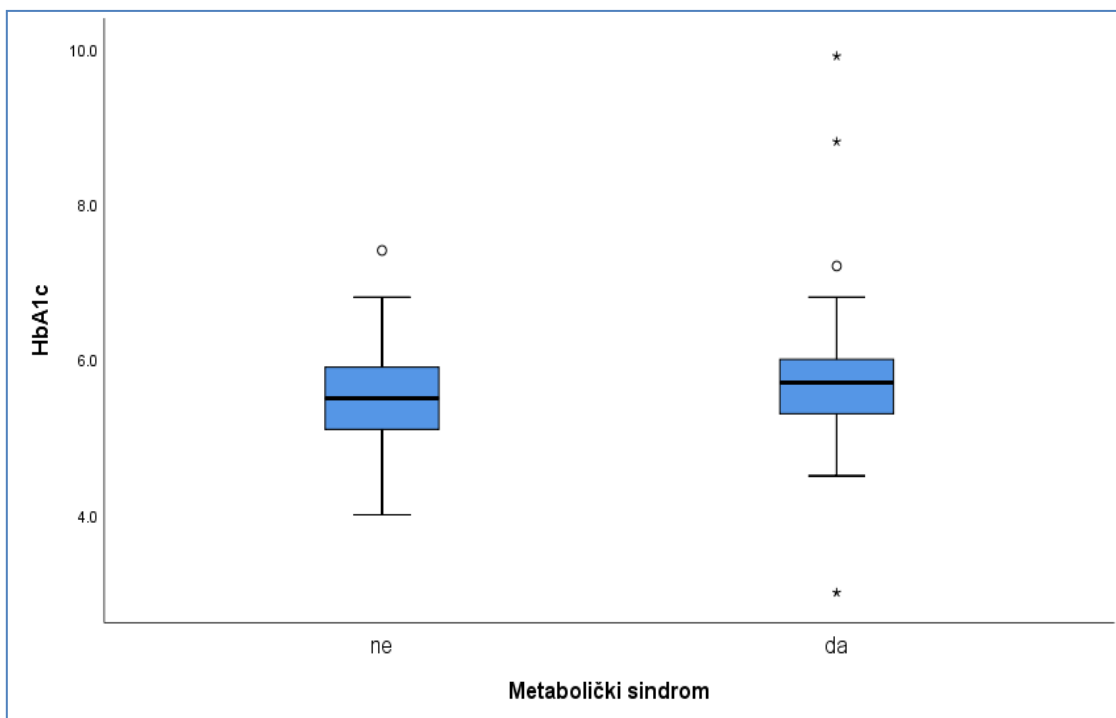
*Grafikon 8. Vrednosti Apo B (ml/dL) pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 8. prikazane su vrednosti apolipoproteina B kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti apolipoproteina B u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa statističkom značajnošću ( $t=2.959$ ,  $p=0.004$ )

Tabela 7. HbA1c i vrednosti glikemije u OGTT

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
HbA1c	Ne	72	5.55	.61	5.50	4.0	7.4
	Da	65	5.67	.91	5.70	3.0	9.9
	Ukupno	137	5.62	.77	5.60	3.0	9.9
Gly 0	Ne	76	4.90	.79	4.80	3.5	9.1
	Da	65	5.42	1.37	5.20	3.6	13.0
	Ukupno	141	5.14	1.12	5.00	3.5	13.0
Gly 30	Ne	71	7.83	1.59	7.70	4.9	12.9
	Da	58	8.23	2.05	8.00	5.7	17.5
	Ukupno	129	8.01	1.82	7.80	4.9	17.5
Gly 120	Ne	71	5.91	2.38	5.10	2.8	15.5
	Da	58	6.25	3.33	5.05	3.0	18.4
	Ukupno	129	6.06	2.84	5.10	2.8	18.4

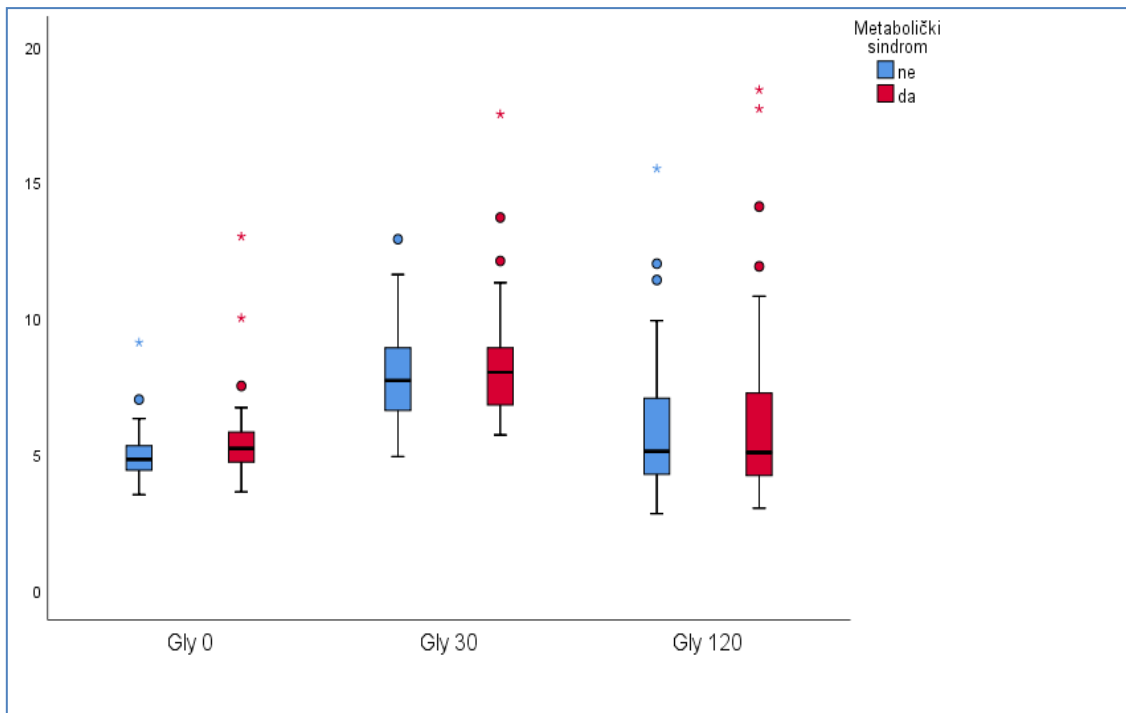
Na Tabeli 7. prikazane su glikemije u OGTT kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Statistička značajnost razlike između grupa nađena je za glikemiju u 0 minutu ( $t=2.780$ ,  $p=0.006$ ). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa za glikemiju u 30 minutu ( $t=1.224$ ,  $p=0.312$ ), niti u 120 minutu ( $t=1.224$ ,  $p=0.312$ ), kao ni za HbA1c ( $t=1.015$ ,  $p=0.312$ ).



*Grafikon 9. Vrednosti HbA1c (%) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 9. prikazane su vrednosti HbA1c kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti HbA1c u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma, ali bez statističke značajnosti ( $t=1.015$ ,  $p=0.312$ ).





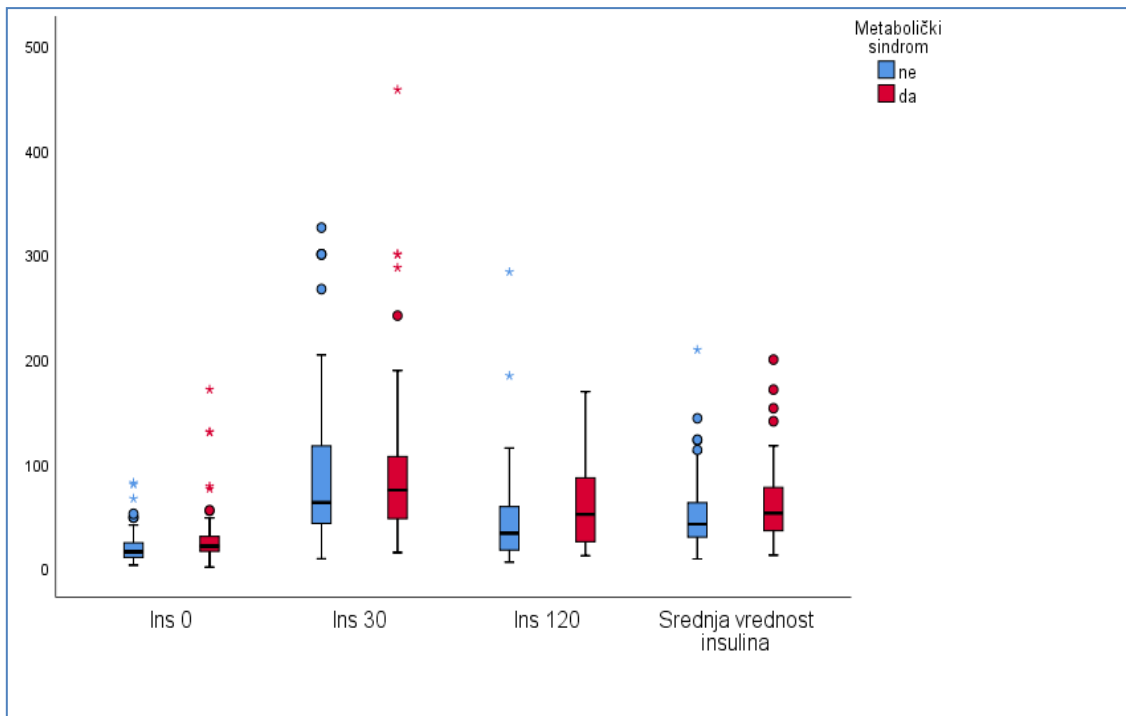
*Grafikon 10. Glikemije (mmol/L) u toku OGTT kod pacijenata bez metaboličkog sindroma I pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 10. prikazane su vrednosti glikemije našte, u 30 minutu i u 120 minutu kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti glikemije našte u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa statističkom značajnošću ( $p=0.006$ ).

Tabela 8. Vrednosti insulina u OGTT u 0, 30 i 120 minutu i srednja vrednost insulina u OGTT

		Metabolički sindrom				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Ins 0	ne	20.95	16.80	15.60	10.30	24.30
	da	31.24	31.52	21.10	16.10	30.60
Ins 30	ne	91.82	78.24	62.70	42.80	116.90
	da	98.92	84.26	74.60	47.35	106.65
Ins 120	ne	45.85	45.41	33.40	17.30	58.90
	da	61.63	42.29	51.40	25.30	86.40
Srednja vrednost insulin	ne	52.87	36.82	42.15	29.77	62.67
	da	63.02	38.85	52.62	35.90	77.12

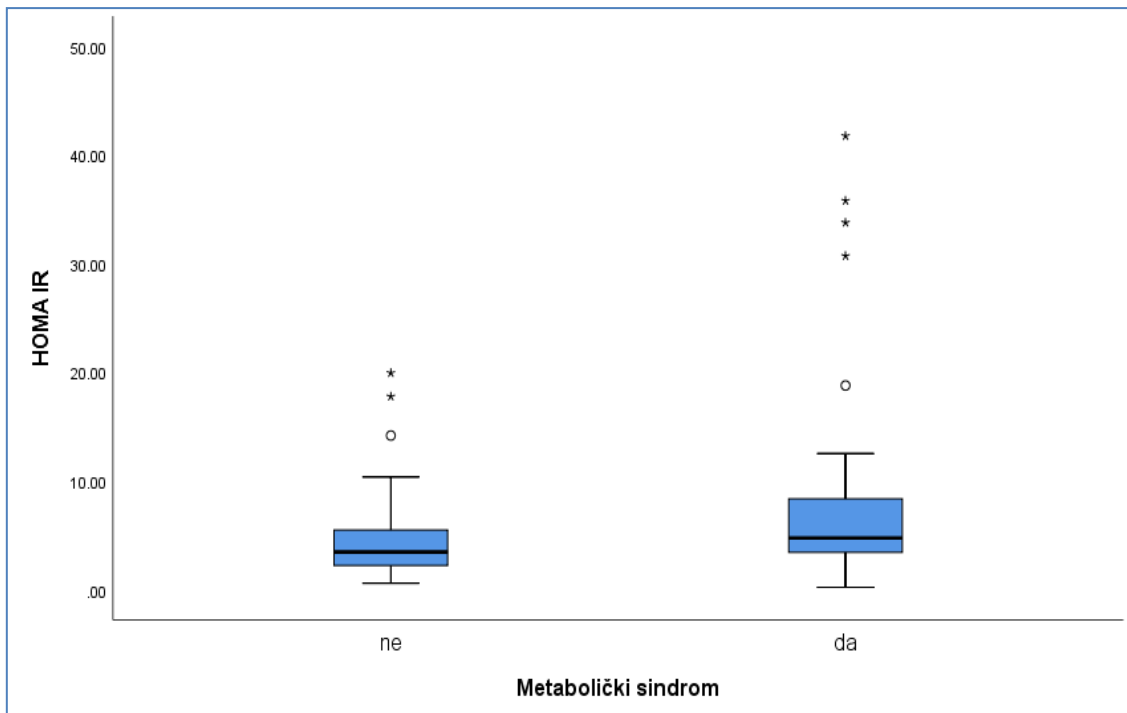
Na tabeli 8. i Grafikonu 11. prikazane su insulinemije u OGTT kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Statistička značajnost razlike između grupa nađena je za insulin u 0 minutu ( $Z = -2.684$ ,  $p = 0.007$ ) i 120 minutu ( $Z = -2.458$ ,  $p = 0.014$ ) i za srednju vrednost insulina u OGTT ( $Z = -1.838$ ,  $p = 0.066$ ). Nije bilo statistički značajne razlike između grupa za insulin u 30 minutu ( $Z = -.751$ ,  $p = 0.452$ ) i za srednju vrednost insulina u OGTT ( $Z = -1.838$ ,  $p = 0.066$ ).



Grafikon 11. Insulinemije (ulU/mL) u toku OGTT kod pacijenata bez metaboličkog sindroma I pacijenata sa metaboličkim sindromom

Tabela 9. Vrednosti HOMA-IR kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

		Metabolički sindrom				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
HOMA	Ne	4.55	3.75	3.48	2.23	5.49
IR	Da	7.74	8.63	4.76	3.43	8.38



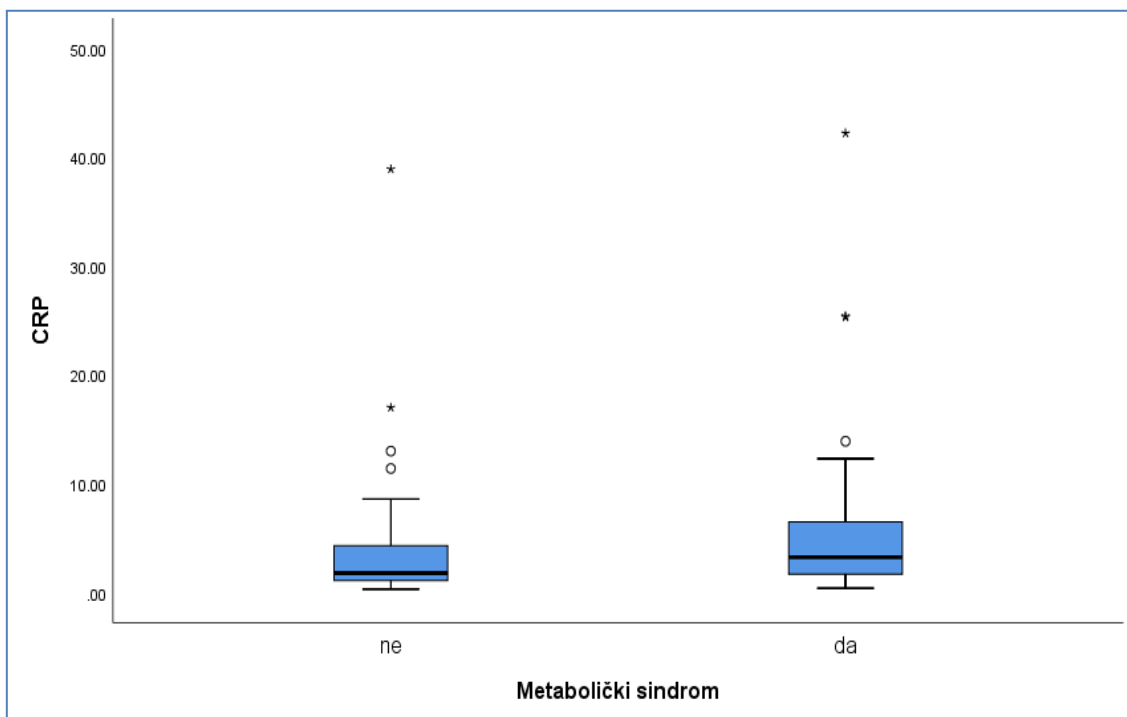
*Grafikon 12. Vrednosti HOMA-IR kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 12. prikazane su vrednosti HOMA indeksa insulinske rezistencije kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti HOMA-IR u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa statističkom značajnošću ( $Z=-3.025$ ,  $p=0.002$ ).

*Tabela 11. Vrednosti CRP kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

		Metabolički sindrom				
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
CRP	Ne	3.75	5.44	1.80	1.10	4.30
	Da	5.53	6.85	3.25	1.70	6.50

Na Tabeli 11. i Grafikonu 13. prikazane su vrednosti C-reaktivnog proteina koje su bile više kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Dobijena je statistička značajnost razlika između grupa (  $Z=-2.582$ ,  $p=0.01$ ).



*Grafikon 13. Vrednosti CRP (mg/L) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

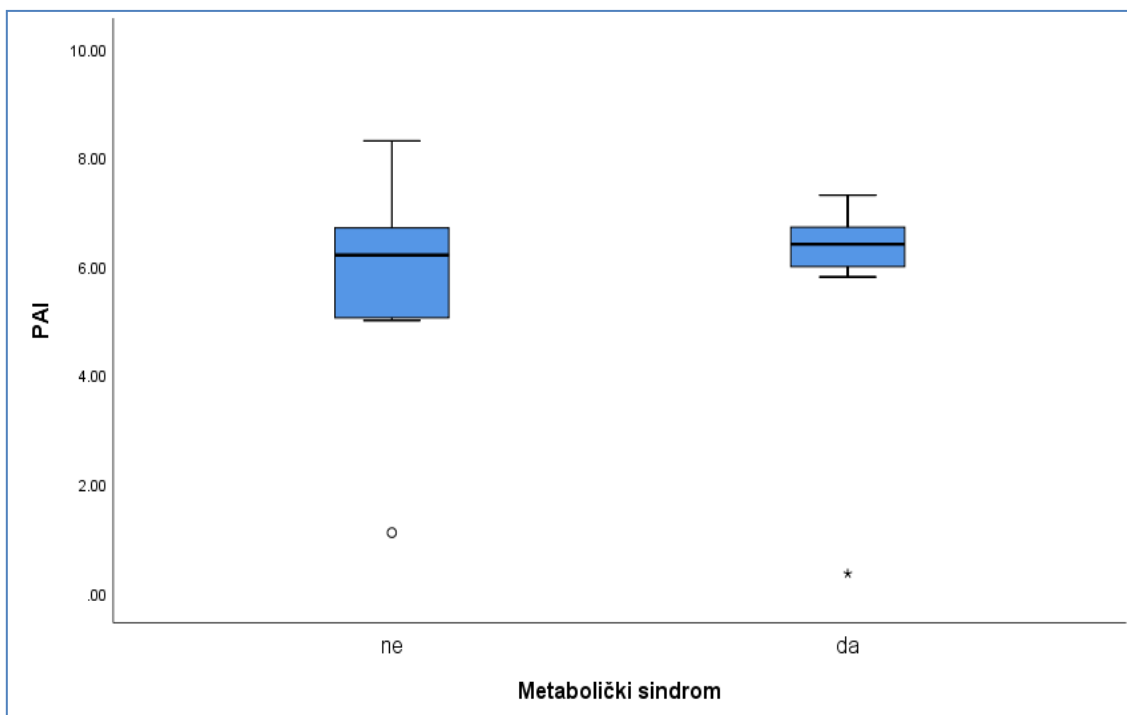
Tabela 12. Faktori tromboze, trombociti, kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Tr	Ne	77	253.4	63.1	249.0	174	628
	Da	67	268.5	62.8	263.0	153	486
	Ukupno	144	260.4	63.2	252.0	153	628
Fibrinogen	Ne	76	3.74	.75	3.70	2.20	5.70
	Da	64	3.83	.80	3.75	1.90	6.70
	Ukupno	140	3.79	.77	3.70	1.90	6.70

*Inhibitor aktivacije plazminogena-1 ( PAI-1)*

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Ne		12	5.77	1.78	6.20	1.10	8.30
Da		12	5.98	1.84	6.40	.35	7.30
Ukupno		24	5.88	1.77	6.40	.35	8.30

Na Tabeli 12. prikazani su faktori tromboze - trombociti, fibrinogen i PAI-1 kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Za navedene parametre nije nađena statistička značajnost razlike između grupa ( za trombocite  $t=1.437$ ,  $p=0.153$ ,  $t=0.650$ ,  $p=0.517$ ,  $t=0.289$ ,  $p=0.776$ ).

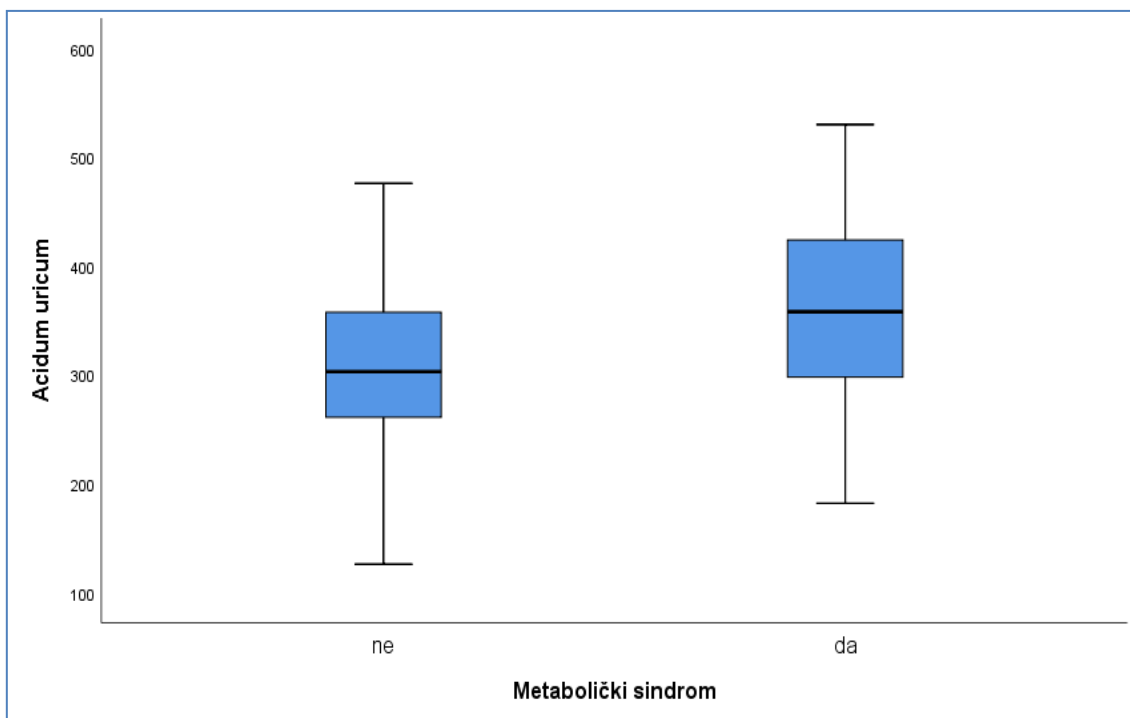


*Grafikon 14. Vrednosti PAI-1(AU/mL) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

Na Grafikonu 14. prikazane su vrednosti PAI-1 koje pokazuju više vrednosti u grupi sa metaboličkim sindromom u odnosu na grupu bez metaboličkog sindroma ali bez statističke značajnosti ( $t=0.289$ ,  $p=0.776$ ).

*Tabela 13. Vrednosti mokraćne kiseline kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Metabolički						
sindrom	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Ne	79	307.33	77.97	303	126	476
Da	67	359.25	85.65	358	182	530
Ukupno	146	331.16	85.34	324	126	530



*Grafikon 15. Mokraćna kiselina ( $\mu\text{mol/L}$ ) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*

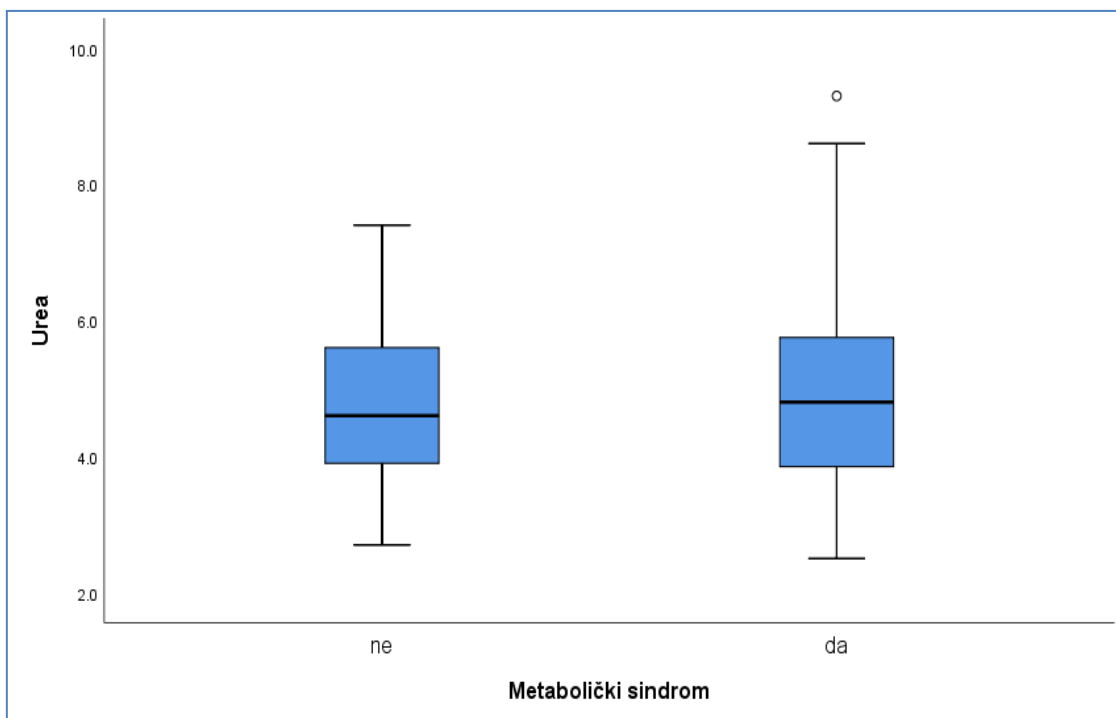
Na Tabeli 13. i Grafikonu 15. prikazane su vrednosti mokraćne kiseline u grupi pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom. Vrednosti mokraćne kiseline bile su više kod pacijenata sa metaboličkim sindromom u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma ( $t=3.832$ ,  $p<0.001$ ).



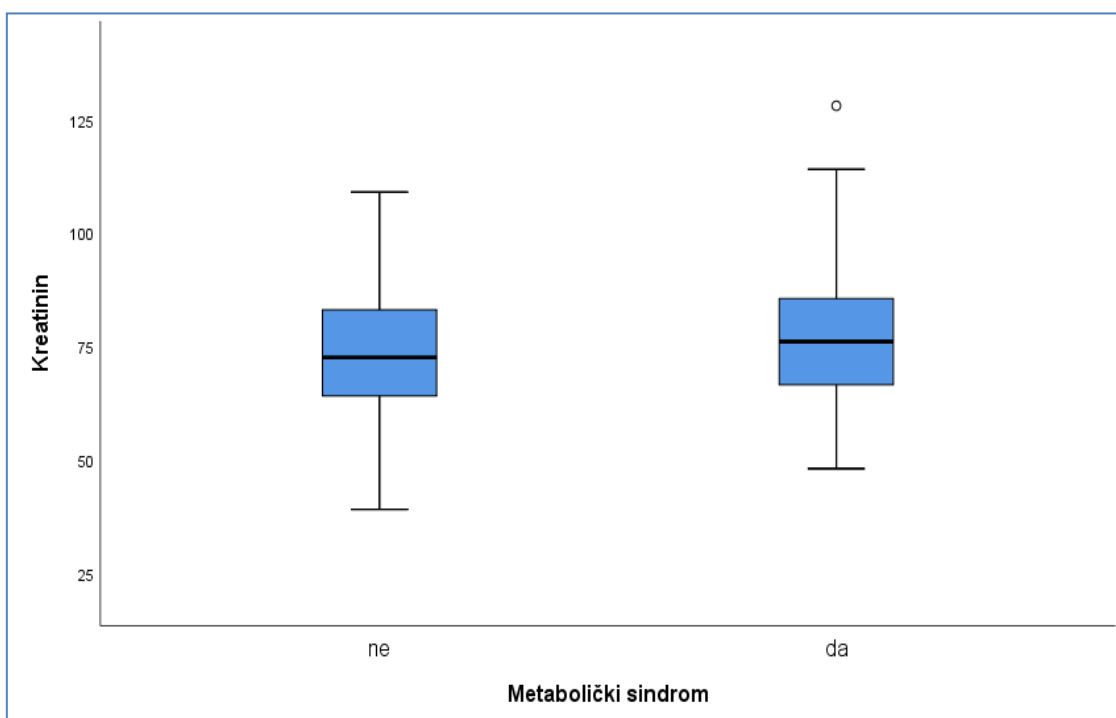
*Tabela 14. Vrednosti ureje, kreatinina, klirensa kreatinina i mikroalbuminurije kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkom sindromom*

	Metabolički						
	sindrom	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Urea	Ne	80	4.76	1.11	4.60	2.7	7.4
	Da	68	4.90	1.29	4.80	2.5	9.3
	Ukupno	148	4.82	1.20	4.70	2.5	9.3
Kreatinin	Ne	80	72.9	15.1	72.5	39	109
	Da	68	76.9	15.8	76.0	48	128
	Ukupno	148	74.7	15.5	74.5	39	128
Klirens kreatinina	Ne	65	111.4	33.4	108.00	51.00	187.00
	Da	56	121.7	57.3	114.00	15.20	305.00
	Ukupno	121	116.2	46.1	109.00	15.20	305.00
Mikroalb. 24h	Ne	21	55.9	57.4	36.00	.10	211.20
	Da	14	81.9	80.8	69.20	8.40	336.00
	Ukupno	35	66.3	67.9	60.10	.10	336.00

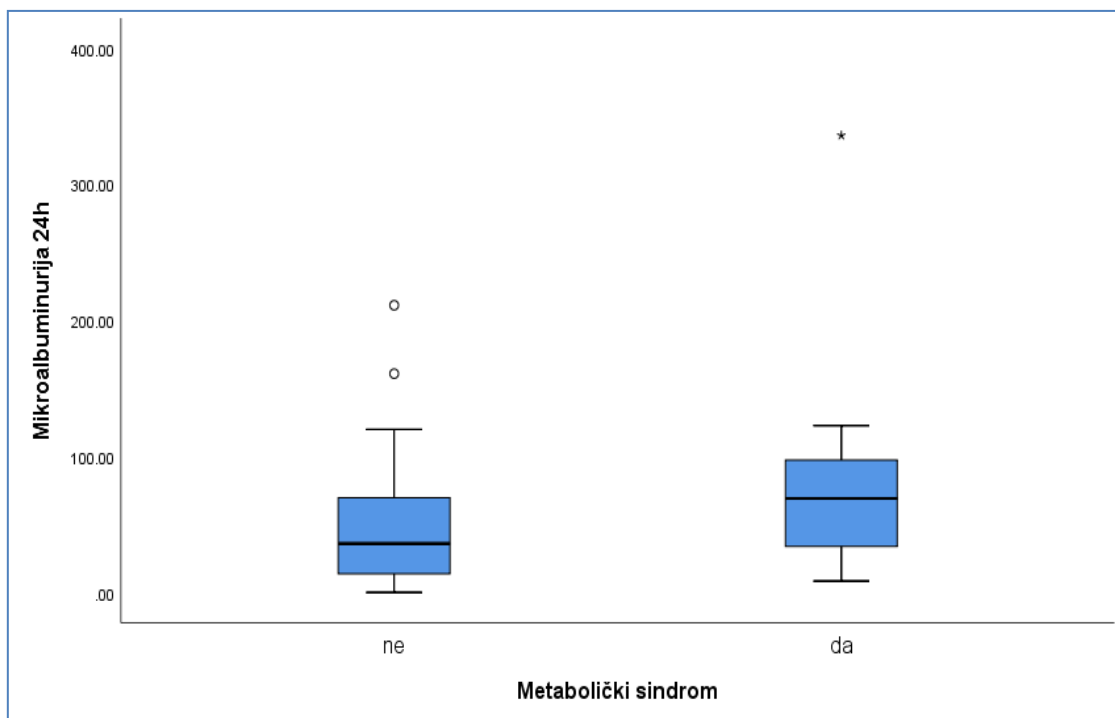
Na Tabeli 14., Grafikonu 16., Grafikonu 17., i Grafikonu 18., prikazane su vrednosti ureje, kreatinina, klirensa kreatinina i mikroalbuminurije kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Vrednosti ureje bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t=0.729$ ,  $p=0.467$ ). Vrednosti kreatinina bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t=1.585$ ,  $p=0.115$ ). Vrednosti ureje bile su u granicama normale u obe grupe, nešto više kod pacijenata sa metaboličkim sindromom i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t=1.223$ ,  $p=0.224$ ). Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti mikroalbuminurije u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma bez statističke značajnosti ( $Z=-1.212$ ,  $p=0.225$ ).



*Grafikon 16. Vrednosti ureje (mmol/L) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom*



*Grafikon 17. Vrednosti kreatinina (umol/L) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

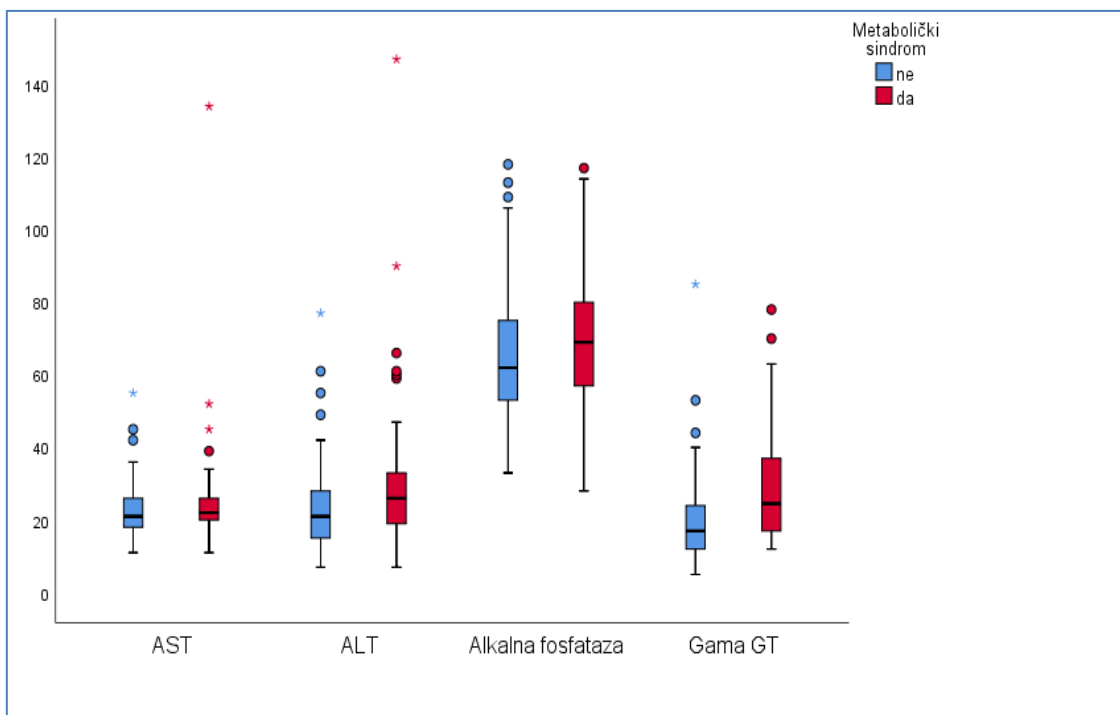


Grafikon 18. Vrednosti mikroalbuminurije (mg/L/24h) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

Tabela 15. Vrednosti transaminaza, GGT i alkalne fosfataze kod pacijenata bez metaboličkog sindromai sa metaboličkim sindromom

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
AST	Ne	80	22.91	7.62	21.0	11	55
	Da	67	25.23	15.24	22.0	11	134
	Ukupno	147	23.97	11.74	22.0	11	134
ALT	Ne	79	23.06	11.87	21.0	7	77
	Da	67	29.75	20.33	26.0	7	147
	Ukupno	146	26.13	16.58	23.0	7	147
Alkalna fosfataza	Ne	76	65.70	18.91	62.0	33	118
	Da	63	70.48	18.59	69.0	28	117
	Ukupno	139	67.86	18.85	64.0	28	118
GGT	Ne	74	19.51	11.92	17.0	5	85
	Da	64	28.67	14.85	24.5	12	78
	Ukupno	138	23.76	14.07	20.0	5	85

Na Tabeli 15. I Grafikonu 19.prikazane su vrednosti AST, ALT, alkalne fosfataze i GGT kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Vrednosti AST bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa (  $Z = -1.208$ ,  $p=0.227$ ). Vrednosti alkalne fosfataze bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa (  $Z = -1.610$ ,  $p=0.107$ ). Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti ALT u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa statističkom značajnošću (  $Z = -2.706$ ,  $p=0.007$ ). Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti GGT u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma sa statističkom značajnošću (  $Z = -4.457$ ,  $p<0.001$ ).

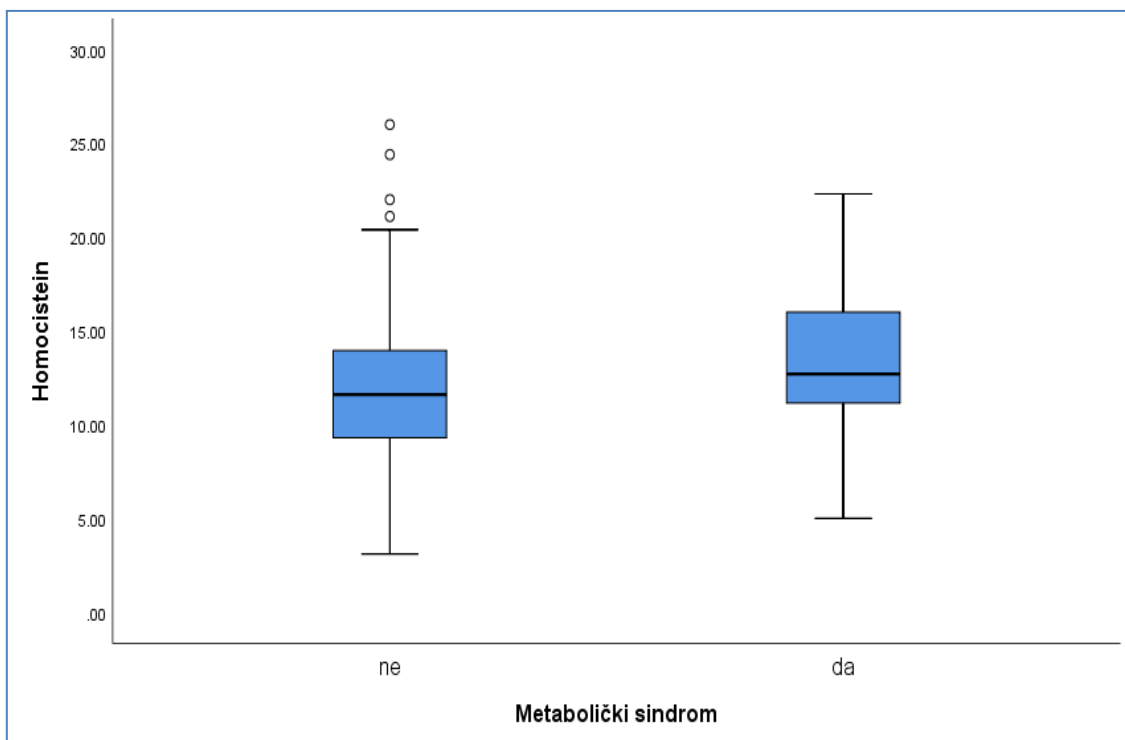


Grafikon 19. Vrednosti transaminaza, GGT i alkalne fosfataze (U/L) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i sa metaboličkim sindromom

Tabela 16. Vrednosti homocisteina kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

Metabolički						
sindrom	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Ne	79	12.28	4.18	11.60	3.10	26.00
Da	67	13.30	3.56	12.70	5.00	22.31
Ukupno	146	12.75	3.93	12.00	3.10	26.00

Na Tabeli 16. i Grafikonu 20. prikazane su vrednosti homocisteina kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom. Pacijenti sa metaboličkim sindromom imali su veće vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma bez statističke značajnosti ( $t=1.567$ ,  $p=0.119$ ).

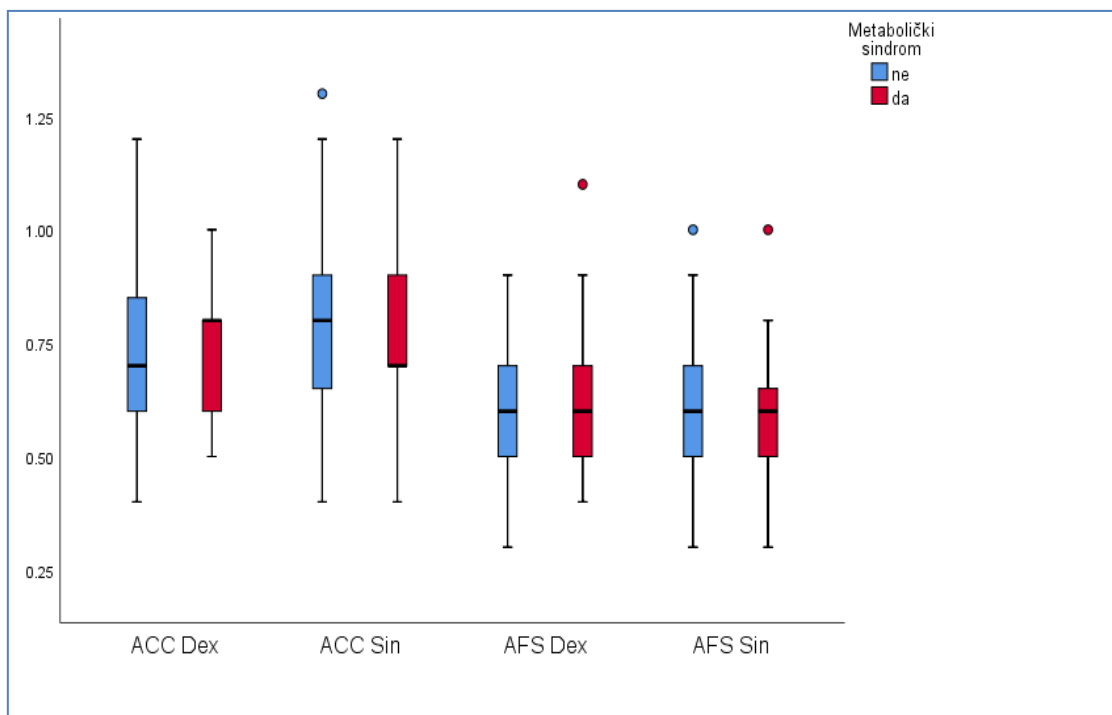


*Grafikon 20. Vrednosti homocisteina ( $\mu\text{mol/L}$ ) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Tabela 17. Vrednosti zadebljanja intime medije (IMZ) arterija karotis komunis (ACC) i arterija femoralis superficialis (AFS) kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

		Metabolički					
sindrom		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
IMZ	Ne	36	.752	.181	.70	.40	1.20
ACC Dex	Da	28	.735	.125	.80	.50	1.00
	Ukupno	64	.745	.158	.70	.40	1.20
IMZ	Ne	36	.788	.195	.80	.40	1.30
ACC Sin	Da	28	.767	.176	.70	.40	1.20
	Ukupno	64	.779	.186	.80	.40	1.30
IMZ AFS	Ne	36	.613	.149	.60	.30	.90
Dex	Da	28	.596	.150	.60	.40	1.10
	Ukupno	64	.606	.148	.60	.30	1.10
IMZ AFS	Ne	36	.611	.154	.60	.30	1.00
Sin	Da	28	.589	.139	.60	.30	1.00
	Ukupno	64	.601	.147	.60	.30	1.00

Na Tabeli 17. i Grafikonu 21. prikazane su vrednosti zadebljanja intime medije arterija karotis komunis i arterija femoralis superficialis. Vrednosti IMZ ACC desno bile su iznad granice normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t = -.425$ ,  $p=0.672$ ). Vrednosti IMZ ACC levo bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t = -.445$ ,  $p=0.658$ ). Vrednosti IMZ AFS desno bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t = -.462$ ,  $p=0.645$ ). Vrednosti IMZ AFS levo bile su u granicama normale u obe grupe i nije bilo statističke razlike između grupa ( $t = -.584$ ,  $p=0.561$ ).



Grafikon 21. Vrednosti zadebljanja intime medije arterija karotis komunis i arterija femoralis superficijalis kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom

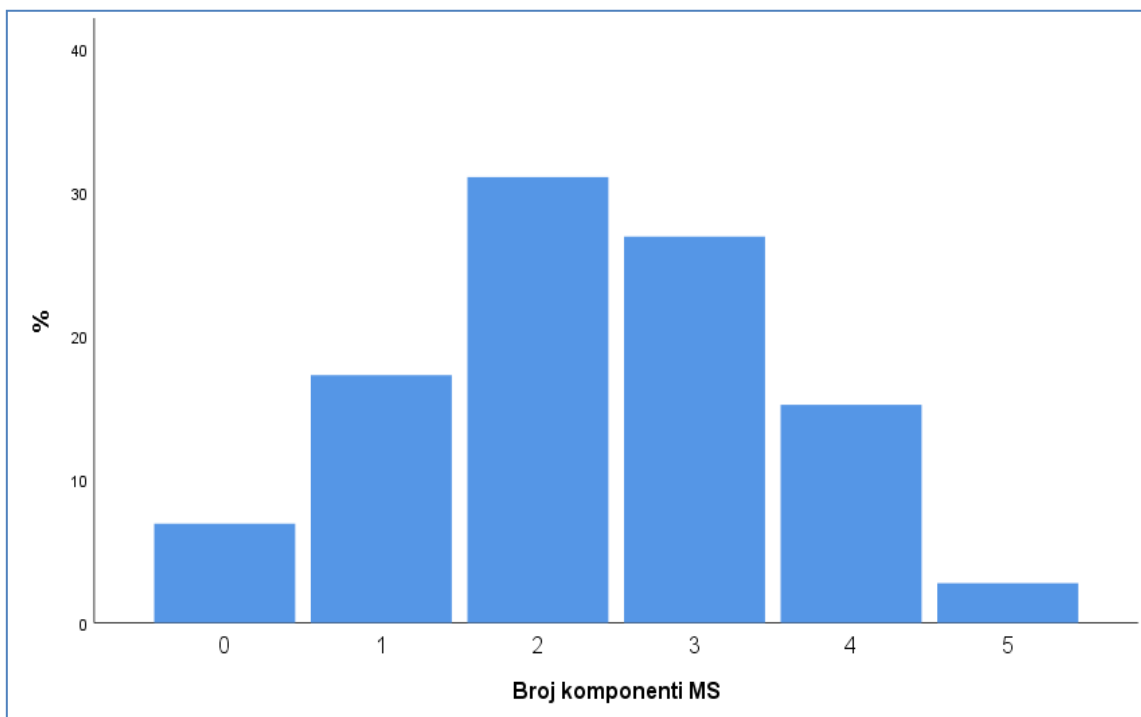
Tabela18. Broj komponenti MS procentualno izražen

	N	%
.00	10	6.9
1.00	25	17.2
2.00	45	31.0
3.00	39	26.9
4.00	22	15.2
5.00	4	2.8
Ukupno	145	100.0

Na Tabeli 18. i Grafikonu 22. prikazana je procentualna zastupljenost komponenti metaboličkog sindroma. Od analiziranih 145 pacijenata, 10 pacijenata (6.9%) nije imalo nijednu komponentu metaboličkog sindroma. Jednu komponentu metaboličkog sindroma



imalo je 25 pacijenata (17.2 %). Dve komponente bile su prisutne kod 45 pacijenata (31 %). Tri komponente imalo je 39 pacijenata (26.9 %). Četiri komponente bile su prisutne kod dvadeset dva pacijenta ( 15.2 %). Pet komponenti imala su četiri pacijenta (2.8 %).



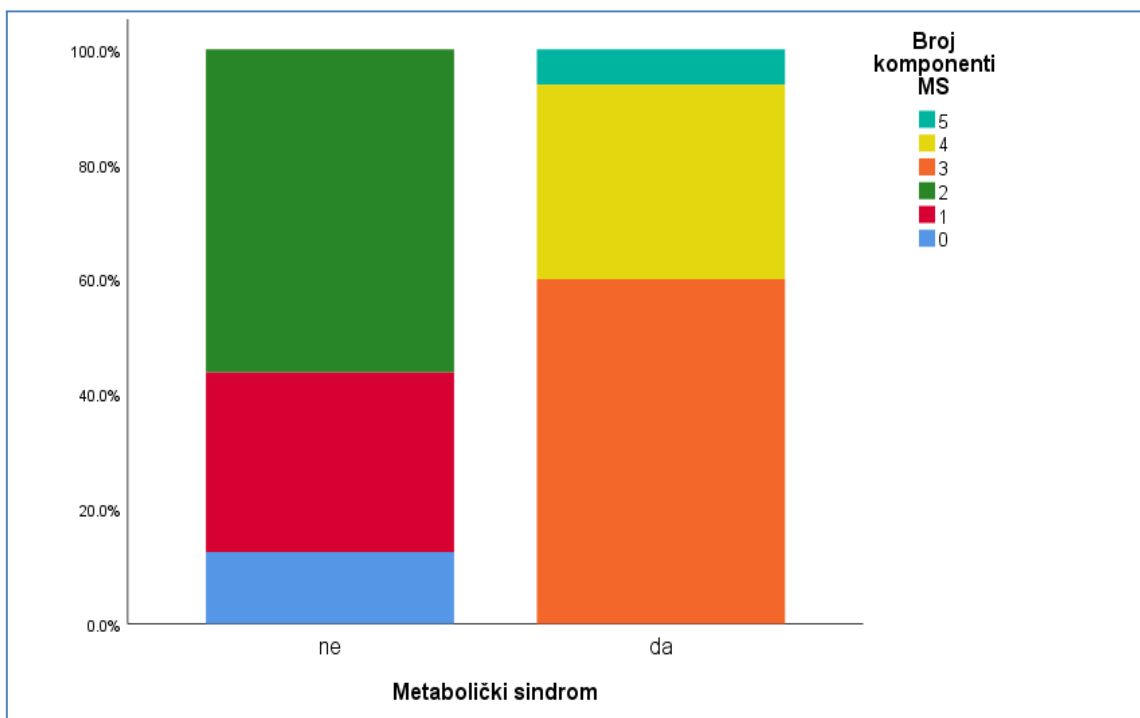
Grafikon 22. Procentualno izražen broj komponenti metaboličkog sindroma

Tabela 19.

		Procentualno izražen broj komponenti MS						
		kod pacijenata bez MS i sa MS						
		0	1	2	3	4	5	Ukupno
Metabolički sindrom	ne	10	25	45	0	0	0	80
	%	12.5%	31.3%	56.3%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	da	0	0	0	39	22	4	65
	%	0.0%	0.0%	0.0%	60.0%	33.8%	6.2%	100.0%
Ukupno	N	10	25	45	39	22	4	145
	%	6.9%	17.2%	31.0%	26.9%	15.2%	2.8%	100.0%

Na Tabeli 19. i Grafikonu 23. procentualno je izražen broj komponenti MS kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. U

grupi pacijenata bez metaboličkog sindroma 10 pacijenata (12,5 %) nije imalo nijednu komponentu MS, jednu komponentu imalo je 25 pacijenata (31.3 %), dve komponente imalo je 45 pacijenata (56.3 %). U grupi pacijenata sa MS tri komponente MS imalo je 39 pacijenata (60 %), četiri komponente imala su 22 pacijenta (33.8 %) i pet komponenti imala su 4 pacijenta (6.2 %).



*Grafikon 23. Procentualno izražen broj komponenti MS kod pacijenata bez metaboličkog sindroma i pacijenata sa metaboličkim sindromom*

Na Tabeli 20.prikazana je dobijena statistički značajna Pearsonova korelacija homocisteina sa trombocitima ( $t=0.167$ ,  $p=0.046$ ), ureom ( $t=0.255$ ,  $p=0.002$ ), kreatininom ( $t=0.226$   $p=0.006$ ), klirensom kreatinina( $t=-.182$ ,  $p=0.047$ ), siMS rizik skorom ( $t=0.215$ ,  $p=0.015$ ). Dobijena je statistički značajna Spearmanova korelacija homocisteina sa trigliceridima ( $t=0.163$ ,  $p=0.049$ ), brojem komponenti metaboličkog sindroma ( $t=0.201$ ,  $p=0.016$ ).

*Tabela 20. Homocistein u korelaciji sa:*

	r	P vrednost	N
Starost	.146	.079	146
ITM	.012	.892	140
OS	.062	.466	140
TAs	.039	.651	138
Tad	.044	.608	138
Prosecan TA	.044	.610	138
Tr	.167	.046	143
Fibrinogen	-.039	.652	139
logCRP	.037	.677	126
Holesterol	.051	.544	146
HDL	.018	.827	145
LDL	-.016	.849	144
LogTg	.108	.195	146
Apo A	.097	.330	102
Apo B	.138	.164	103
ApoA2	.181	.152	64
Apo E	.086	.487	68
Urea	.255	.002	146
Kreatinin	.226	.006	146
Klirens kreatinina	-.182	.047	119
Acidum uricum	.136	.105	144
PAI	-.235	.268	24
Ukupno Protein	.051	.546	144
Albumini	-.054	.522	141
ALT	-.001	.991	144
Gama GT	.030	.733	136
AST	.036	.668	145
Alkalna fosfataza	.033	.706	137
HbA1c	.052	.548	135
Gly 0	.134	.115	139
Gly 30	.105	.241	127
Gly 120	.067	.451	127
siMS_score	.120	.177	129
siMS_risk_score	.215	.015	129
ACC Dex	-.127	.322	63
ACC Sin	-.141	.271	63
AFS Dex	-.166	.193	63
AFS Sin	-.215	.090	63

*Spearman's rho*

	Rho	p vrednost	N
CRP	.007	.936	126
Tg	.163	.049	146
Lp A	-.074	.474	95
Mikroalbuminurija 24h	-.075	.669	35
Ins 0	.070	.456	114
Ins 30	-.061	.529	108
Ins 120	.036	.715	108
Srednja vrednost insulina	-.005	.959	108
Broj komponenti MS	.201	.016	144

Na Tabeli 21. navedena je procentualna zastupljenost poremećaja i vaskularnih komplikacija nakon obavljenih laboratorijskih analiza, urađenog detaljnog kardiološkog pregleda i urađenog ultrazvučnog pregleda krvnih sudova vrata i donjih ekstremiteta. Gojaznost je bila prisutna kod 82.4 % ispitivanih pacijenata, hiperlipidemija kod 67.6 % pacijenata, hipertenzija kod 52.9% pacijenata, angina pektoris kod 8,8 % pacijenata, infarkt miokarda kod 3,7 % pacijenata, šlog kod 0.7 % pacijenata i periferna vaskularna bolest kod 16.3 % pacijenata.

*Tabela 21. Procentualna zastupljenost poremećaja i vaskularnih komplikacija ispitivanih pacijenata*

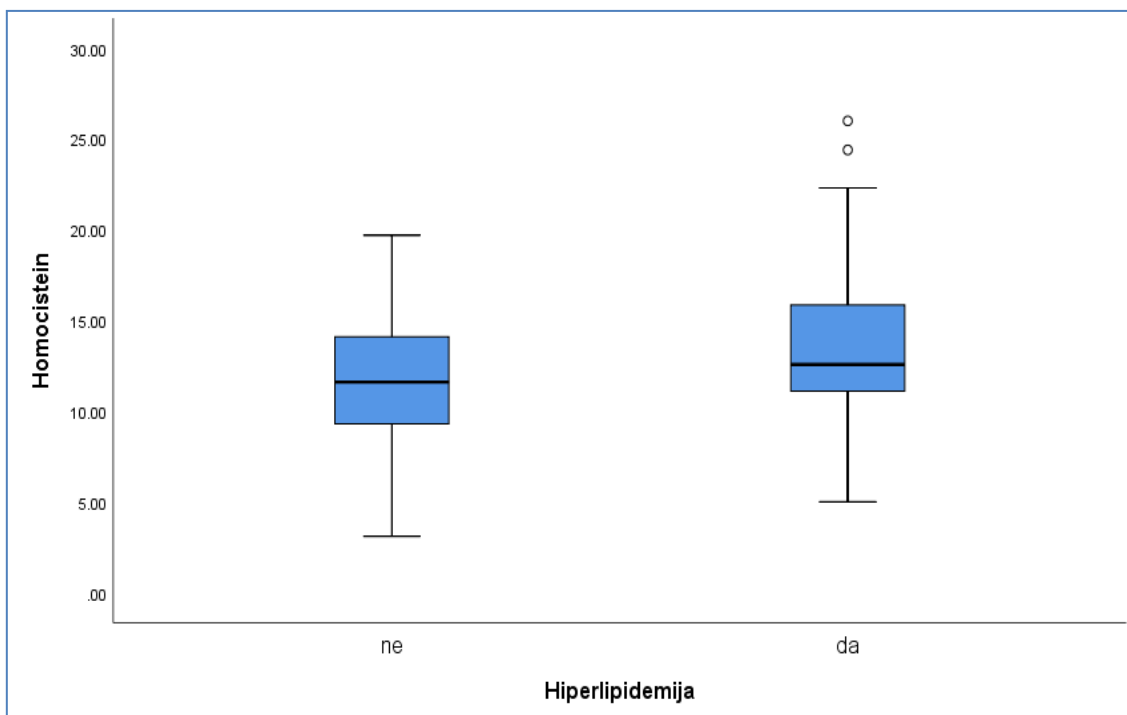
		N	%
Gojaznost	Ne	24	17.6%
	Da	112	82.4%
Hiperlipidemija	Ne	44	32.4%
	Da	92	67.6%
HTA	Ne	64	47.1%
	Da	72	52.9%
Angina pektoris	Ne	124	91.2%
	Da	12	8.8%
Infarkt	Ne	131	96.3%
	Da	5	3.7%
Šlog	Ne	134	99.3%
	Da	1	0.7%
Periferna vaskularna bolest	Ne	113	83.7%
	Da	22	16.3%

Na Tabeli 22. prikazane su vrednosti homocisteina u navedenim grupama pacijenata sa metaboličkim poremećajima i vaskularnim komplikacijama. Kod pacijenata sa metaboličkim poremećajima i vaskularnim komplikacijama bile su više vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez poremećaja. Nije nađena statistička značajnost kod gojaznih, pacijenata sa anginom pektoris, infarktom, šlogom, perifernom vaskularnom bolešću. Statistička značajnost nađena je kod pacijenata sa hiperlipidemijom i pacijenata sa hipertenzijom.

Tabela 22. Vrednosti homocisteina kod pacijenata sa metaboličkim poremećajima i vaskularnim komplikacijama

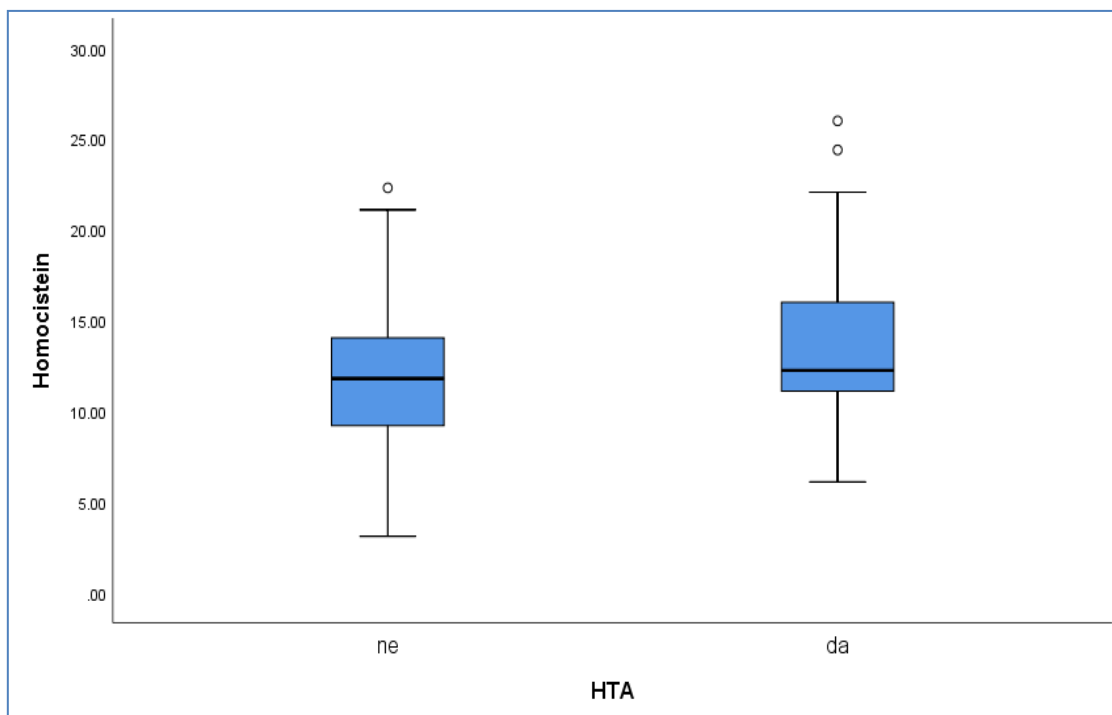
		Homocistein					Rezultati
		A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	testiranja
Gojaznost	Ne	12.62	4.67	11.20	9.15	14.15	t=0.332
	Da	12.92	3.88	12.15	10.50	15.90	p=0.741
Hiperlipidemija	Ne	11.86	3.63	11.60	9.20	14.70	t=2.012
	Da	13.34	4.11	12.57	11.10	15.90	p=0.046
HTA	Ne	12.13	3.94	11.80	9.20	14.05	t=2.056
	Da	13.54	3.99	12.25	11.10	16.00	p=0.042
Angina pektoris	Ne	12.73	3.97	12.00	10.30	15.20	t=1.228
	Da	14.22	4.39	13.75	12.05	16.20	p=0.222
Infarkt	Ne	12.87	3.99	12.00	10.40	15.30	t=-0.094
	Da	12.70	4.98	14.20	13.50	14.70	p=0.925
Slog	Ne	12.84	4.03	12.01	10.35	15.25	
	Da	16.90	.	16.90	16.90	16.90	-
Periferna vaskularna bolest	Ne	12.86	4.20	12.05	10.00	15.25	t=0.069
	Da	12.92	3.00	12.02	11.20	16.00	p=0.945

Na Grafikonu 24. prikazane su vrednosti homocisteina kod pacijenata bez hiperlipidemije i pacijenata sa hiperlipidemijom. Pacijenti sa hiperlipidemijom imali su veće vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez hiperlipidemije sa statističkom značajnošću ( p=0.046).



*Grafikon 24. Statistički značajno više vrednosti homocisteina (umol/L) kod pacijenata sa hiperlipidemijom*

Na Grafikonu 25. prikazane su vrednosti homocisteina kod pacijenata bez hipertenzije i pacijenata sa hipertenzijom. Pacijenti sa hipertenzijom imali su veće vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez hipertenzije sa statističkom značajnošću ( $p=0.042$ ).



*Grafikon 25. Statistički značajno više vrednosti homocisteina (umol/L) kod pacijenata sa hipertenzijom*

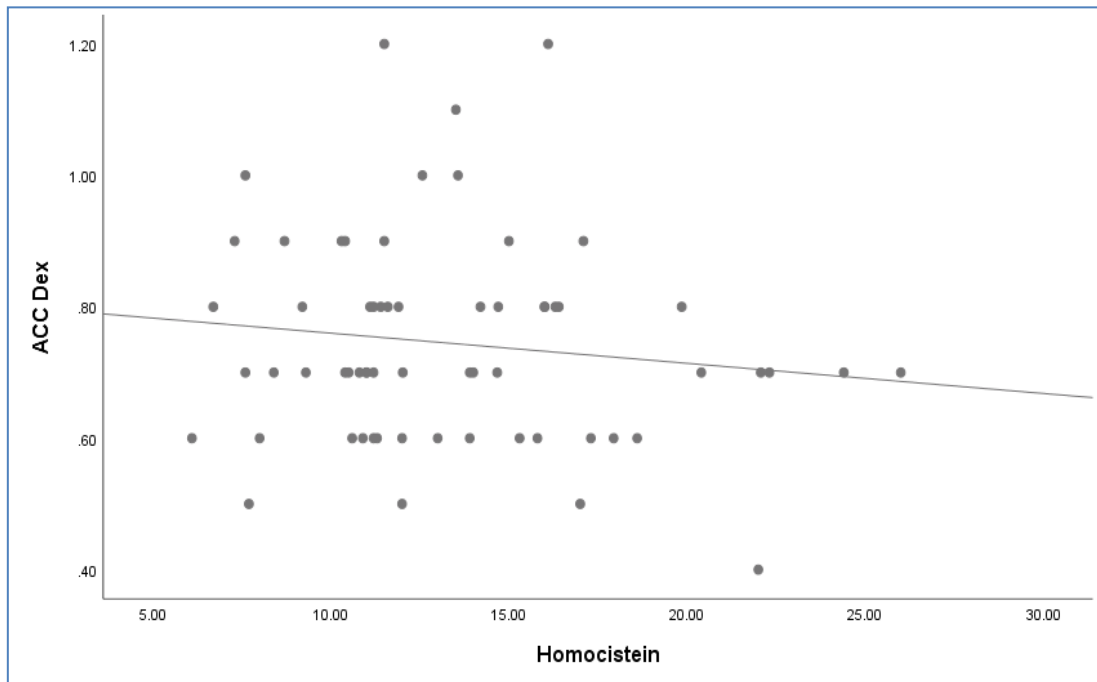
Na Tabeli 23. prikazana je korelacija homocisteina sa zadebljanjem intime medije krvnih sudova vrata, arterija karotis komunis i arterija donjih ekstremiteta, arterija femoralis superficijalis. Korelacionom analizom nije dobijena statistička značajnost ispitivanih krvnih sudova i homocisteina.

*Tabela 23. Korelacija homocisteina sa zadebljanjem intime medije arterija carotis komunis i arterija femoralis superficijalis*

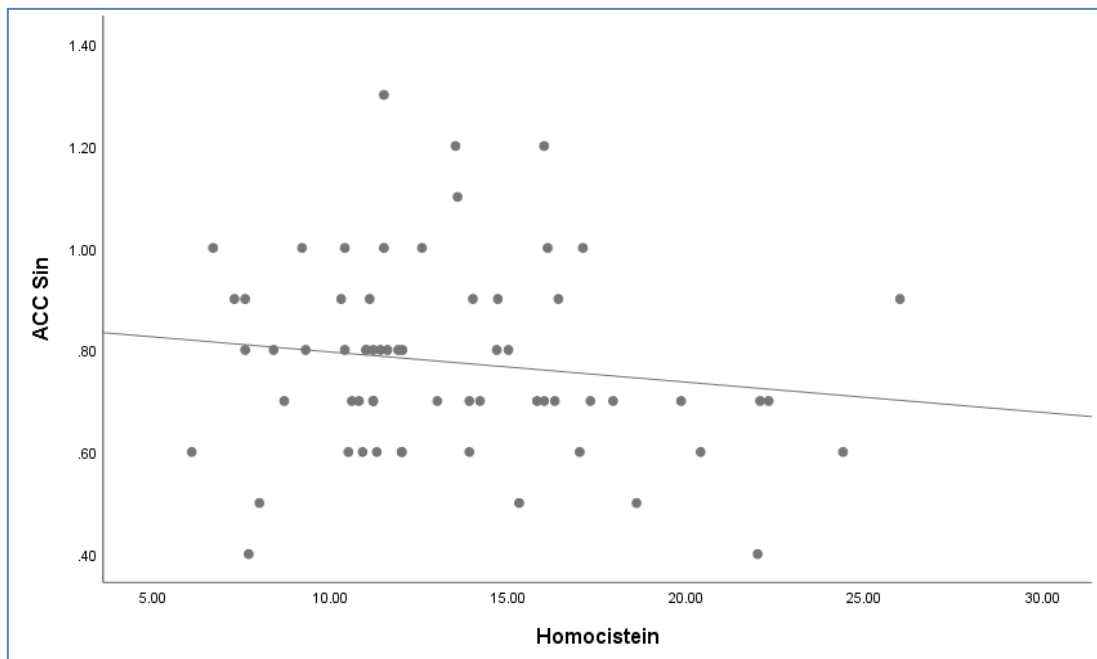
	R	p vrednost
ACC Dex	-.127	.322
ACC Sin	-.141	.271
AFS Dex	-.166	.193
AFS Sin	-.215	.090



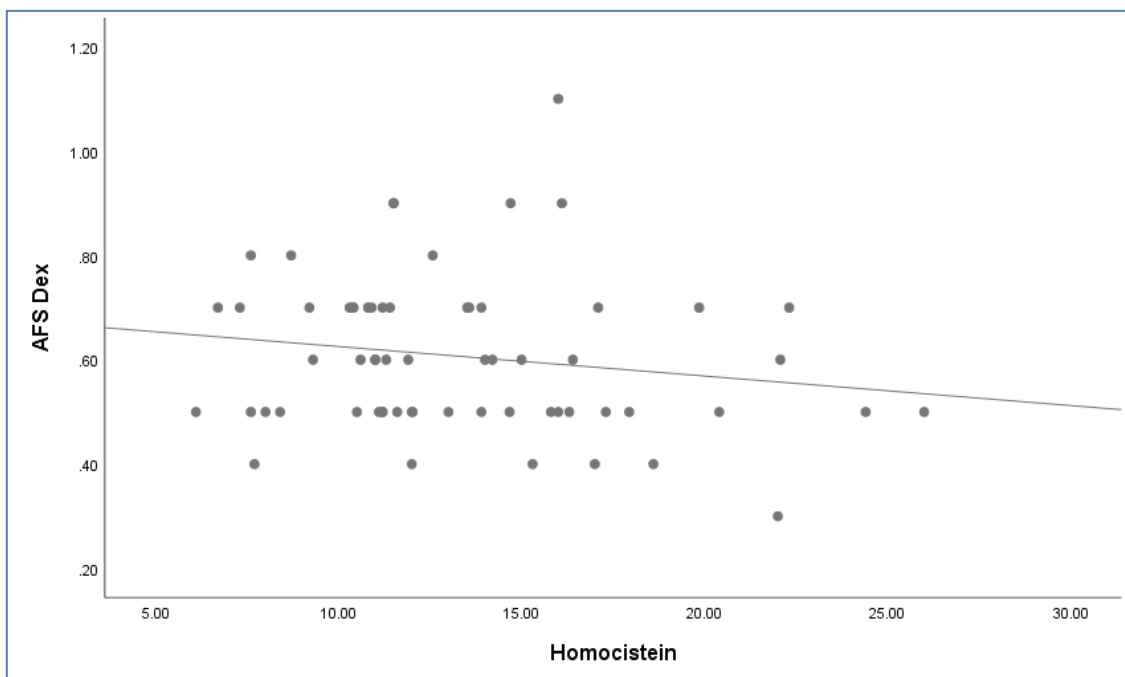
Na Grafikonu 26., Grafikonu 27., Grafikonu 28., i Grafikonu 29. prikazane su korelacije homocisteina sa vrednostima zadebljanja intime medije leve i desne arterije karotis komunis, kao i leve i desne arterije femoralis superficijalis. Korelacionom analizom nije dobijena statistička značajnost ispitivanih krvnih sudova i homocisteina.



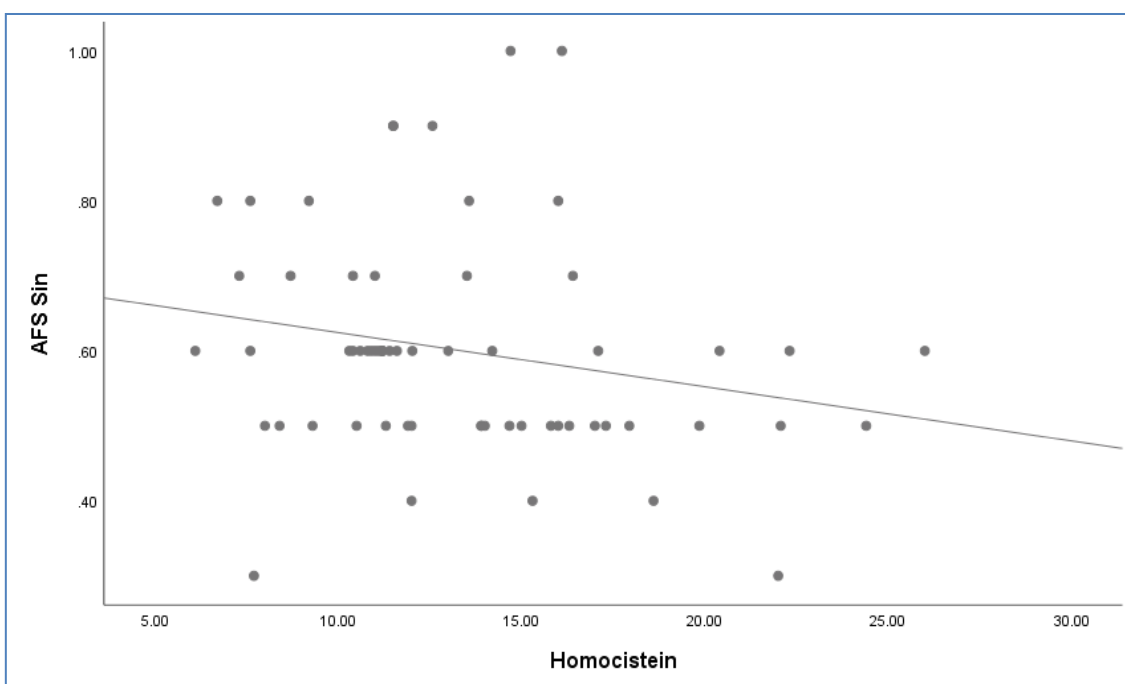
*Grafikon 26. Korelacija homocisteina i IMZ desne arterije carotis comunis*



*Grafikon 27. Korelacija homocisteina i IMZ leve arterije carotis comunis*



Grafikon 28. Korelacija homocisteina i IMZ desne arterije femoralis superficijalis



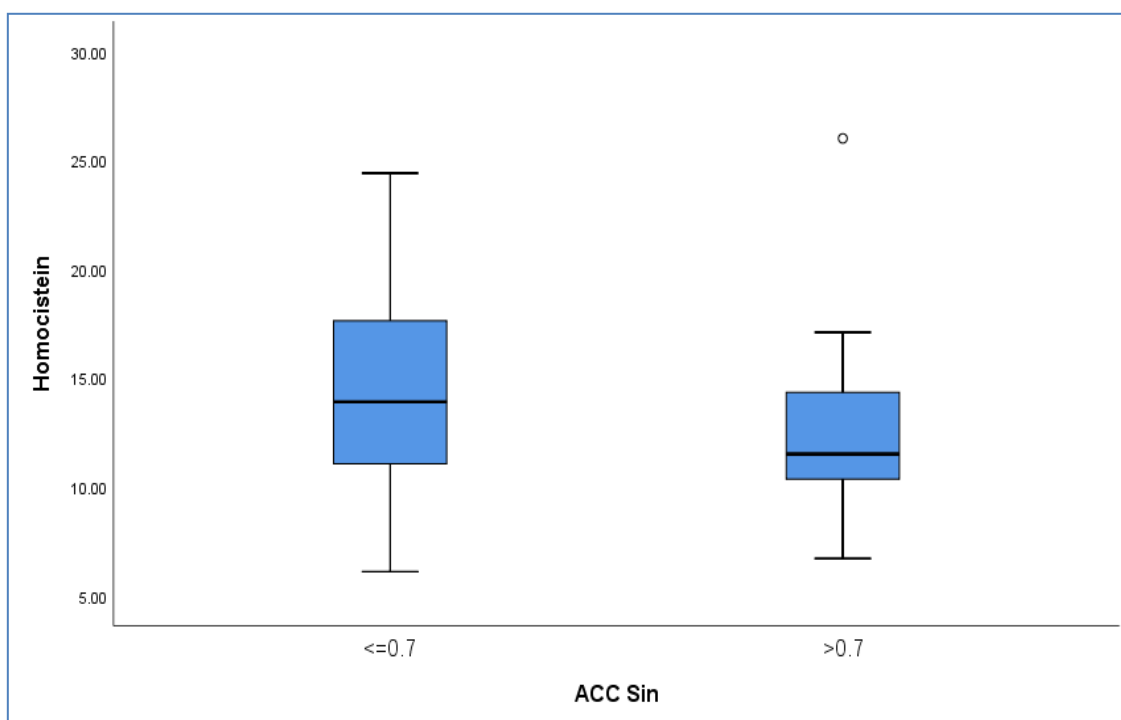
Grafikon 29. Korelacija homocisteina i IMZ leve arterije femoralis superficijalis

Na Tabeli 24. prikazane su vrednosti homocisteina u odnosu na zadebljanje intime medije  $\leq 0.7$  ili  $> 0.7$  arterija carotis komunis, arterija femoralis superficijalis. Rezultati pokazuju više vrednosti homocisteina kod manjeg zadebljanja intime medije

krvnih sudova, suprotno od očekivanih vrednosti, ali bez statističke značajnosti. Statistička značajnost dobijena je samo za levu arteriju carotis komunis (  $p=0.035$ ) što je prikazano i na Grafikonu 30.

*Tabela 24. Vrednosti homocisteina u odnosu na zadebljanje intime medije  $\leq 0.7$  ili  $> 0.7$  arterija carotis komunis arterija femoralis superficialis*

		Homocistein						Rezultati testiranja
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
ACC	$\leq 0.7$	36	13.91	5.06	12.01	10.70	17.15	$t=-1,183$
Dex	$> 0.7$	27	12.66	3.31	11.90	10.40	16.00	$p=0,241$
ACC	$\leq 0.7$	31	14.56	4.78	13.90	10.90	17.94	$t=-2,157$
Sin	$> 0.7$	32	12.22	3.74	11.50	10.35	14.34	$p=0,035$
AFS	$\leq 0.7$	55	13.52	4.56	12.00	10.60	16.30	$t=-0,709$
Dex	$> 0.7$	8	12.33	3.17	12.04	10.10	15.35	$p=0,481$
AFS	$\leq 0.7$	53	13.64	4.56	12.00	10.80	16.30	$t=-1,117$
Sin	$> 0.7$	10	11.94	3.31	12.04	9.20	14.70	$p=0,268$



*Grafikon 30. Korelacija homocisteina sa zadebljanjem intime medije leve arterije karotis komunis*

Na Tabeli 25. prikazana je Pearsonova korelacija siMS skora i siMS rizik skora sa pridruženim faktorima metaboličkog sindroma i drugim parametrima. SiMS skor pokazao je visoku statističku značajnost sa logCRP, mokraćnom kiselinom, logGGT, logHOMA-IR ( $p < .001$ ), i visoku statističku značajnost sa trombocitima  $p = 0,001$ , fibrinogenom  $p = 0.005$ , proteinima  $p = 0.006$ , logALT  $p = 0.001$  i statističku značajnost sa kreatininom  $p = 0.013$ . SiMS rizik skor pokazao je visoku statističku značajnost sa ureom ( $p < 0.001$ ), albuminima  $p = 0.003$ , i statističku značajnost sa trombocitima  $p = 0.046$ , mokraćnom kiselinom  $p = 0.038$ , ukupnim proteinim  $p = 0.057$ , homocisteinom  $0.015$  i zadebljanjem intime medije leve arterije carotis comunis  $p = 0.065$ .

*Tabela 25. Korelacija siMS skora i siMS rizik skora sa pridruženim faktorima metaboličkog sindroma i drugim parametrima - Pearson correlation*

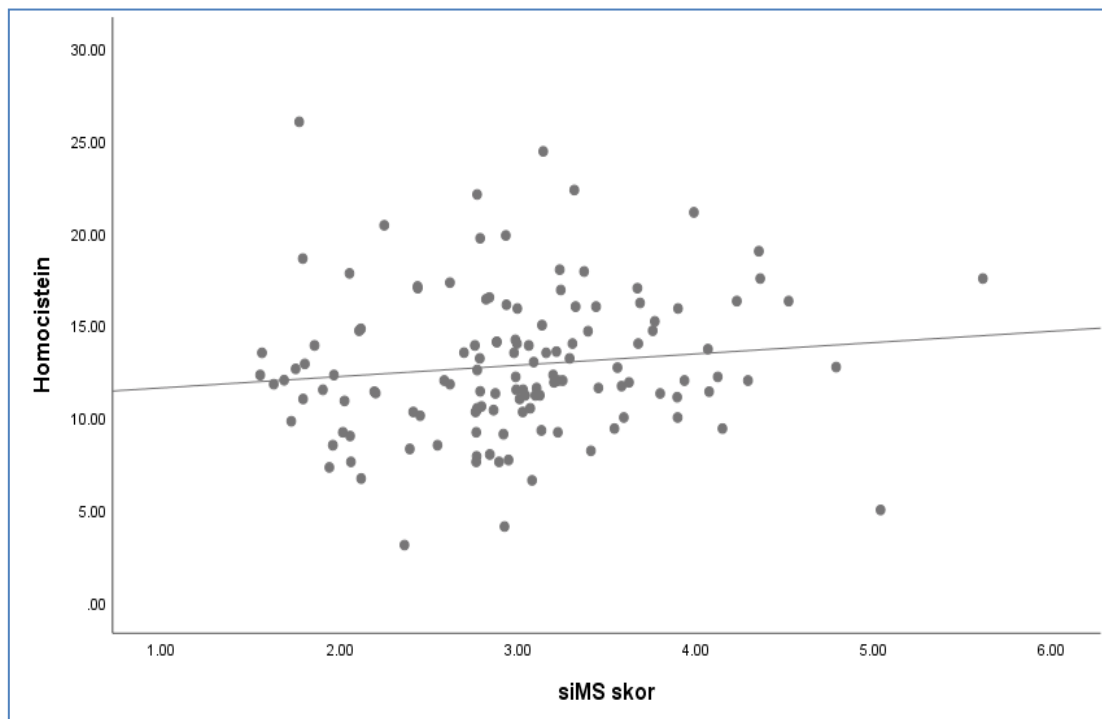
	siMS score			siMS risk score		
	r	p vrednost	N	R	p vrednost	N
Tr	.281	.001	129	-.176	.046	129
Fibrinogen	.250	.005	125	-.099	.272	125
logCRP	.333	<.001	112	-.125	.189	112
Urea	.040	.649	130	.388	<.001	130
Kreatinin	.218	.013	130	-.115	.191	130
Klirens kreat.	.114	.242	108	.017	.863	108
Acidum uricum	.336	<.001	129	.183	.038	129
Total Protein	.241	.006	129	-.168	.057	129
Albumini	.037	.681	126	-.265	.003	126
logALT	.281	.001	128	.105	.237	128
logGGT	.369	<.001	122	.114	.211	122
Homocistein	.120	.177	129	.215	.015	129
Log HOMA IR	.457	<.001	107	.130	.181	107
ACC Dex	.022	.873	53	.212	.128	53
ACC Sin	-.069	.625	53	.255	.065	53
AFS Dex	.013	.928	53	.204	.143	53
AFS Sin	-.119	.397	53	.123	.380	53
Mikroalb*	-.040	.826	33	-.001	.997	33

Na Tabeli 26. prikazana je Spearmanova korelacija siMS skora i siMS rizik skora sa pridruženim faktorima metaboličkog sindroma i drugim parametrima. SiMS skor pokazao je visoku statističku značajnost sa logCRP, mokraćnom kiselinom, GGT, trombocitima ( $p < .001$ ), i visoku statističku značajnost sa fibrinogenom  $p = 0.002$ , proteinima  $p = 0.006$ , ALT  $p = 0.001$ , i statističku značajnost sa homocisteinom  $p = 0.035$ , kreatininom  $p = 0.019$ . SiMS rizik skor pokazao je visoku statističku značajnost sa ureom ( $p < .001$ ), albuminima  $p = 0.002$ , i statističku značajnost sa trombocitima  $p = 0.011$ , kreatininom  $p = 0.025$ , homocisteinom  $p = 0.011$ .

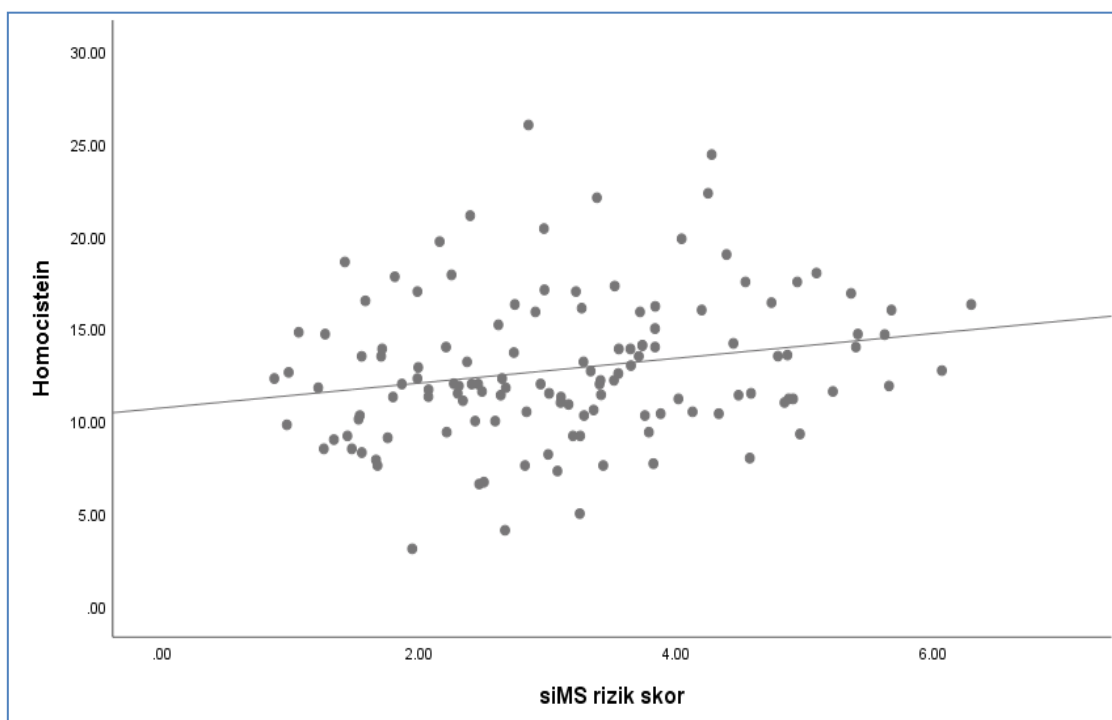
*Tabela 26. Korelacija siMS skora i siMS rizik skora sa pridruženim faktorima metaboličkog sindroma i drugim parametrima*

	siMS_score			siMS_risk_score		
	R	p vrednost	N	R	p vrednost	N
Tr	.356	. <.001	129	-.224	.011	129
Fibrinogen	.275	.002	125	-.060	.503	125
logCRP	.345	. <.001	112	-.134	.158	112
Urea	.004	.964	130	.386	. <.001	130
Kreatinin	.206	.019	130	-.196	.025	130
Klirens kreatinina	.165	.088	108	.009	.929	108
Acidum uricum	.350	. <.001	129	.144	.104	129
Mikroalb. 24h	-.040	.826	33	-.001	.997	33
Total Protein	.239	.006	129	-.138	.118	129
Albumini	-.056	.533	126	-.272	.002	126
ALT	.295	.001	128	.181	.041	128
Gama GT	.385	. <.001	122	.159	.080	122
logALT	.295	.001	128	.181	.041	128
logGGT	.385	. <.001	122	.159	.080	122
Homocistein	.186	.035	129	.224	.011	129
Log HOMA IR	.470	. <.001	107	.053	.587	107
ACC Dex	.012	.932	53	.226	.103	53
ACC Sin	-.105	.454	53	.210	.132	53
AFS Dex	-.026	.851	53	.148	.291	53
AFS Sin	-.212	.127	53	.096	.493	53

Na Grafikonu 31. prikazana je korelacija siMS skora sa homocisteinom  $p=0.035$  a na Grafikonu 32. prikazana je korelacija siMS rizik skora sa homocisteinom  $p=0.011$ .



*Grafikon 31. Korelacija siMS skora sa homocisteinom*



*Grafikon 32. Korelacija siMS rizik skora sa homocisteinom*

## 5. DISKUSIJA

Prekomerna telesna težina i gojaznost su poslednjih decenija dobile epidemijske razmere i nose veliki rizik za brojne hronične bolesti od kojih su najčešće dijabetes melitus tip 2 i kardiovaskularne bolesti. Stomačno masno tkivo predstavlja endokrini organ koji je hormonski aktivan i koji luči brojne faktore inflamacije i tromboze koji vode u hroničnu upalu, insulinsku rezistenciju i razvoj aterosklerotskih vaskularnih komplikacija. U masnom tkivu proizvode se adipokini kao što su interleukini, leptin, adiponektin, PAI-1, vaskularni endotelni faktor rasta (VEFR), tumor nekrosis faktor- $\alpha$  i drugi (Xu H i sar 2003). Poremećaj funkcije masnog tkiva može nastati zbog povećane produkcije inflamatornih citokina, smanjene produkcije adiponektina uz nesposobnost masnog tkiva da skladišti SMK. Poremećaji funkcije masnog tkiva vezani za gojaznost imaju ključnu ulogu u nastanku IR, DM2 i KVB (Hotamisligil GS i sar 1995).

Na porast gojaznosti utiče ishrana bogata prostim ugljenim hidratima iz slatkiša, peciva, proizvoda od belog brašna, masnoćama i proteinima životinjskog porekla, pržene i pohovane hrane bez dovoljnog unosa dijetnih vlakana iz voća i povrća, smanjenog korišćenja maslinovog ulja i morske ribe, kao i smanjena fizička aktivnost. Sa porastom stepena gojaznosti povećava se rizik za razvoj metaboličkog sindroma koji pospešuje nastanak DM2, hiperlipoproteinemije, hipertenzije, KVB, NAFLD i kancera (Bellentani S Marino M 2009). Jedan od mehanizama kako gojaznost utiče na pojavu metaboličkog sindroma je inflamacija, tačnije hronična inflamacija niskog stepena (Dandona P i sar. 2005). Inflamacija posredovana inflamatornim citokinima i drugim markerima može da predstavlja kako uzrok tako i posledicu depresije. Ono što mi ističemo u našem istraživanju je da gojaznost, hrana bogata masnoćama i prostim ugljenim hidratima, dovodi do gojaznosti i inflamacije, a zatim i depresiju osoba koji nisu ranije imale mentalne poremećaje (Dimitrijević Srećković v i sar 2015).

Gojaznost koja se nekada javljala u srednjoj i starijoj životnoj dobi danas sve češće srećemo kod dece, adolescenata i mladih. Nova IDF definicija, pomaže identifikaciji dece u riziku od metaboličkog sindroma. Definicija je podeljena prema starosnim grupama: od 6 do 10 godina; 10 do 16 godina; 16 godina ili stariji. IDF sugeriše da metabolički sindrom ne treba dijagnostikovati kod dece mlađe od 10 godina, ali da za osobe sa abdominalnom gojaznošću treba dati stroge preporuke za smanjenje telesne težine. Za

decu starosti 10 i više godina, metabolički sindrom se može dijagnostikovati: abdominalna gojaznost (koristeći za obim struka percentile) i prisustvo dva ili više drugih kliničkih kriterijuma (povišeni trigliceridi, nizak HDL-holesterol, visok krvni pritisak, povećana glikemija). Za decu stariju od 16 godina, IDF kriterijumi za odrasle mogu se koristiti (Zimmet P, Alberti G 2007).

Dimitrijević Srećković V. definisala je pre-metabolički sindrom kao prisustvo samo stomačne gojaznosti (povećanog obima struka) kao jedinog faktora ili prisustvo stomačne gojaznosti uz još jedan od faktora uključenih u definiciju metaboličkog sindroma (Dimitrijević Srećković V 2007).

IR je glavna karakteristika MS, a hipertenzija i hiperlipoproteinemija se javljaju kao posledice kompenzatornog hiperinsulinizma. IR i kompenzatorna hiperinsulinemija su u osnovi razvoja MS. Povećanje visceralnog masnog tkiva vodi u povećanje fluksa slobodnih masnih kiselina u portnoj i sistemske cirkulaciji što započinje kaskadu događaja za koje se smatra da su delom odgovorni za IR i aterogenu hiperlipoproteinemiju. Stomačno masno tkivo luči faktore tromboze (PAI-1), interleukine, faktore inflamacije, tumor nekrosis factor- $\alpha$  koji utiču na povećano lučenje C reaktivnog proteina u jetri. Metabolički sindrom je udružen sa proinflamatornim stanjem, koje karakterišu povišene koncentracije interleukina-6, interleukina-18, CRP, tumor nekrosis factor- $\alpha$  i drugih faktora koji povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti (Dimitrijević Srećković V 2015).

Faktori inflamacije, citokini, sekretovani u adipocitima, deluju na postreptorski signalni put insulina u target tkivima, dovodeći do IR. SMK iz adipocita i inflamatorni citokini iz makrofaga i limfocita stomačnog masnog tkiva, dovode do hronične inflamacije, smanjenja insulinske senzitivnosti i razvoja IR. Citokini iz adipocita i makrofaga pokreću inflamatorni odgovor, uzrokuju vazokonstrukciju krvnih sudova i nastanak hipertenzije. Hiperinsulinizam stimuliše sekreciju endotelina-1 koji izaziva proliferaciju vaskularnih glatkih miocita dovodeći do vazospazma i daljeg razvoj ateroskleroze. Proinflamatorni citokini TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP i drugi dalje promovisu IR i lipolizu triglicerida masnog tkiva povećavajući koncentraciju SMK u krvi i njihovo kompenzatorno preuzimanje od strane jetre i hiperprodukciju VLDL. Povišena VLDL produkcija doprinosi hipertrigliceridemiji i smanjenju HDL-holesterola. Citokini i SMK povećavaju produkciju fibrinogena i PAI-1 od strane jetre koja zajedno sa



hiperprodukcijom PAI-1 od strane masnog tkiva izaziva protrombogeno stanje. Pozitivna korelacija stomačne gojaznosti sa IR i ITM sa insulinskom sekrecijom i IR, kao i negativna korelacija ITM sa glutacion peroksidazom (GPX), pokazuju da su insulinska sekrecija, hiperinsulinizam i IR usko povezani sa smanjenom antioksidantnom zaštitom kod pacijenata sa pre-metaboličkim sindromom. Hiperinsulinizam i IR prethode pojavi MS i viši su kod pre-MS pacijenata koje karakteriše rizik ranih aterosklerotskih komplikacija (Dimitrijević Srećković V i sar 2007, Dimitrijević Srećković V i sar 2006).

Pretpostavlja se da je početni inflamatorni odgovor na nivou visceralnog masnog tkiva. Što je osoba gojaznija, adipociti više hipertrofišu i dolazi do razvoja tkivne hipoksije. Tkivna hipoksija dalje stimuliše produkciju IL-1, a redukuje sekreciju protektivnog adiponektina. Kako se visceralno masno tkivo drenira preko portnog sistema, jetra postaje preopterećena citokinima, i kao reakcija na to javlja se povišena sinteza CRP-a i TNF- $\alpha$ . Povećana visceralna gojaznost praćena hiperinsulinizmom, insulinskom rezistencijom, smanjenom insulinskom senzitivnošću, poremećajem lipidnog statusa, aterogenim faktorima rizika, hipertenzijom, povećanim C-reaktivnim proteinom i smanjenim totalnim antioksidantnim statusom, direktno vodi u razvoj ateroskleroze i dijabetes melitusa tip 2 (Dimitrijević Srećković V 2008).

Hiperhomocisteinemija i MS povezani su sa povišenim rizikom za KVB. Homocistein, CRP i HbA1c predstavljaju faktore rizika za KVB (Sahu A 2015). Ispitivanje učestalosti koronarne bolesti kod pacijenata sa povišenom glikemijom naše (IFG) pokazalo je da je prisustvo koronarne bolesti udruženo sa ranim poremećajima glikoregulacije gde je prisutan i metabolički sindrom čije su osnovne karakteristike stomačna gojaznost, lipidni poremećaji, hipertenzija, koji utiču na ubrzan proces ateroskleroze (Dimitrijević Srećković V 2008). Homocistein je amino kiselina koja sadrži sumpor a biosintetiše se iz metionina. Otkrivena su tri metabolička puta za eliminaciju homocisteina: remetilacija u metionin, ulazak u transulfuraciju - kojom se iz homocisteina sintetiše cistein i oslobađanje u ekstrećelijsku sredinu (Medina MA, Amores-Sanchez MI 2000). Vitamini B12 i B6 su važni za put remetilacije i konverziju 5-metiltetrahidrofolata u hidrofolat odnosno za konverziju homocisteina u metionin (Ntaios G i sar 2009).

Nedavna istraživanja Srećković B i saradnika su pokazala da su pacijenti sa metaboličkim sindromom imali veću procentualnu zastupljenost pozitivne porodične anamneze za KVB i CVI u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma. Takođe

nađena je veća procentualna zastupljenost za porodičnu anamnezu za KVB, CVI i DM2 kod pacijenata sa MS u odnosu na pacijente bez MS. Ovi rezultati ukazuju da pored naslednih faktora i stil života, navike vezane za ishranu mogu biti od velikog značaja u razvoju gojznosti, metaboličkog sindroma i hroničnih komplikacija u više generacija. Pacijenti sa MS imali su procentualno veću zastupljenost gojznosti, hipertenzije, hiperlipidemije i pridruženih aterosklerotskih komplikacija angine pektoris i CVI u odnosu na pacijente bez MS. Pacijenti sa MS su imali statistički značajno više vrednosti svih komponenti MS (stomačna gojznost, glikemija, sistolni i dijastolni pritisak, trigliceridi uz niže vrednosti HDL-holesterola) u odnosu na pacijente bez MS. Statistički značajno više vrednosti HOMA-IR kod pacijenata sa MS ukazuju na izraženiji hiperinsulinizam i insulinsku rezistenciju u ovoj grupi, uz pridružene karakteristike MS, faktor inflamacije CRP i mokraćna kiselina, koji su takođe pokazali statistički značajno više vrednosti u odnosu na pacijente bez MS. Vrednosti homocisteina i mikroalbuminurije bile su više kod pacijenata sa MS u odnosu na pacijente bez MS, bez statističke značajnosti. Ovo istraživanje nije pokazalo korelaciju homocisteina sa obimom struka, glikemijom, trigliceridima i HDL-holesterolom, dok je dobijena korelacija sa sistolnim pritiskom ( $p=0.036$ ) i dijastolnim pritiskom ( $p=0.04$ ) (Srećković B i sar 2017). Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima Dudu Sengwayo i saradnika koji su takođe dobili korelaciju homocisteina sa sistolnim pritiskom ( $p=0.002$ ) i dijastolnim pritiskom ( $p=0.033$ ), dok nije bilo korelacije sa ostalim kriterijumima MS (Dudu S i sar 2013). Korelacija homocisteina sa sistolnim pritiskom dobijena je i u istraživanjima Sertoglu E i saradnika (Sertoglu E i sar 2015). Povezanost homocisteina i hipertenzije zasniva se na činjenici da homocistein izaziva konstrikciju arteriola, poremećaj bubrežne funkcije, povećanu reapsorpciju natrijuma i smanjenje elastičnosti arterijskih zidova (Atif A i sar 2008). Neka istraživanja su dokazala da, dijetnim režimom izazvana hiperhomocisteinemija, povišava vrednosti krvnog pritiska ali su druga istraživanja dokazala upravo sniženje vrednosti krvnog pritiska. Postoji i nekoliko studija preseka koje su dokazale korelaciju ukupnog homocisteina i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (Sundstrom J i sar 2003).

Prvi cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita da li osobe sa metaboličkim sindromom imaju veće vrednosti antropometrijskih parametara, homocisteina i drugih metaboličkih parametara u odnosu na osobe bez metaboličkog sindroma. Takođe, trebalo

je ispitati stepen korelacije homocisteina sa faktorima MS (obim struka, glikemija, krvni pritisak, HDL- holesterol i trigliceridi) i drugim pridruženim faktorima MS (CRP, fibrinogen, trombociti, mokraćna kiselina, parametri funkcije jetre i funkcije bubrega). Nije bilo statističke značajnosti između grupa vezano za starosnu dob i u obe grupe bila je veća zastupljenost ženskog pola. Pacijenti sa MS imali su procentualno veću zastupljenost gojaznosti, hipertenzije, hiperlipidemije i pridruženih aterosklerotskih komplikacija angine pektoris, infarkta miokarda (IM) i cerebrovaskularne bolesti (CVI) i bolesti perifernih krvnih sudova u odnosu na pacijente bez MS. Pacijenti sa MS su imali statistički značajno više vrednosti svih komponenti MS (stomačna gojaznost, glikemija našte, sistolni i dijastolni pritisak, trigliceridi uz niže vrednosti HDL-holesterola) kao i apolipoprotein B u odnosu na pacijente bez MS. Statistički značajno više vrednosti insulina u 0 minutu i 120 minutu OGTT, prosečne vrednosti insulina u OGTT, HOMA-IR kod pacijenata sa MS ukazuju na izraženiji hiperinsulinizam i insulinsku rezistenciju u ovoj grupi. Od pridruženih faktora MS, faktor inflamacije CRP, mokraćna kiselina, ALT i GGT, kao parametri jetrine funkcije i masne jetre, takođe su pokazali statistički značajno više vrednosti u odnosu na pacijente bez MS. Vrednosti mikroalbuminurije, ureje, kreatinina, klirensa kreatinina kao pokazatelji bubrežne funkcije i homocistein bile su više kod pacijenata sa MS u odnosu na pacijente bez MS, ali bez statističke značajnosti. Ovaj rad nije pokazao korelaciju homocisteina sa OS, glikemijom, trigliceridima i HDL- holesterolom, dok je dobijena korelacija sa trigliceridima ( $p=0,049$ ) brojem faktora MS ( $p=0,016$ ), siMS skorom rizika ( $p=0,015$ ), trombocitima ( $p=0,046$ ), ureom ( $p=0,002$ ) i klirensom kreatinina ( $p=0,047$ ).

U grupi sa MS 60 % pacijenata imalo je 3 faktora za MS, 33.8 % pacijenata 4 faktora, a 6.2% pacijenata 5 faktora. U grupi bez MS 12,5 % pacijenata nije imalo nijedan faktor, 31.3 % pacijenata imalo je 1 faktor, a 56.3 % pacijenata dva faktora. Dobijena korelacija homocisteina sa brojem faktora MS ukazuje na povezanost homocisteina i rizika za vaskularne komplikacije kod pacijenata sa više prisutnih faktora za MS.

U našem radu više vrednosti homocisteina nađene su kod pacijenata sa MS koji su imali statistički značajno veću stomačnu gojaznost i sve pridružene faktore MS, više vrednosti glikemije, sistolni i dijastolni pritisak, povišene trigliceride uz niži HDL u odnosu na pacijente bez MS. Veća stomačna gojaznost praćena je hiperinsulinemijom izraženijom IR kao i višim vrednostima faktora inflamacije, CRP kod pacijenata sa MS

doprinela je bržem razvoju ateroskleroze i hroničnih vaskularnih komplikacija koje su izraženije u ovoj grupi u odnosu na pacijente bez MS. Više vrednosti mikroalbuminurije koja oslikava endotelnu disfunkciju bubrega, nađene su kod pacijenata sa MS, čime se takođe objašnjava veći rizik za aterosklerotske komplikacije u ovoj grupi u odnosu na pacijente bez MS. Pozitivna korelacija homocisteina sa trigliceridima, brojem komponenti MS i siMS skorom rizika ukazuje na veliku povezanost hiperhomocisteinemije sa rizikom za razvoj aterosklerotskih komplikacija. Pozitivna korelacija homocisteina sa siMS skorom rizika potvrđuje da se homocistein povećava sa starošću i da zavisi od genetike, odnosno porodične anamneze za aterosklerotske vaskularne komplikacije. Ovo potvrđuju i naši rezultati viših vrednosti homocisteina kod pacijenata sa gojaznošću, hipertenzijom, hiperlipoproteinemijom, anginom pektoris i CVI. Korelacija homocisteina sa ureom i klirensom kreatinina ukazuje na povezanost i značaj ishrane, pre svega hiperproteinske ishrane životinjskog porekla, koja može doprineti retenciji azotnih materija, povećati brzinu glomerulske filtracije i klirens kreatinina, a što se sve može oslikati kroz porast homocisteina -hiperhomocisteinemiju.

Prema istraživanjima Obeid R i Herrmann W postoji povezanost između hiperhomocisteinemije i hiperlipoproteinemije a DM2 se smatra uobičajenim uz hiperhomocisteinemiju i hiperholesterolemiju (Obeid R i sar. 2009). Kroz četiri studije Vayá i sar. pokazali su da je povišen nivo homocisteina najčešće povezan sa stomaćnom gojaznošću ( Vaya A i sar 2011). Takođe se kroz literaturu povišen nivo homocisteina povezuje se povišenim nivoom insulina kod gojaznih osoba. Slično je dokazano u studiji Golbahar J. i saradnika kada je nađena pozitivna korelacija između nivoa homocisteina i ITM, insulina ( $r=0.584$ ) i HOMA-IR ( $r=0.595$ ), ( $p<0.001$ ) (Golbahar J i sar 2007).

Povezanost homocisteina i lipidnog statusa takođe je dokumentovana u studijama na ispitanicima sa blagom hiperhomocisteinemijom. U Hordaland studiji, koja je obuhvatila 5917 ispitanika, nađena je pozitivna korelacija između povećanog unosa zasićenih masnih kiselina i hiperhomocisteinemije. Koncentracije homocisteina bile su više za 8.8 % u grupi sa najvećim unosom zasićenih masnih kiselina, u poređenju sa grupom koja je imala najmanji unos zasićenih masnih kiselina (Berstad P i sar 2003). Način ishrane i gojaznost može negativno uticati na nivo homocisteina jer se prekomerna telesna težina ili gojaznost karakterišu unosom visoko kalorične hrane sa malim sadržajem vitamina (Pinto WJ 2009).

Drugi cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita korelacija siMS skora i siMS skora rizika sa homocisteinom i drugim pridruženim faktorima metaboličkog sindroma.

siMS skor je našao značajnu primenu u našem svakodnevnom kliničkom radu. Kao parameter za kvantifikaciju MS pomaže nam da pratimo koliko posle primene dijetetskog režima, fizičke aktivnosti i /ili terapije dolazi do kvantitativnog popravljavanja MS, a time i smanjenja rizika za brojne hronične komplikacije što potvrđujemo određivanjem siMS rizik skora. Dimitrijević Srećković V i saradnici u nedavnom radu na 479 gojaznih pacijenata pokazali su korelaciju siMS skora sa hiperinsulinemijom i HOMA-IR, čime dokazujemo da su hiperinsulinemija i IR u osnovi MS. Korelacije siMS skora sa parametrima masne nealkoholne bolesti jetre (NAFLD), indeksa masne jetre (FLI), CRP, PAI-1, mikroalbuminurijom i homocisteinom dokazale su da su svi ovi parametri pridruženi faktori MS. (Dimitrijević Srećković V i sar 2017).

U drugom radu u ispitivanim grupama dece, adolescenata i mladih sa starošću dolazi do porasta abdominalne gojaznosti, hiperinsulinemije, IR, hipertenzije, hipertrigliceridemije, predijabetesa kao i pridruženih faktora MS (CRP, PAI-1, NAFLD, mikroalbuminurije, homocisteina). SiMS skor sa starenjem raste i oslikava rastuće promene pridruženih faktora MS (Dimitrijević Srećković V i sar 2017). Korelacija siMS skora sa homocisteinom ukazuje da je homocistein značajan pridružen faktor MS (Srećković B i sar 2017, Srećković B i sar 2018). Srećković B i saradnici u nedavnom istraživanju su pokazali korelaciju siMS skora sa homocisteinom, fibrinogenom, CRP i mokraćnom kiselinom što potvrđuje da su oni pridruženi faktori MS. Korelacija SiMS skora rizika sa homocisteinom nam potvrđuje da se nivo homocisteina u plazmi povećava sa starošću, zavisi od genetskih faktora, porodične anamneze za aterosklerotske komplikacije i nasleđenog obrasca ishrane u porodici i povećava rizik za aterosklerozu. (Srećković B i sar 2018).

U ovom radu siMS skor je pokazao korelaciju sa pridruženim faktorima MS ( logCRP, acidum urikum, log HOMA-IR, fibrinogenom, homocisteinom), sa jetrinim parametrima ( logALT, log GGT) kao i sa parametrima retencije azotnih materija - kreatininom i serumskim ukupnim proteinima. Korelacija siMS skora sa parametrima jetrine funkcije ukazuje da je masna jetra pridružen faktor MS. Korelacija siMS skora sa kreatininom i ukupnim proteinima ukazuje da početni poremećaji bubrežne funkcije mogu biti pridruženi faktori MS. Više vrednosti mikroalbuminurije kod pacijenata sa MS

u poređenju sa pacijentima bez MS ukazuju na početni stepen bubrežnog oštećenja kod gojaznih pacijenata. Hiperproteinska ishrana mesnog i mlečnog porekla najzastupljenija u ishrani gojaznih osoba sa MS može doprineti povećanoj glomerulskoj filtraciji sa povećanim klirensom kreatinina, uzrokovati hiperhomocisteinemiju i oštećenje bubrega. Istraživanja Xiao Y i saradnika pokazala su da unos mesa i mlečnih proizvoda može povećati nivo homocisteina u serumu (Xiao Y i sar 2013). Verhief P i saradnici koristeći dijetu sa različitim unosom proteina pokazali su da veći proteinski unos dovodi do postprandijalnih skokova homocisteina (Verhoef P i sar 2005). Xiao Y i saradnici ispitali su povezanost unosa proteina hrane i nivoa homocisteina kod koronarografisanih pacijenata. Istraživanje na životinjama je pokazalo da je povišen unos životinjskih proteina u korelaciji sa hiperhomocisteinemijom, dok je visok proteinski unos biljnog porekla u negativnoj korelaciji sa nivoom homocisteina u serumu (Xiao Y i sar 2013).

siMS skor rizika pokazao je korelaciju sa homocisteinom, trombocitima, acidum urikum kao i parametrom retencije azotnih materija - ureom i ukupnim albuminima i proteinima u serumu. Kako formula za izračunavanje siMS skora rizika uključuje i starostnu dob i porodičnu anamnezu za aterosklerotske vaskularne komplikacije ova korelacija je dokaz da se hiperhomocisteinemija povećava sa godinama i da je pokazatelj rizika za vaskularne komplikacije. Korelacija sa acidum urikum ukazuje da gojaznost sa svojim pridruženim faktorima značajno doprinosi vaskularnim komplikacijama kao i vrednosti ureje, ukupnih proteina i albumina koje se povećavaju hiperproteinskim unosom. SiMS skor rizika ukazuje da gojaznost i hiperproteinski unos povećavaju hiperhomocisteinemiju sa starenjem, rizik bubrežnih poremećaja i aterosklerotskih komplikacija.

Treći cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispita povezanost hiperhomocisteinemije sa aterosklerotskim komplikacijama: kardiovaskularna bolest (angina pektoris, infarkt miokarda), cerebrovaskularni insult (CVI), stenoza karotidnih krvnih sudova i promene na krvnim sudovima donjih ekstremiteta.

Naši rezultati su pokazali da su pacijenti sa metaboličkim poremećajima i vaskularnim komplikacijama imali više vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez poremećaja. Statistička značajnost nađena je kod pacijenata sa hiperlipidemijom i pacijenata sa hipertenzijom, dok kod vaskularnih komplikacija nije bilo statističke

značajnosti između grupa. Srećković B i saradnici u nedavnom istraživanju su pokazali da su pacijenti sa MS imali statistički značajno veće vrednosti stomačne gojaznosti, hipertrigliceridemije, hipertenzije, insulinske rezistencije, CRP, mikroalbuminurije i homocisteina koji pospešuju endotelnu disfunkciju i ubrzani razvoj vaskularnih komplikacija. Korelacija homocisteina sa hiperlipoproteinemijom, apolipoproteinom B i povišenim krvnim pritiskom ukazuje da homocistein može biti marker progresije arteroskleroze ( Srećković B i sar 2017).

Suprotno od očekivanog naši rezultati pokazuju više vrednosti homocisteina kod manjeg zadebljanja intime medije (IZM) karotidnih krvnih sudova, kao i arterija femoralis superficialis donjih ekstremiteta, dok su nađene niže vrednosti homocisteina kod većeg IZM. Korelaciona analiza homocisteina sa vrednostima zadebljanja intime medije leve i desne arterije karotis komunis i leve i desne arterije femoralis superficijalis nije pokazala statističku značajnost. Analizirane vrednosti homocisteina u odnosu na zadebljanje intime medije manje 0.7 mm ili veće 0.7mm arterija karotis komunis i arterija femoralis superficijalis pokazuju paradoksan odgovor, rezultati pokazuju više vrednosti homocisteina kod manjeg zadebljanja intime medije krvnih sudova, i manje vrednosti homocisteina kod većeg zadebljanja intime medije, suprotno od očekivanih vrednosti, bez statističke značajnosti. Statistička značajnost je dobijena za arteriju karotis komunis levo ali paradokсно, homocistein je bio manji kod većeg zadebljanja. Slične rezultate dobili su Lin C i saradnici koji u svojim istraživanjima nisu dobili značajnu povezanost homocisteina sa ranom aterosklerozom karotidnih arterija ( Lin C i sar 2018). Nađene niže vrednosti homocisteina kod pacijenata sa većim zadebljanjem IZM ukazuju na moguće već primenjene mere higijensko-dijetetskog režima ili primena terapije za korigovanje hipertrigliceridemije ili hiperholesterolemije kod svih osoba koje imaju rizik za aterosklerozu ili su već imali neku aterosklerotsku vaskularnu komplikaciju, u smislu angine pektoris, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog insulta ili promena na perifernim krvnim sudovima donjih ekstremiteta. Si MS skor rizika u ovom radu pokazao je statistički značajnu korelaciju ne samo sa homocisteinom već i sa zadebljanjem intime medije leve karotidne arterije, trombocitima, mokraćnom kiselinom, ureom, totalnim proteinima i albuminima. Korelacija siMS skora rizika sa gore navedenim parametrima govori u prilog hiperhomocisteinemije kao faktora rizika za progresiju i razvoj vaskularnih komplikacija posebno kod osoba sa metaboličkim sindromom, koje imaju

porodično opterećenje vaskularnih komplikacija i nasleđene obrasce nepravilnog higijensko-dijetetskog načina života.

Boushey i sar. meta-analizom na 27 studija, na oko 4000 ispitanika, zaključili su da je homocistein nezavisan faktor rizika za nastajanje aterosklerotskih bolesti u koronarnim, cerebralnim i perifernim krvnim sudovima. Upchurch GR i saradnici su dokazali da homocistein menja ekspresiju enzima glutation peroksidaze i azot oksid sintaze (Upchurch GR i sar. 1997). Preko ovih mehanizama homocistein bi mogao menjati površinska svojstva endotelnih ćelija, menjanjem antikoagulantna u prokoagulante (D Angelo A, Selhub J. 1997). Nekoliko istraživanja pokazalo je jasnu korelaciju homocisteina u serumu i incidence za koronarnu bolest i aterosklerotske vaskularne promene na karotidnim i perifernim krvnim sudovima (Okura T i sar 2014). Povezanost homocisteina sa aterogenezom i vaskularnim komplikacijama uključuje faktore inflamacije i tromboze, oksidativni stres, endotelnu disfunkciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija (Hayden MR, Tyagi SC 2004). Zhang Z i saradnici su našli da je rizik od nastanka plaka na krvnim sudovima kod pacijenata sa višim nivoom homocisteina u poređenju sa kontrolnom grupom koja je bila normotenzivna i imala normalne vrednosti homocisteina. Rizik za rane aterosklerotske promene na karotidnim krvnim sudovima je veći ako je uz hiperhomocisteinemiju prisutan i povišen krvni pritisak (Zhang Z i sar 2016). Povišen krvni pritisak mehaničkim stresom deluje na krvne sudove i ispitivanja Myung Y i saradnika su pokazala da su hipertenzivni pacijenti sa MS imali veće zadebljanje intime medije u odnosu na normotenzivne pacijente, što je potvrđeno i u ispitivanjima Liu CP i saradnika (Myung Y i sar 2012, Liu CP i sar).

Hiperhomocisteinemija može biti uzrokovana povišenim unosom proteina iz mlečnih i mesnih proizvoda, koji obiluju zasićenim masnoćama životinjskog porekla, a smanjenim unosom povrća bogatog folnom kiselinom, što sve dalje doprinosi progresiji aterosklerotskih komplikacija masnoj jetri i oštećenju bubrega.

Mediteranska ishrana koja je siromašna zasićenim masnoćama životinjskog porekla može doprineti smanjenju homocisteina, i svih karakteristika MS, a time i prevenciji ateroskleroze. Mediteranska ishrana bogata je mononezasićenim masnoćama iz maslinovog ulja, omega 3 - polinezasićenim masnoćama iz morske ribe i složenim ugljenim hidratima i dijetnim vlaknima iz voća, povrća i žitarica. Ovom ishranom postiže se redukcija telesne težine, stomalne gojaznosti i svih faktora koji čine metabolički



sindrom, a i onih pridruženih faktora kao što je homocistein, što smo pokazali u ovom radu. U individualno podešenoj mediteranskoj ishrani unos proteina je između 12 do 18 % dnevnog kalorijskog unosa, koliko je preporučeno za održanje normalne bubrežne funkcije. Sprečavanjem hiperproteinskog unosa koji nosi rizik povećanja glomerulske filtracije, retencije azotnih materija, povećanja klirensa kreatinina, mikroalbuminurije i proteinurije sprečava se oštećenje bubrega.

Naša ranija istraživanja pokazala su efekte Mediteranske ishrane na prevenciju dijabetesa i ateroskleroze ( insulinske rezistencije, hipertenzije, lipidnog statusa) uz popravljane antioksidantnog statusa i smanjenje homocisteina. (Dimitrijevic-Sreckovic V. i sar. 2003). Han Li saradnici takođe ističu značaj povećanog dnevnog unosa voća i povrća, prestanak pušenja uz redovnu fizičku aktivnost i suplementaciju folnom kiselinom i B vitaminima u prevenciji hiperhomocisteinemije (Han L i sar 2016).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti sa MS imali su statistički značajno više vrednosti svih faktora MS (stomačnu gojaznost, glikemiju našte, sistolni i dijastolni pritisak, trigliceride uz niže vrednosti HDL-holesterola) u odnosu na pacijente bez MS. CRP, acidum urikum, ALT i GGT kao parametri jetrine funkcije, kao pridruženi faktori MS, takođe su imali statistički značajno više vrednosti u odnosu na pacijente bez MS.

2. Veća stomačna gojaznost praćena je hiperinsulinemijom, izraženijom IR, višim vrednostima faktora inflamacije - CRP i višim vrednostima homocisteina kod pacijenata sa MS doprinela je bržem razvoju ateroskleroze i hroničnih vaskularnih komplikacija koje su izraženije u ovoj grupi u odnosu na pacijente bez MS.

3. Homocistein je korelirao sa trigliceridima, brojem faktora metaboličkog sindroma, siMS skorom rizika, trombocitima, ureom i klirensom kreatinina. Korelacija homocisteina sa brojem faktora MS ukazuje na povezanost homocisteina i rizika za vaskularne komplikacije kod pacijenata sa više prisutnih faktora za MS. Ovo potvrđuju naši rezultati viših vrednosti homocisteina kod gojaznih i pacijenata sa hipertenzijom, hiperlipoproteinemijom, anginom pektorisa i CVI.

4. Više vrednosti mikroalbuminurije, koja oslikava endotelnu disfunkciju, ureje, kreatinina, klirensa kreatinina pokazatelja bubrežne funkcije bile su kod pacijenata sa MS, čime se objašnjava veći rizik za aterosklerotske komplikacije u ovoj grupi u odnosu na pacijente bez MS.

5. Pozitivna korelacija homocisteina sa siMS skorom rizika potvrđuje da se hiperhomocisteinemija povećava sa starošću, da je povezana sa genetskim faktorima i porodičnim navikama vezanim za ishranu i povećava rizik za aterosklerozu.

6. Korelacija homocisteina sa ureom i klirensom kreatinina ukazuje na povezanost i značaj ishrane, pre svega hiperproteinske ishrane životinjskog porekla, koja može doprineti retenciji azotnih materija, povećati brzinu glomerulske filtracije i klirens

kreatinina, a što se može oslikati kroz porast homocisteina - hiperhomocisteinemiju i oštećenje bubrežne funkcije.

7.Korelacija siMS skora sa log CRP, acidum urikum, log HOMA-IR, fibrinogenom, homocisteinom, sa jetrinim parametrima ( log ALT, log GGT) ukazuje da su oni pridruženi faktori metaboličkog sindroma.

8.Korealacija siMS skora sa kreatininom i ukupnim proteinima i više vrednosti mikroalbuminurije kod pacijenata sa MS ukazuju da početni poremećaji bubrežne funkcije mogu biti pridruženi faktori MS.

9.Korelacija siMS skora rizika sa homocisteinom, acidum urikum, trombocitima, zadebljanjem intime medije leve karotidne arterije, urejom, ukupnim proteinima i albuminima ukazuje da gojaznost sa svojim pridruženim faktorima značajno doprinosi vaskularnim komplikacijama. SiMS skor rizika ukazuje da gojaznost i hiperproteinski unos povećavaju hiperhomocisteinemiju sa starenjem, rizik bubrežnih poremećaja i aterosklerotskih komplikacija.

10.Pacijenti sa metaboličkim poremećajima i vaskularnim komplikacijama imali su više vrednosti homocisteina u odnosu na pacijente bez vaskularnih poremećaja. Korelaciona analiza homocisteina sa vrednostima zadebljanja intime medije leve i desne arterije karotis komunis i leve i desne arterije femoralis superficijalis nije pokazala statističku značajnost.

11.Mediteranska ishrana siromašna zasićenim masnoćama životinjskog porekla, a bogata mononezasićenim masnoćama iz maslinovog ulja, omega 3 - polinezasićenim masnoćama iz morske ribe i složenim ugljenim hidratima i dijetnim vlaknima iz voća, povrća i žitarica, uz fizičku aktivnost i prestanak pušenja može doprineti smanjenju homocisteina, svih faktora MS, a time i prevenciji aterosklerotskih vaskularnih događaja.

## 7. LITERATURA

- Agrawal B, Berger A, Wolf K, et al. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:223–228.
- Alberti KG, Zimmet P and Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, Conroy R, Graham I, Noble MI. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1217–1222.
- Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, Petridis DI, Kapousouzi MI, Satsoglou EA, Mikhailidis DP; MetS-Greece Collaborative Group. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jul;7(4):397-405
- Atif A, Rizvi MA, Tauheed S, Aamir I, Majeed F, Siddiqui K, *et al.* Serum homocysteine concentrations in patients with hypertension. *Pak J Physiol* 2008; 4(1): 21–22.
- Balcioğlu AS, Durakoğlugil ME, Çiçek D, Bal UA, Boyacı B, Müderrisoğlu H. Epicardial adipose tissue thickness and plasma homocysteine in patients with metabolic syndrome and normal coronary arteries. *Diabetol Metab Syndr.* 2014 May 26;6:62.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5): 442–3
- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S4-8. Review

- 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 Aug 20;62(8):697-703.
- Berstad, P., Konstantinova, S.V., Refsum, H., Nurk, E., Vollset, S.E., Tell, G.S., Ueland, P.M., Drevon, C.A. and Ursin, G. (2007) Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 1598–1605.
- Blendea MC, Jacobs D, Stump CS, McFarlane SI, Ogrin C, Bahtyiar G, Stas S, KumarP, Sha Q, Ferrario CM, Sowers JR: Abrogation of oxidative stress improves insulin sensitivity in the Ren-2 rat model of tissue angiotensin II overexpression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E353-E359.
- Boushey CJ, Beresfors SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995 274:1049±57.
- Brouwer IA, Verhoef P, Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers. *Arch Intern Med* 2000; 160:2546–2547.
- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87:432–438.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
- Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyn- drome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33(1): 10–4. (French)
- Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated Homocysteine Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens.* 2014 Dec 12.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:325–333.
- Chan NN, Chan CN. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potent link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45:1609–1616.

- Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160:422–434.
- Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:341–348.
- Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J, Arnesen E, Bonna K, Blacher J, Boers GHJ, Bostom A, Bots ML, Grobbee DE, Brattström L, Breteler MMB, Hofman A, Chambers JC, Kooner JS, Coull BM, Evans RW, Kuller LH, Evers S, Folsom AR, Freyburger G, Parrot F, Genest J, Dalery K, Graham IM, Daly L, Hoogeveen EK, et al: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002, 288:2015–2022.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-81.
- Cooke JP, Tsao PS. Is nitric oxide (NO) an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14:653–655.
- Coulston AM, Peragallo-Dittko V. Insulin resistance syndrome: a potent culprit in cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:176–179.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005 Mar 22;111(11):1448-54. Review
- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997 90:111.
- De Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, Siqueira ER, Gomes AV, Silva KA, Bezerra LC, D Almeida V, de Oliveira CP, Pereira LM. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Nutr J* 2013 Apr 2, 12:37, doi: 10.1186/1475-2891-12-37
- De Fronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-55.

- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic +-cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3): 173–94.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:759–762.
- Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation (IDF) and International Association for the Study of Obesity (IASO), 2004
- Dimitrijevic Sreckovic V, Sreckovic B, Djordjevic P, Gostiljac D, Civcic M, Soldatovic I, Petrovic H. Insulin resistance and increased PAI-1 as factors of NAFLD in children, adolescents, youth metabolic syndrome, *Diabetologia*, (2010) vol.53, 618.
- Dimitrijević Srećković V. Metabolički sindrom, predijabetes i ne-alkoholna masna bolest jetre-primena mediteranske ishrane. U: Post put u život - hrišćanski post kao metod prevencije i lečenja dijabetesa, ateroskleroze i kancera. Autori: Vesna Dimitrijević Srećković, Vladimir Vukašinić. Izdavač: INTERKLIMA-GRAFIKA, Bratstvo SV. SIMEONA MIROTOČIVOG MONS HEMUS- Institut za kulturu sakralnog, Vrnjci-Beograd, 2013, ISBN 978-86-82685-33-3 (IG), 37-49
- Dimitrijevic Sreckovic V., Sreckovic B., Janeski H., Soldatovic I, Janac J, Jelic Ivanovic Z. Abdominal Obesity for depression and risk of early atherosclerosis in adolescents and youth, International Diabetes Federation, World responsible Diabetes congress, 30. November- 04. December 2015, Vancouver, USA
- Dimitrijevic Sreckovic V., Djordjević P., Canović F., Obrenović R., Popović Lj, Srećković B, Gostiljac D., Glišić B., Čolak E. Impact of individualized adjusted diet on insulin sensitivity and antioxidative activity in early glucoregulation disorders. 6th European Congress of Endocrinology, Lyon, France, 26-30 April 2003, Abstract book, P1050.
- Dimitrijevic-Sreckovic V, Janeski H, Sreckovic B, Popadić M, Soldatovic I. siMS score- method for quantification of metabolic syndrome, confirms confounding factors of metabolic syndrome. IDF Congress 2017, 4-8 December, Abu Dhabi, P-0486

- Dimitrijević-Srećković V, Janeski H, Srećković B, Pajović N, Purić M, Soldatović I. siMS score in obese children, adolescents and youth increases with age. IDF Congress 2017, 4-8 December, Abu Dhabi, P-0311
- Dimitrijević Srećković V, Djordjević P, Canović F, Obrenović R, Popović LJ, Srećković B i sar. Prevention of diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis with individually adjusted diet rich in integral carbohydrates, dietary fiber and monounsaturated fatty acids. Rth Meeting of the Metiterranean Group for the Study of Diabetes, February 27-March 2, 2003 62.
- Dimitrijević Srećković V, Colak E, Djordjević P, Gostiljac D, Srećković B et al. Prothrombogenic factors and reduced antioxidative deffence in the cildren and adolescents with pre-methaboloc and metabolic syndrome. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2007; 45 (9):1140-4.
- Dimitrijević Srećković V, Djordjević P, Čolak E, Srećković B i sar. Increased values of C-reactive protein and reduced total antioxidant status in children and adolescents with metabolic syndrome, 10<sup>th</sup> Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes, April 26-29, 2007, Istanbul, Turkeey, Abstract Book, 87
- Dimitrijević Srećković V. Metabolički sindrom, predijabetes, prevencija dijabetesa i vaskularnih komplikacija. U: Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze kod školske dece, 20 godina praćenja, Glavnii odgovorni urednik S, Nedeljković, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011, 789-796.
- Dimitrijević-Srećković V. Mediteranska kardioprotektivna ishrana. U: Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze kod školske dece, 20 godina praćenja, Glavnii odgovorni urednik S, Nedeljković †, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011, 1127-1139.
- Dimitrijević-Srećković V. Metabolički sindrom kod dece i omladine. U: Jugoslovenska studija prekursora ateroskleroze kod školske dece, 20 godina praćenja, Glavnii odgovorni urednik S, Nedeljković †, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, 2011, 731-745.
- Dinneen S, Gerstein H. The association of microalbuminuria and mortality in noninsulin- dependent diabetes mellitus: A systematic overview of the literature. Arch Intern Med. 1997; 157:1413–1418.



- Dudu Sengwayo, Mpho Moraba., Shirley Motaung. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24: 265–269.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010 Jan 16; 375(9710):181-3.
- Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1060-8.
- Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:1069–1075.
- Elif Oral, Mustafa Gulec, Nezahat Kurt, Sumeyra Yilmaz, Nazan Aydin, Ismet Kirpinar. The Effects of Atypical Antipsychotic Usage Duration on Serum Adiponectin Levels and Other Metabolic Parameters *Eurasian J Med*. 2011 April; 43(1): 39–44.
- Engeli C, Schling P, Gorzeniak K et al. The adipose-tissue rennin-angiotensin-aldosterone system: Role in metabolic syndrome? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2003; 35: 807-25.
- Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1947–1953.
- Evers S, Koch HG, Grotemeyer KH, Lange B, Deufel T, Ringelstein EB. Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol* 1997; 54:1276–1282.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
- Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens* 1996; 9(10 Pt 1): 1013–7.

- Feldman M, Jialal I, Devaraj S, et al. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: A placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2036–2041.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(3): 278–301.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 17: 350-57.
- Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98:204–210.
- Francisco A. Monsalve, Radha D. Pyarasani, Fernando Delgado-Lopez, Rodrigo Moore-Carrasco. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Targets for the Treatment of Metabolic Diseases *Mediators Inflamm*. 2013.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Davey-Smith G, Hattersley AT, McCarthy MI: A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889–894, 2007.
- Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1327–1333.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.

- Gardner D, Shoback D, Greenspan's basic and clinical endocrinology, Chapter 17, 9<sup>th</sup> edition, McGraw Hill, 2011
- Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM: The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 120-6.
- Golbahar J, Aminzadeh MA, Kassab SE, Omrani GR. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:1-5.
- Gregor MF and Hotamisligil GS. Adipocyte stress: The endoplasmic reticulum and metabolic disease. *Journal of Lipid Research* 2007; 48: 1905-14.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association, National Heart Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004, 109:433–438.
- Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 Diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004;3:4.
- Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FL, Group SS: Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart* 2007, 93:216–220.
- Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993; 91:2873–2879.
- Haller H, Hanefeld M, Naumann HJ, Kunze D, Wehner J. Statistical studies on the pathogenesis of the fatty liver in diabetics. *Z Gesamte Inn Med* 1967; 22(2): 41–8. (German)
- Han ATS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:2016–2020.

- Han L, Liu Y, Wang C, Tang L, Feng X, Astell-Burt T, Wen Q, Duan D, Lu N, Xu G, Wang K, Zhanq L, Gu K, Chen S, Ma J, Zhang T, You D, Duan S. Determinants of hyperhomocysteinemia in healthy and hypertensive subjects: A population-based study and systematic review. *Clin Nutr*. 2017 Oct;36(5):1215-1230. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.011. Epub 2016 Nov 19
- Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and-independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993; 34:2051–2061.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316:894–898.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev*. 2001 May; 59(5):129-39.
- Institut za javno zdravlje Srbije "Dr. Milan Jovanović Batut". Zdravlje stanovnika Srbije, Analitička studija od 1997-2007, Beograd 2008 god.
- Jensen MD, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595-601.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-8.
- Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(4):330-8. Epub 2006 Jul 3).
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514–1520.
- Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglyka 'mie-Hyperurika' miesyndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923;44:105–127.

- Lange H, Suryapranata H, DeLuca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350:2673–2681.
- Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10878-82.
- Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88:1906–1914.
- Lesniak W, Kolasinska-Kloch W. Do syndromes X, cardiac and metabolic, have any similar characteristics? *Folia Med Cracov* 2003; 44(1-2): 59–69. (Polish)
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 354:851–860.
- Lin C, Sun X, Lin H, Zheng R, Ruan L, Sun Z, Zhu Y. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: A cross-sectional study in middle-aged Chinese population, *Nutrition*, 2018, Volume 53, Pages 115–119.
- Liu CP, Lin YL, Pau KY, Wu VC, Su TC, Hung CS, Gau CS, Hwang JJ. The Impact of Metabolic Syndrome, Homocysteine, and B Vitamins on Carotid Artery Intima-Media Thickness in Hypertensive. *Acta Cardiologica Sinica* 2013 Jan; 29(1): 56–63.
- Li Y, Jiang C, Xu G, Wang N, Zhu Y, Tang C and Wang X: Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes in vivo and in vitro. *Diabetes* 57: 817-827, 2008.
- Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: Epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas* 2004; 47(4): 259–263.
- Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr* 2008; 152: 207-13.

- Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease: enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2074–2081.
- Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99:178–182.
- Mariana Verdelho Machado, Helena Cortez-Pinto. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know *World J Gastroenterol*. 2014 September 28; 20(36): 12956–12980.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111–128.
- Medina MA, Amores-Sanchez MI. Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor? *European Journal of Clinical Investigations* (2000) 30, 754-762
- Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Framingham Offspring S: Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24:1403–1410.
- Moon B, Kwan JJ, Duddy N, Sweeney G, Bejum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: 106-115.
- Myung Y, Seo HS, Jung IH, et al. The correlation of carotid artery stiffness with heart function in hypertensive patients. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20:134–139.
- Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 281-9.
- Ntaios G, Savopoulos C, Grekas D, Hatzitolios A. Homocysteine metabolism and causes of hyperhomocysteinemia. *Arch Cardio Dis* 2009; 102(12): 847–854.

- Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and cholesterol: Guilt by association? *Stroke* 2009; 40(7): e516.
- Okura T, Miyoshi K, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Nature.com Sci Rep.* 2014;4:5663.
- Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:219-46.
- Olthof MR, Brink EJ, Katan MB, Verhoef P. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:111–117.
- Parthasarathy S. Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. *Biochim Biophys Acta* 1987; 917:337–340.
- Pinto, W.J. (2009) Homocisteína e risco cardiovascular. *Revista de Ciências Médicas*, 18, 259-268.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai NC, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327–334.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–607.
- Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. Mechanism of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *Journal of Hypertension.* 2009; 27(3): 441-51.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year

follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391–7.

- Ridker RM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–843.
- Rima Obeid, Wolfgang Herrmann. Homocysteine and lipids: S-Adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS Letters* 583 (2009) 1215–1225
- Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77:1909–1916.
- Sahu A. Cardiovascular Diseases Risk Prediction by Homocysteine in Comparison to other Markers: A Study from Madhya Pradesh. *Journal of The Association of Physicians of India*, Vol 63, October 2015
- Sattar N, Gav A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693–2698.
- Sengwayo D, Moraba M, Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J Afr*. 2013 Aug;24 (7):265-9.
- Sertoglu E, Kayadibi H, Uyanik M. Biochemical view on "Homocysteine and metabolic syndrome: From clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease". *J Cardiol*. 2015;65(5):439.
- Sertoglu E., Kayadibi H., Uyanik M. Biochemical view on "Homocysteine and metabolic syndrome. From clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease", *Journal of Cardiology*, May 2015, Vol 65, Issue 5, page 439, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc2014.11010>
- Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5(5): 349-53.



- Shaodong Guo. Insulin Signaling, Resistance, and the Metabolic Syndrome: Insights from Mouse Models to Disease Mechanisms *J Endocrinol*. Author manuscript; 2014; 220(2): T1–T23.
- Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2169-80. Review
- Soldatovic I, Vuković R, Culafic Dj, Gajic M, Dimitrijevic Sreckovic V. siMS Score- Method for Quantifying Metabolic Syndrome. IDF Congress 2017, 4-8 December, Abu Dhabi, P-0493
- Soldatović I, Vuković R, Čulafić Dj, Gajić M, Dimitrijević Srećković V. si MS Score: Simple Method for Quantifying Metabolic Syndrome. *PLOS ONE* (2016), vol 11. Br 1. Str -
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776-83.
- Sreckovic B, Sreckovic Dimitrijević V, Soldatovic I, Colak E, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11:179–82.
- Sreckovic B, Dimitrijevic-Sreckovic V, Soldatovic I, Janeski H, Janeski N, Gacic J, Sumarac-Dumanovic M, Mrdovic I. Homocysteine is significant confounding factor of metabolic syndrome. IDF Congress 2017, 4-8 December, Abu Dhabi, P-0579
- Sreckovic B, Soldatovic I, Colak E, Mrdovic I, Sumarac-Dumanovic M, Janeski H, Janeski N, Gacic J, Dimitrijevic-Sreckovic V. Homocysteine is the confounding factor of metabolic syndrome- confirmed by siMS score. *Drug Metabolism and Personalized Therapy (DMPT)*. 2018, <https://doi.org/10.1515/dmpt-2017-0013>
- Srećković B. Značaj određivanja parametara aterogeneze kod pacijenata sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2009.
- Srećković B. Određivanje nivoa homocisteina kao nezavisnog faktora rizika za koronarnu bolest. Rad iz uže specijalizacije, Univerzitet u Beogradu Medicinski Fakultet, 2010.

- Srećković B, Mrdović I, Soldatović I, Resan M, Janeski N, Colak E, Janeski H, Šumarac-Dumanović M, Joković M, Ivanović N, Gačić J, Dimitrijević Srećković V. Metabolic Syndrome Co-Founding Factors-Confirmed by siMS score and siMS risk Score. *Vojnosanitetski Pregled*, 2018, in press.
- Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews*. 2008; 29(7): 939-60.
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-79.
- Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003;14: 555-9.
- Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:S548-59.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-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.
- Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44: 25-36.
- Stubbs PJ, Al-Obaidi MK, Conroy RM, et al. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102:605–610.
- Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, et al. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking. The Framingham heart study. *Hypertension* 2003; **42**: 1100–1105.
- Tawakol A, Forgiione MA, Stuehlinger M, et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1051–1058.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.

- Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Mar-Apr;14(3-4):222-31. doi: 10.2119/2007-00119.Tilg.Review
- Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-31.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleio- tropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92(3): 347–55.
- Tsai JC, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97:146–153.
- Undas A, Williams EB, Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2000.
- Ungvari Z, Sarkadi-Nagy E, Bagi Z, Szollar L, Koller A. Simultaneously increased TxA(2) activity in isolated arterioles and platelets of rats with hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1203–1208.
- Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Pigazzi A, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocysteine. *Atherosclerosis* 1997 132:177±85.
- Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res* 1996; 4(2): 201–3.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Obes Res* 1996; 4(2): 204–12.
- van der Griend R, Biesma DH, Haas FJ, et al. The effect of different treatment regimens in reducing fasting and postmethionine-load homocysteine concentrations. *J Intern Med* 2000; 248:223–229.
- Vayá A, Carmona P, Badia N, Pérez R, Hernandez MA, Corella D. Homocysteine levels and the metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 47(1): 59–66.
- Verhoef P, van Vliet T, Olthof MR, Katan MB. A high-protein diet increases postprandial but not fasting plasma total homocysteine concentrations: a

dietary controlled, crossover trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:553–558.

- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 2000; 36:1072.
- Voutilainen S, Lakka TA, Hamelahti P, Lehtimaki T, Poulsen HE, Salonen JT. Plasma total homocysteine concentration and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *J Intern Med* 2000; 248:217–222.
- Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158:862–867.
- Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *ThrombRes* 1980; 18:113–121.
- Wang XL, Duarte N, Cai H, et al. Relationship between total plasma homocysteine, polymorphisms of homocysteine metabolism related enzymes, risk factors and coronary artery disease in the Australian hospital-based population. *Atherosclerosis* 1999; 146:133–140.
- Wang Z, Pini M, Yao T, Zhou Z, Sun C, Fantuzzi G and Song Z: Homocysteine suppresses lipolysis in adipocytes by activating the AMPK pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301: 703-712, 2011.
- Wang, H., Jiang, X., Yang, F., Gaubatz, J.W., Ma, L., Magera, M.J., Yang, X., Berger, P.B., Durante, W., Pownall, H.J. and Schafer, A.I. Hyperhomocysteinemia accelerates atherosclerosis in cystathionine beta synthase and apolipoprotein E double knock-out mice with and without dietary perturbation. *Blood* 2003, 101, 3901–3907.
- Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GM, Clark SE, Morris EM, Szary N, Manrique C, Stump CS: Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 35137-4.

- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042–1050.
- Wilcken DE. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:295–300.
- World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, promoting Healthy Life. Geneva: WHO; 2002.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
- Xiao Y, Zhang Y, Wang M, Li X, Xia M, Ling W. Dietary protein and plasma total homocysteine, cysteine concentrations in coronary angiographic subjects. *Nutr J.* 2013;12:144.
- Yakub M, Schulze KJ, Khattry SK, Stewart CP, Christian P, West KP. High plasma homocysteine increases risk of metabolic syndrome in 6 to 8 year old children in rural Nepal. *Nutrients.* 2014 Apr 21;6(4):1649-61.
- Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med* 1992; 231(3): 235–40.
- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. International Diabetes federation task Force on Epidemiology and Prevention Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 2007 Jun 23;369 (9579)2059-61
- Zhang Z, Fang X, Hua Y, Liu B, Ji X, Tang Z, Wang C, Guan S, Wu X, Liu H, Gu X. Combined Effect of Hyperhomocysteinemia and Hypertension on the Presence of Early Carotid Artery Atherosclerosis *Journal of Stroke & Cerebrovascular Disease.* May 2016 Volume 25, Issue 5, p1009-1288, e63-e70

## SKRAĆENICE

ACC-arterija karotis komunis  
ACI-arterija karotis interna  
ACE-arterija karotis eksterna  
AGE-krajnji produkti glikozilacije  
AMPK-adenozin monofosfat protein kinaza  
ALT-alanin aminotransferaza  
AP-angina pektoris  
AP-1- aktivatorski protein-1  
Apo B- apolipoprotein B  
BMI-bodi mas indeks  
CABG-bajpasno grafitovanje koronarnih arterija  
CBS-cistationin .beta-sintaza  
CRP-C reaktivni protein  
CSB- cistation –beta- sintetaza  
CVI-cerebro vaskularni insult  
DAG-diacilglicerol  
DM 1-dijabetes melitus tip 1  
DM 2-dijabetes melitus tip 2  
GGT-gama glutamil transferaza  
GFR-brzina glomerulske filtracije  
GPX-glutatoin peroksidaza  
HbA1C-glikozilovani hemoglobin  
HDL- lipoproteini velike gustine  
HMG-CoA-hidroksi-metil.glutaril-koenzim A  
HOMA-IR-homeostatski model insulinske rezistencije  
IAOS- International Association for the Study of Diabetes  
ICAM 1-molekul intracelularne adhezije  
IDF-International Diabetes Federation-  
IDL- lipoproteini intermedijarne gustine,  
IFG –povišena glikemija na tašte  
IGT-intolerancija na glikozu  
IM.-infarkt miokarda

IZM-zadebljanje intime medije  
IMK-intima medija kompleks  
IR-insulinska rezistencija  
ITM-indeks telesne mase  
FLI-masni indeks jetre  
KB-koronarna boleost  
KVB-kardiovaskularna boleost  
LDL- lipoproteini male gustine  
Lp (a)- lipoprotein malo a  
LP-PLA-2-lipoproteinu udružena fosfolipaza A2  
MAPK-mitogeno aktivirane protein kinaze  
MCP-1-monocitni hemoatraktantni protein  
M-CSF-stimulišuući faktor kolonije makrofaga  
MMP- matriks degradirajuća metaloproteinaza  
MS-metabolički sindrom  
MTHFR-metilen tetra -hidro-folat reduktaza  
NAFLD- ne-alkoholna masna boleost jetre  
NF kapa B -nuklearni faktor kapa B  
NO-azot monoksid  
OGTT-oralni glikoza tolerans test  
PAI-1-inhibitor aktivacije plazminogena  
PKC-protein kinaza C  
PPAR-aktivirani peroksizom proliferišuući receptor  
PTCA-perkutana transluminalna koronarna angioplastika  
RAAS-renin-angiotenzin-aldosteron sistem  
RAGE-receptori krajnjih produkata glikozilacije  
RIA-radioimunoesej analize  
ROS-reaktivne kiseoničke vrste  
SMK-slobodne masne kiseline  
SOD-superoksid dizmutaza  
TGF-beta 1 - transformišuući faktor rasta beta 1  
VCAM 1-molekul adhezije vaskularne ćelije  
VEFR-vaskularni endotelni faktor rasta  
VLDL-lipoproteini vrlo male gustine

## BIOGRAFIJA

Dr Branko M. Srećković rođen je 06. 05. 1965 godine u Beogradu.

Osnovnu školu i Treću beogradsku gimnaziju završio je u Beogradu sa odlicnim uspehom.

Na Medicinski fakultet u Beogradu upisao se 1984. godine, a diplomirao je 28.08.1991. godine sa prosečnom ocenom 9,43.

U okviru studentske razmene usavršavao se i boravio 1990. godine u 12th of October Hospital, University of Madrid, Gynaecology Department. U periodu 1991-1992. godine usavršavao se u University of Coimbra, Portugal, Gynecology-Obstetrics Department.

Od 1994. godine volontira na Urgentnoj kardiologiji Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije, dok je radni odnos zasnovao 1995 godine u istoj ustanovi, gde je radio do 2008.godine .

Specijalizaciju iz Interne medicine završilo je 30.06.1998. godine sa odličnim uspehom na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Magistarsku tezu pod nazivom ZNAČAJ ODREĐIVANJA PARAMETARA ATEROGENEZE KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2 I KORONARNOM BOLEŠĆU odbranio 23.03.2010. godine na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu, pod mentorstvom Prof. dr Jovana Peruničića.

Rad uže specijalizacije iz kardiologije pod nazivom ODREĐIVANJE NIVOA HOMOCISTEINA KAO NEZAVISNOG FAKTORA RIZIKA ZA KORONARNU BOLEST odbranio je 25.05.2010. godine na Medicinskom Fakultetu Univerziteta u Beogradu, pod mentorstvom Prof. dr Jovana Peruničića.

Od 2008. godine, bio je zaposlen u Kliničko Bolničkom Centru “Bežanijska Kosa”, gde je duži niz godina bio šef Hitnog internog prijema.

Od jula 2018. Godine zaposlen u Klinici Aurora u Beogradu kao načelnik intenzivne nege.

Govori engleski, španski i portugalski jezik.

Do sada kao autor i koautor objavio je 120 radova. Pet radova je na SCI listi, od kojih su dva rada u časopisima indeksiranim u Current Contents-u, jedan rad u časopisu indeksiranom Sci Citat Index-u (SCI) Expanded, 40 radova kao izvodi u međunarodnim



časopisima, 58 radova kao izvodi u zbornicima međunarodnih skupova, a 17 radova kao izvodi u zbornicima na nacionalnim skupovima.

Član Mediterranean group for the study of Diabetes (MGSD) i European Atherosclerosis Society (EAS).

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a **Mr sci med. dr Branko M. Srečković**

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO MARKERA ATEROSKLEROZE KOD  
PACIJENATA SA METABOLIČKIM SINDROMOM**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 11.07.2018. godine



\_\_\_\_\_

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora **Mr sci med. dr Branko M. Srećković**

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada **ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO MARKERA  
ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA METABOLIČKIM SINDROMOM**

Mentor **Prof dr Igor Mrdović**

Potpisani \_\_\_\_\_

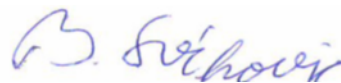
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 11.07.2018. godine



\_\_\_\_\_

### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

#### **ISPITIVANJE HOMOCISTEINA KAO MARKERA ATEROSKLEROZE KOD PACIJENATA SA METABOLIČKIM SINDROMOM**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 11.07.2018. godine



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.