

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Danijela Tasić**

**UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA**  
**NA MEHANIKU ARTERIJA**

Doktorska disertacija

**Beograd, 2019**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Danijela Tasić**

**THE IMPACT OF METABOLIC SYNDROME  
ON ARTERY MECHANICS**

Doctoral dissertation

**Belgrade, 2019**

**Mentor:**

Prof. Dr Aleksandra Nikolić, Profesor Medicinskog Fakulteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. Prof. dr Siniša Stojković, Profesor Medicinskog Fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branislav Milovanović, Profesor Medicinskog Fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Jakovljević, Profesor Medicinskog Fakulteta u Kragujevcu

## **Mojoj Porodici**

# UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA MEHANIKU ARTERIJA

## REZIME

### Uvod

Metabolički sindrom je zajedničko ime za grupu rizičnih faktora koji, ukoliko se jave zajedno, povećavaju rizik za ranu aterosklerozu, cerebrovaskularna i kardiovaskularna oboljenja i dijabetes tip 2. Hipertenzivne promene arterija, i promene usled kardiometaboličkih poremećaja pa i starenja, primarno zahvataju male mišićne arterije i arteriole. Pokazana je povezanost postojanja metaboličkog sindroma i progresije “tvrdoće” arterija u aorti i većim arterijama. Ipak nije do kraja razjašnjena uloga i značaj pojedinih komponenti metaboličkog sindroma u zavisnosti od starosti bolesnika.

### CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je proučavanje uticaja pojedinih komponenti metaboličkog sindroma kao i kardiovaskularnih faktora rizika na mehaniku arterija i vaskularno zdravlje ispitanika različitih uzrasnih grupa sa metaboličkim sindromom.

### METODOLOGIJA

Studija je dizajnirana kao prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 103 ispitanika oba pola i starosti od 40 do 95 godina života. Istraživanje je sprovedeno na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje u Beogradu, u periodu od 2016. do 2018. godine. Studija je zadovoljila sve etičke principe i sprovedena isključivo uz pisani, dobrovoljni i informisani pristanak ispitanika da učestvuje u studiji.

Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: dobrovoljni pisani pristanak pacijenta, prisutvo tri od sledećih pet kriterijuma metaboličkog sindroma: abdominalna gojaznost ( $> 102$  cm za muškarce i  $>88$  cm za žene), trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/l, ili terapija za HLP, HDL holesterol  $< 1.04$  mmol/l za muškarce ili  $< 1.3$  mmol/l za žene, ili terapija za HLP, sistolni KP  $\geq 130$  mmHg ili dijastolni KP  $\geq 85$  mm Hg, ili antihipertenzivna terapija glikemija našte  $\geq 5.5$  mmol/l ili terapija antidijabeticima. Kontrolnu grupu bolesnika su činili bolesnici bez metaboličkog sindroma. U odnosu na starosnu dob pacijenti su kategorisani u odgovarajuće podgrupe.

## **REZULTATI**

U našem istraživanju, od ukupnog broja ispitanika (n=102), 63 ispitanika je muškog pola (61,8%) a 39 ženskog pola (38,2%). Prosečna starost ispitanika bila je  $53,94 \pm 8,64$ , dok je najmlađi ispitanik imao 38 godina, a najstariji 76 godina. U MeS grupi je bilo zastupljeno 26 (78,8%) ispitanika muškog pola, a 7 (21,2%) ispitanika ženskog pola, dok je u CTRL grupi bila slična raspodela ispitanika u odnosu na pol, 27 (50,1%) muškaraca i 26 (49,9%) žena. Prosečna starost ispitanika u MeS grupi je bila  $53,909 \pm 1,5401$ , dok je u CTRL grupi bila  $54,113 \pm 1,1031$  (Mean $\pm$ SEM). Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike u starosti ispitanika između grupa. Zatim, od ukupno 102 ispitanika, gojaznost je bila prisutna kod 52 ispitanika (51,0%). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi 30 (90,9%) ispitanika je bilo gojazno, a u CTRL grupi 15 ispitanika (28,3%). Ovakav rezultat dokazuje pozitivnu korelaciju gojaznosti i metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji. U našem istraživanju, univarijatnom logističkom regresionom analizom, kao značajni markeri su se izdvojili postojanje metaboličkog sindroma, prisustvo hipertenzije (dijastolne), proteinurije, kao i povišene koncentracije kreatinina u serumu kao faktori koji uzrokuju promenu markera arterijske elastičnosti.

## **ZAKLJUČAK**

Pacijenti sa utvrđenom dijagnozom metaboličkog sindroma su u ozbiljnom riziku od narednih kardiovaskularnih poremećaja, koji mogu biti redukovani adekvatnom efikasnom kliničkom dijagnostikom i kontrolnom svih faktora rizika. Od posebnog je značaja pratiti indekse arterijske disfunkcije kod svih pacijenata, a naročito kod asimptomatskih sa graničnim vrednostima promenljivih tradicionalnih faktora rizika, kod kojih još uvek ima prostora za preventivne aktivnosti. Studija je nedvosmisleno pokazala pozitivnu korelaciju metaboličkog sindroma i promene PWV indeksa. Praćenje mehanike arterija kod osoba sa metaboličkim sindromom nezavisno od godina života i pola i prisutnosti drugih faktora, ima visok klinički značaj u savremenoj medicini.

Ključne reči: metabolički sindrom, elastičnost arterija, hipertenzija, dijabetes, gojaznost

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiologija

# THE IMPACT OF METABOLIC SYNDROME ON ARTERY MECHANICS

## SUMMARY

### **Introduction:**

Metabolic syndrome is a common name for the group of risk factors, if they occur together, increasing the risk for early atherosclerosis, cerebrovascular and cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Hypertensive changes of arteries, and changes due to cardiometabolic disorders including aging, primarily affect the muscle of the small arteries and arterioles. The relationship between the existence of metabolic syndrome and progression of "hardness" of the arteries in the aorta and major arteries is still not fully understood.

### **Aim of investigation**

The aim of the research is to study the influence of the individual components of the metabolic syndrome and cardiovascular risk factors, on the mechanics of the artery and the vascular health of subjects of different age groups with the metabolic syndrome.

### **Methodology**

The study was designed as a prospective cohort study that included 103 subjects of both sexes and aged 40 to 95 years of age. The research was conducted at the Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje in Belgrade, in the period from 2016 to 2018. The study satisfied all ethical principles and carried out only with the written, voluntary and informed consent of respondents to participate in the study. The main criteria for inclusion in the study were: the voluntary written consent of the patient, presence of three out of five following criteria of the metabolic syndrome: abdominal obesity ( $> 102$  cm in men and  $> 88$  cm for women), triglycerides  $\geq 1.7$  mmol / l, or therapy for HLP, HDL-cholesterol  $< 1.04$  mmol / l for men and  $< 1.3$  mmol / l for women, or for the therapy HLP, systolic BP  $\geq 130$  mmHg or diastolic BP  $\geq 85$  mm Hg, or fasting glucose  $\geq 5.5$  mmol / l or anti-diabetic therapy. The control group was patients without metabolic syndrome. In terms of age, patients were categorized into appropriate subgroups.

## **Results**

In our study, the total number of participants (n = 102), 63 patients were male (61.8%) and 39 females (38.2%). The average age was  $53.94 \pm 8.64$ , while the youngest participant was 38 years old and the oldest 76 years old. Group MeS was represented with 26 (78.8%) of male subjects and 7 (21.2%) of female respondents, while in CTRL group was similar to the distribution of respondents with respect to gender, 27 (50.1%) men and 26 (49.9%) women. The average age of the MeS group was  $53,909 \pm 1,5401$ , while in CTRL group was  $54,113 \pm 1.1031$  (Mean  $\pm$  SEM). The results show that there was no statistically significant difference in age between groups. Obesity was present in 52 subjects (51.0%). Looking at the distribution of characteristics in relation to the group, the MeS group of 30 (90.9%) of the participants were obese, and CTRL group of 15 subjects (28.3%). In our study, the univariate logistic regression analysis, as a significant markers, distinct existence of the metabolic syndrome, presence of hypertension (diastolic), proteinuria, and elevated serum creatinine concentration as a change in factors causing arterial elasticity markers. This result proves positive correlation of obesity and metabolic syndrome in the study population.

## **Conclusion**

Patients with established diagnosis of metabolic syndrome are at serious risk of the following cardiovascular disorders, which can be reduced by proper effective clinical diagnosis and control of risk factors. It is particularly important to track the indices of arterial dysfunction in all patients, particularly in asymptomatic with the limit values of the variables of traditional risk factors, for which there is still place for preventive activities. Study has clearly demonstrated a positive correlation between the metabolic syndrome and changes in index of PWV. Monitoring the mechanics of the arteries in people with the metabolic syndrome independent of age and gender and the presence of other factors, has a high clinical significance in modern medicine.

Key words: metabolic syndrome, artery elasticity, hypertension, obesity

Scientific field: medicine

Specific scientific field: cardiology



## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Metabolički sindrom.....	2
1.1.1. Patofiziološki aspekt metaboličkog sindroma .....	2
1.1.2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma .....	6
1.2. Kardiometabolički faktori rizika za promjenjenu strukturu zidova krvnih sudova .....	9
1.2.1. Starenje.....	9
1.2.2. Ateroskleroza.....	11
1.2.3. Hipertenzija .....	11
1.2.4. Fizička neaktivnost.....	12
1.2.5. Dislipidemija .....	12
1.2.6. Gojaznost.....	12
1.2.7. Endotelna disfunkcija .....	13
1.3. Pokazatelji vaskularne funkcije .....	15
1.3.1. Brzina impulsnog talasa (eng. Pulse Wave Velocity, PWV) .....	16
1.3.2. Kardio-zglobni-vaskularni-indeks (eng. Cardio-ankle vascular index, CAVI) .	18
1.3.3. Zglobno-brahijalni indeks (eng. Ankle-brachial index, ABI) .....	19
1.4. Arterijska neelastičnost i tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika.....	21
1.5. Arterijska neelastičnost i starenje .....	22
1.6. Arterijska neelastičnost i krvni pritisak .....	24
1.7. Arterijska neelastičnost i kalcifikacija krvnog suda .....	24
1.8. Uloga nasleđa u arterijskoj neelastičnosti.....	25
1.9. Arterijska neelastičnost i metabolički sindrom.....	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	27
2.1. Opšti cilj.....	28
2.2. Specifični ciljevi .....	28
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA .....	29
3.1. Protokol istraživanja i ispitanici .....	30
3.2. Anamnestički i klinički parametri ispitanika.....	30
3.3. Biohemijske analize.....	32
3.4. Snaga studije.....	32

3.5. Statistička obrada podataka .....	33
4. REZULTATI.....	34
4.1. Demografske karakteristike studijske populacije .....	35
4.2. Prevalencija metaboličkog sindroma (MeS) i njegove karakteristike među ispitanicima.....	38
4.3. Prevalencija kardio-metaboličkih faktora rizika studijske populacije.....	39
4.4. Epidemiološke karakteristike ispitanika .....	45
4.5. Prevalencija ostalih kardio-metaboličkih faktora rizika ispitanika .....	50
4.6. Kliničke karakteristike ispitanika .....	57
4.7. Indeksi vaskularne funkcije ispitanika.....	63
4.8. Biohemijski parametri ispitanika.....	68
4.9. Medikamentozna anamneza ispitanika .....	74
4.10. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWV) i biohemijskih markera ispitanika (prvo merenje) .....	79
4.11. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWV) i biohemijskih markera ispitanika (drugo merenje).....	80
4.12. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L i ABI-R) i kliničkih parametara ispitanika (prvo i drugo merenje).....	81
4.13. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (CAVI-L, CAVI-R i PWV) i kliničkih parametara ispitanika (prvo i drugo merenje) .....	82
4.14. Korelaciona analiza svih markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWV-prvo i drugo merenje) i kardiometaboličkih faktora rizika ispitanika .....	83
4.15. Univarijantna regresiona analiza.....	85
4.16. Metabolički sindrom, proteinurija, kreatinin kao prediktori promena markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWV) (multivarijantna regresiona analiza) .....	86
5. DISKUSIJA .....	88
6. ZAKLJUČAK .....	100
7. LITERATURA.....	101

# UVOD

## 1. UVOD

### 1.1. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom je zajedničko ime za grupu rizičnih faktora koji, ukoliko se jave zajedno, povećavaju rizik za ranu aterosklerozu, cerebrovaskularna i kardiovaskularna oboljenja i dijabetes tip 2 (1).

Od metaboličkog sindroma u svetu boluje 20-25% odraslih, ali procenat ove bolesti je u porastu u svim zemljama u kojima se stanovništvo hrani pretežno hranom bogatom ugljenim hidratima (2). Godišnje 3,2 miliona ljudi u svetu umre od komplikacija ovog sindroma. Prevalenca metaboličkog sindroma je u porastu i direktno je povezana sa stepenom gojaznosti. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije čak 25% stanovnika industrijalizovanih zemalja ima ovaj sindrom (2). Prevalenca metaboličkog sindroma je u porastu, što nije neočekivano s obzirom na povezanost sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom. Učestalost sindroma raste sa starošću, pa je kod starijih od 50 godina prevalenca 44%, međutim, poslednjih dvadesetak godina, sve češće se sreće i kod dece. Od komplikacija ovog sindroma u svetu godišnje umre 3,2 miliona ljudi (2, 3).

Među najznačajnim faktorima koji se opisuju su genetska predispozicija zatim faktori okoline (konzumiranje hrane bogate ugljenim hidratima i zasićenim mastima; velika dostupnost hrane (automati, restorani, brza hrana, itd.); nedostatak ličnih kulinarskih sposobnosti: nepoznavanje kalorijske vrednosti namirnica, što rezultira energetski preobilnim obrocima; povećano konzumiranje alkohola, kao stil života savremenog društva. Smanjenje potrošnje energije, još jedna posledica savremenog načina života (vožnja automobilom na račun pešačenja ili vožnje bicikla; nedovoljno izdvajanje vremena za redovne fizičke aktivnosti). Statistički podaci govore da samo 31% odraslih ispitanika ima neku vrstu redovne fizičke aktivnosti (3, 4).

#### 1.1.1. Patofiziološki aspekt metaboličkog sindroma

Osnovu metaboličkog sindroma čini insulinska rezistencija. Ona je zajednički imenitelj za gojaznost, poremećaj lipidnog statusa i povišenu glikemiju. Insulinska rezistencija je nastala tokom humane evolucije kada hrane nije uvek bilo dovoljno i u

organizmu ljudi je došlo do pojave „mutiranog gena”, koji je uticao da se na vreme sakupi dovoljno hranljivih materija i energije za preživljavanje. Krajem prošlog i početkom ovog veka „mutirani gen” se našao u sredini sa obiljem hrane i fizičke neaktivnosti, što je dovelo do njegovog kontraproduktivnog delovanja, koje za posledicu ima epidemiju gojaznosti i metabolički sindrom. Proučavanjem patofiziološke pozadine metaboličkog sindroma, insulinska rezistencija i visceralni oblik gojaznosti prepoznati su kao glavni činioci. Oba su stanja povezana sa intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, poremećajima koagulacije i fibrinolize i disfunkcijom endotela (4, 5).

Smatra se da je ključni poremećaj u nastanku metaboličkog sindroma insulinska rezistencija, koja nadalje dovodi do hipertrigliceridemije, dislipidemije, inflamacije i hipertenzije. Takođe se pretpostavlja da u osnovi nastanka insulinske rezistencije stoji povećan kalorijski unos, tj. neadekvatna ishrana i smanjena fizička aktivnost (4). Insulinska rezistencija, uz pojačanu aktivnost proinflamatornih parametara i pomenute već dobro poznate faktore rizika predisponira ove pacijente za raniji početak i ubrzaniji razvoj ateroskleroze i posledičnu pojavu drugih poremećaja. Neke studije su pronašle veću učestalost lakunarnih i klinički nemih infarkta kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. U drugim studijama nije nađena direktna i nezavisna povezanost metaboličkog sindroma i infarkta miokarda, nego je taj uticaj pripisan istovremeno prisutnim dobro dokazanim faktorima rizika u metaboličkom sindromu (5-7).

Insulinska rezistencija označava stanje u kome insulin, uprkos održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti svoje unutarćelijske učinke. Uzrokuju je urođeni ili stečeni činioci, odnosno njihova kombinacija, koji remete bilo koju stepenicu složenog fiziološkog procesa, od trenutka vezivanja insulina za ćelijski receptor. Urođeni činioci uključuju mutacije gena za insulinski receptor, transportere glukoze i signalne proteine, antitela na insulinski receptor, kao i brojna druga, do sada neidentifikovana stanja (8). Među stečenim činiocima prepoznati su neaktivnost, nezdrava ishrana, starija dob, uticaj nekih lekova, glukotoksičnost i lipotoksičnost (9). Osim retkih slučajeva postojanja antitela ili mutacija gena za insulinski receptor koji uzrokuju poremećaj sinteze, razgradnje i funkcije receptora i uzrok su retkih sindroma, insulinska

rezistencija u metaboličkom sindromu posledica je poremećaja koji nastaju nakon vezivanja insulina za receptor (9, 10).

Iako molekularna osnova insulinske rezistencije nije razjašnjena, njene metaboličke posledice rezultat su interakcije insulinske rezistencije sa učincima kompenzatorne hiperinsulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osetljivost na insulin. Heterogenost patoloških stanja povezanih sa insulinskom rezistencijom proizlazi iz raznovrsnih učinaka insulina, kojima reguliše osnovne energetske procese u organizmu (10, 11).

Iako se gojaznost tradicionalno definiše kao povećanje telesne mase, u proceni kardiovaskularnog rizika, važnija je raspodela nego količina telesne masti. Sa insulinskom rezistencijom korelira masno tkivo u abdominalnoj šupljini (visceralno), koje je, za razliku od supkutanog, metabolički aktivan organ (12). Ono luči različite adipocitokine, udružene sa upalom, disfunkcijom endotela i trombozom, uključujući leptin, adiponektin, PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena-1), tumorski faktor nekroze alfa (TNF-alfa), interleukin 6 (IL-6), rezistin, kojima reguliše osetljivost na insulin (13).

Prema literaturnim podacima, visceralna debljina prethodi insulinskoj rezistenciji generirajući navedene poremećaje, što odgovor na pitanje koji je od dva činioca primaran u patogenezi metaboličkog sindroma ostavlja otvorenim. Sa praktične strane, njihovo razdvajanje nema većeg značenja. Slikovito se može reći da je insulinska rezistencija srž, a gojaznost najčešća klinička manifestacija metaboličkog sindroma (14).

I pored navedenih saznanja, patogeneza i biohemijski poremećaji kod gojaznih pacijenata još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Poznato je da se, u fiziološkim uslovima, signali iz gastrointestinalnog i masnog tkiva integrišu u centralnom nervnom sistemu, utiču na apetit, održavaju homeostazu energetske unosa i potrošnje u organizmu i sprečavaju povećanje telesne mase. Patološka gojaznost može rezultirati kao posledica oštećenja ovih fizioloških, protektivnih mehanizama, ali su saznanja o ovim procesima još uvek ograničena (15).

Značajnu ulogu u patogenezi ovih poremećaja igra i leptin. Leptin je hormon koji se sekretuje iz adipocita u cirkulaciju, prelazi u centralni nervni sistem i veže se za receptore leptina u hipotalamičnom arkuatnom jedru. Ovo stimuliše proizvodnju pro-opiomelanokortina (POMC) (16). Dva proizvoda POMC su alfa-melanocitni stimulirajući hormon (alfa-MSH) i adrenokortikotropin (ACTH). Alfa-MSH se vezuje za melanokortin-4 receptore u hipotalamičnom paraventricularnom jedru, što uzrokuje smanjenje unosa hrane (17).

Smatra se da će genetski vitka osoba dobiti 7 do 8 kg pre nego što se leptin poveća dovoljno da zaustavi dalji porast telesne mase. Pojedinci koji dobijaju više na telesnoj masi su verovatno rezistentni na dejstvo ovog hormona, bilo zato što on ne može adekvatno dospeti do ciljnih mesta svog delovanja u centralnom nervnom sistemu ili zato što postoji neka mutacija u jednom od mnogih koraka leptinske aktivnosti (16, 17). Mutacije ovog sistema (leptina, leptinskih receptora, POMC ili alfa MSH receptora) su neuobičajene ili retke, ali mogu izazvati gojaznost. Iako se ranije smatralo da je deficit leptina poremećaj koji je prouzrokovao gojaznost, nova saznanja su pokazala da gojazne osobe obično imaju visoke nivoe leptina i da je veća verovatnoća da je prisutna leptinska rezistencija (18).

PPAR -  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptors -  $\gamma$ ) su jedarni receptori značajni za procese adipogeneze i insulinske signalizacije (17, 18). O značaju ovog receptora govori činjenica da su tiazolidindioni vrlo efikasni u lečenju visceralne gojaznosti. Ovi lekovi, poznati i kao glitazoni, se vezuju za receptor PPAR-g47, što poboljšava osetljivost na insulin i uzrokuju promene u metabolizmu masti, pre svega smanjenjem nivoa slobodnih masnih kiselina i poboljšanjem njihovog perifernog i subkutanog preuzimanja (19). Insulinska rezistencija je široko prepoznata kao jedan od najznačajnijih poremećaja koji se viđa kod gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom. Pojava insulinske rezistencije na nivou jetre i skeletnih mišića se upravo objašnjava povećanjem nivoa slobodnih masnih kiselina kod osoba sa visceralnom gojaznošću. Povećani ćelijski nivoi slobodnih masnih kiselina mogu da redukuju i funkciju beta ćelija pankreasa, što sa svoje strane povećava rizik od razvoja diabetes mellitusa tipa 2 kod gojaznih (20).

### 1.1.2. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma

Osobe koje ispunjavaju kriterijume za pojavu metaboličkog sindroma mogu se otkriti praćenjem njihove prethodne istorije bolesti, fizičkim pregledom i laboratorijskim analizama (Tabela 1). Iako je najveći broj bolesnika sa ispoljenim metaboličkim sindromom insulin-rezistentan, još uvek ne postoji jedinstven test za određivanje insulinske rezistencije, koji bi se primenjivao u kliničkoj praksi. Standardizovani načini za određivanje nivoa insulina u plazmi još uvek nisu u rutinskoj upotrebi. Postoji nekoliko kriterijuma po kojima se postavlja dijagnoza metaboličkog sindroma. Najčešće korišćeni i upoređivani su: SZO preporuke koje uključuju direktnu meru insulinske rezistencije i NCEP/ATP III (the National Cholesterol Education Program i Adult Treatment Panel III Definition (NCEP/ATP III)) kriterijumi, koji koriste surogate za merenje insulinske rezistencije jer su prikladniji za kliničku praksu. Pored toga, poznati su i EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines (EGIR)) kriterijumi.

Za definisanje metaboličkog sindroma standardima SZO, neophodna je, pored surogata za merenje insulinske rezistencije (prisutnog dijabetesa tipa II, povećane vrednosti glukoze našte ili nakon testa opterećenja glukozom) i vrednost insulinske rezistencije, izražene preko hiperinsulinemijsko-euglikemskog klamp metoda u najnižoj četvrtini krive doza-odgovor (Tabela 1) (19).

**Tabela 1.** Kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za metabolički sindrom (19): Hiperinsulinemija i/ili glukoza natašte  $\geq 6,1$  ili prethodno dijagnostikovani Diabetes Mellitus tipa 2 uz postojanje još dva od navedenih kriterijuma u Tabeli.

Kriterijum	Muškarci	Žene
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq 30$	$\geq 30$
Krvni pritisak (mmHg)	$\geq 140/90$	$\geq 140/90$
Trigliceridi (mmol/L)	$> 1,7$	$> 1,7$
HDL-Holesterol (mmol/L)	$< 0,9$	$< 1,0$
Odnos obima struka i kukova	$> 0,9$	$> 0,85$
Mikroalbuminurija (mg/mmol kreatinina)	$> 2,5$	$> 2,5$



Definicija metaboličkog sindroma EGIR, objavljena nakon preporuka WHO, bila je dostupnija za detekciju bolesnika. Ona predstavlja modifikovanu verziju koja treba da se koristi kod osoba koje nisu obolele od dijabetesa. Kao meru insulinske rezistencije, EGIR definicija predlaže određivanje insulina našte, čija vrednost treba da bude u gornjoj četvrtini vrednosti insulina našte kod nedijabetesne grupe bolesnika. Prema tim smernicama (20), metabolički sindrom je definisan prisustvom tri ili više od sledećih pet kriterijuma: 1) abdominalni tip gojaznosti sa obimom struka 102 cm za muškarce i 88 cm za žene; 2) nivo triglicerida u krvi  $\geq 1.7$  mmol/l; 3) nivo HDL holesterola  $\leq 1.03$  mmol/l za muškarce i  $\leq 1.3$  mmol/l za žene; 4) krvni pritisak  $\geq 130/\geq 85$  mmHg; i 5) glikemija našte  $\geq 6,1$  mmol/l odnosno lečeni DM tip II.

Kriterijumi NCEP/ATP III (20, 21) su deo naučnog programa koji je usmeren ka pronalaženju bolesnika koji boluju od metaboličkog sindroma u smislu prevencije koronarne bolesti. Ovi kriterijumi su formulisani da bi bili dostupniji i jednostavniji za primenu u kliničkoj praksi, jer ne uključuju direktno merenje insulinske rezistencije. Da bi definisali bolesnika sa metaboličkim sindromom, potrebno je da on/ona ispuni tri od pet kriterijuma koji uključuju: povišenu vrednost šećera u krvi, hipertenziju, povišene vrednosti triglicerida i niske vrednosti HDL holesterola u krvi kao i obim struka preko 102 cm za muškarce i 88 cm za žene.

Iako je pokazano da je OGTT osetljiviji indikator za ocenjivanje insulinske rezistencije, nije preporučljivo da se ovaj test koristi za masovna testiranja, čak ni kod svih pojedinaca koji pripadaju rizičnoj grupi. Zbog svega navedenog, najčešće upotrebljavan je Homeostasis model insulin resistance assessment index (HOMA IR index) kojim se dobijaju vrednosti insulinske senzitivnosti i funkcionalnog kapaciteta  $\beta$ -ćelija pankreasa (procentno izraženo u odnosu na normalnu vrednost), a koristi se vrednost glukoze našte u odnosu na vrednosti insulina ili C-peptida (22):

$$\text{HOMA IR indeks} = \text{glukoza našte} \times \text{insulin bazalni}/25$$

Model HOMA je adekvatan i pouzdan metod za procenu promena u insulinskoj rezistenciji, jer primarno precizno određuje vrednost bazalne insulinske rezistencije (22).

Osobe koje ispunjavaju kriterijume za pojavu metaboličkog sindroma, mogu se otkriti praćenjem njihove prethodne istorije bolesti, fizičkim pregledom i laboratorijskim analizama. Iako je najveći broj bolesnika sa ispoljenim metaboličkim sindromom insulin-rezistentan, još uvek ne postoji jedinstven test za određivanje insulinske rezistencije, koji bi se primenjivao u kliničkoj praksi rutinski.

## 1.2. Kardiometabolički faktori rizika za promjenjenu strukturu zidova krvnih sudova

### 1.2.1. Starenje

Proces starenja predstavlja biološki proces koji se zasniva na preovladavanju kataboličkih procesa u odnosu na anaboličke procese koji se nalaze u uzajamnoj vezi u organizmu. Starenje je stalan, predvidljiv proces koji se odnosi na rast i razvoj živih organizama. Starenje je zbirni pojam za skup procesa, koji doprinose pogoršanju zdravlja i konačno smrti kao krajnje posledice starenja. Starenje zavisi od naših gena, uticaja životne okoline i stila života (23).

Do danas je predloženo više od 300 teorija starenja koje pokušavaju da objasne ovaj veoma kompleksan proces. Biološke teorije imaju za cilj da objasne uzroke i mehanizme starenja na nivou ćelije, organa i organizma kao celine. Većina savremenih teorija biološkog starenja su međusobno slične i polaze od zajedničkih pretpostavki. Glavne biološke teorije starenja obuhvataju evolucionu, sistemsku i ćelijsku nivo (23-25).

Prvi pokušaji naučnog objašnjenja starenja javljaju se krajem 19. veka. U jednom od prvih radova Avgust Vajsman (*August Weismann*) 1889. god. donosi teoriju programirane smrti. Važan korak u istraživanju ovog fenomena bio je rad profesora Pitera Medavara (*Peter Medawar*), izložen pred Londonskim kraljevskim društvom 1951. god, pod nazivom Nerešen problem u biologiji (*An Unresolved Problem in Biology*). Rad je postavio osnovna načela čitavoj seriji novih istraživanja i teoriji starenja poznatoj kao teorija akumuliranih mutacija (23-25).

Sledećih 25 godina istraživanja starenja su imala prvenstveno opisni karakter. Tako, počev od kraja 70-tih godina prošlog veka, nastaje veliki broj teorija koje su pokušavale da objasne starenje. To najbolje ilustruje podatak da je u izvesnom prikazu, koje je 1990. god. publikovao Kaleb Finč, nabrojano je čak oko 4 000 citata. Krajem 1990-tih godina situacija postaje jasnija tako da većina autora ima zajedničke stavove (24).

Klasifikacija ovih teorija izvršena je prema različitim kriterijumima i u najvećem broju slučajeva nijedna od klasifikacija nije zadovoljila većinu naučnika koji se bave problemom starenja. Sam proces starenja je toliko složen da je najverovatnije posledica kako genetičkih tako i stečenih interakcija i procesa, što otežava njegovo definisanje na

osnovu jednostranog posmatranja. Glavne biološke teorije starenja obuhvataju evolucionu, sistemsku i ćelijsku nivo (26).

*Evolucione teorije* - Zasnivaju se na Darwinovoj teoriji evolucije prirodnog odabiranja i koje pokušavaju da objasne da se razlika u dužini života bioloških vrsta zasniva na procesima mutacija i selekcije gena. Pripadaju im: teorija programirane smrti, teorija akumulacije mutacija, teorija antagonističke pleiotropije, teorija neinvestiranja u somatske ćelije (27).

*Sistemske teorije* - Uzrok starenja ove teorije pronalaze van ćelije. Razlikuju se: imunološka teorija, neuroendokrini teorija, teorija stresa (27, 28).

*Ćelijske teorije* - Zasnivaju se na brojnim podacima koji ukazuju da se tokom života u ćelijama nakupljaju oštećenja koja dovode do postepenog smanjivanja njihovih funkcija i sposobnosti rasta. Teorije koje uzroke starenja pronalaze u samoj ćeliji su: membranska teorija, mitohondrijska teorija, teorija replikativne starosti, teorija telomera (25).

Starenje je složen biološki proces u kojem nastaju promene na molekularnom, ćelijskom i organskom nivou, koje su progresivne i neizbežne, ali i neizbežno smanjenje telesnih sposobnosti kao odgovor na odgovarajuće interne i/ili spoljne pritiske. Procesi starenja kod čoveka se ispoljavaju na sledeće načine (23-26):

- gubitkom vode iz ćelija, što za posledicu ima zadržavanje toksina;
- smanjenjem metabolizma i postepenim snižavanjem funkcija pojedinih organa, pri čemu je naročito smanjena hormonska aktivnost;
- taloženjem soli kalcijuma u međupršljenskim hrskavicama, što je posledica smanjenog kretanja; to smanjuje pokretljivost kičme, pa je stoga starija osoba povijena prema napred;
- sužavanjem krvnih sudova zbog sklerotičnih procesa, pa se organi slabije snabdevaju krvlju i to se odražava na slabljenje njihovog rada;
- povećanjem pojave najčešćih kancera (pluća, dojke, debelog creva i dr.).

Tokom starenja dolazi do porasta incidencije kardiovaskularnih bolesti (23, 24). Starenje ima uticaja i na strukturu zidova krvnih sudova i na biohemijske procese tako

što se narušava vazokonstrikciono-vazodilatatorna ravnoteža endotela (25). To dovodi do pogoršanja arterijske komplijanse i do smanjenja elastičnosti zidova arterija. Poslednjih 15 godina dolazi do značajnog povećanja istraživanja vezanih za “tvrdoću” arterija i aktuelna je tema istraživača (29).

### **1.2.2. Ateroskleroza**

Ateroskleroza neminovno progredira sa godinama života dovodeći upravo najstariju populaciju u najveći rizik od vaskularnih bolesti (29-30). Ovo je delom posledica prirodnog starenja, a delom rezultat kumulativnog efekta ostalih faktora rizika, koji starenjem postaju sve zastupljeniji. Nakon 55. godine života, rizik za vaskularne poremećaje se u svakoj novoj deceniji udvostručava (31).

Ateroskleroza je prouzrokovana promenama u zidu krvnih sudova koje se karakterišu deponovanjem lipida i proliferacijom ćelija (30, 31). Deponovani lipidi u zidu krvnog suda potiču iz lipoproteina plazme a povišen holesterol, posebno LDL holesterol, predstavlja glavni faktor rizika. U aterogene lipoproteine spadaju i sve klase lipoproteina koje sadrže apo B, kao što su VLDL, lipoprotein a (Lp(a)) i oksidisani LDL. Nasuprot njima, protektivni, antiaterogeni efekat, imaju HDL holesterol i Apo A-I. Iz ovoga se zaključuje da više lipidnih parametara zajednički utiču na proces ateroskleroze, zbog čega se u proceni rizika za pojavu vaskularnih incidenata koriste različiti indeksi koji predstavljaju odnose između pojedinih lipidnih frakcija (31, 32).

### **1.2.3. Hipertenzija**

Hipertenzija je najvažniji, dobro dokumentovan faktor za vaskularne bolesti koji se može korigovati). Krvni pritisak predstavlja faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca, srčane insuficijencije, demencije, perifernih vaskularnih oboljenja, bubrežne insuficijencije i to kako kod žena tako i kod muškaraca (33). Podaci dobijeni nakon Framingamske studije – Framingham Heart Study, ukazuju da su vrednosti pritiska u intervalu 130 – 139/85 – 89 mm Hg udružene sa dvostruko većim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja od vrednosti 120/80 mmHg. Kao posledica hipertenzije, krvni sudovi vremenom postaju manje elastični, tj. povećava se njihova krutost, nadalje dolazi do zadebljanja zida arterija, a potom formiranja aterosklerotskih plakova (33, 34).

#### **1.2.4. Fizička neaktivnost**

Na osnovu literaturnih podataka o uticaju fizičke aktivnosti za nastanak masovnih nezaraznih oboljenja uočava se da najsigurniji dokazi idu u prilog najveće koristi u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti (35, 36). Neaktivni ljudi imaju dva puta veći rizik za razvoj bolesti srca od aktivnih ljudi. Fizička aktivnost ima direktni zaštitni uticaj na razvoj vaskularnih oštećenja i indirektni uticaj kroz dejstvo na druge faktore rizika npr. snižavanje LDL holesterola i triglicerida, povećanje HDL holesterola u plazmi, smanjenje prekomerne telesne mase i snižavanje vrednosti krvnog pritiska (35, 36).

#### **1.2.5. Dislipidemija**

Visok nivo triglicerida izuzetno je značajan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Sa razvojem insulinske rezistencije smanjuje se delovanje insulina i nastaje hipertrigliceridemija. Snižena koncentracija HDL holesterola povezana je sa razvojem ateroskleroze a tako i sa nepovoljnim ishodom bolesti (36). Dislipidemije, koje se odlikuju povećanim nivoom triglicerida i smanjenim nivoom HDL frakcije holesterola su najčešće povezane sa abdominalnom gojaznošću. Svako definisanje dislipidemije jeste nezavistan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, pored značajne uloge povišenog ukupnog holesterola i LDL holesterola a direktno reflektuje narušen metabolički status koji traži korekciju (36, 37).

#### **1.2.6. Gojaznost**

Gojaznost je nova svetska epidemija, podjednako zastupljena bez obzira na životno doba. Mnoge studije su pokazale da je najpouzdanija metoda za procenu metaboličkog sindroma i kardiovaskularnog rizika regionalna distribucija adipoznog tkiva obim struka. Svetska zdravstvena organizacija predlaže dva ranga merenja za evropsku populaciju (38-40):

1. Obim struka preko 94cm kod osoba muškog pola, odnosno preko 80cm kod osoba ženskog pola predstavlja gornju granicu preko koje ne bi trebalo dodavati težinu
2. Obim struka preko 102cm kod muškaraca, odnosno 88cm kod žena predstavlja granicu koja zahteva hitnu redukciju telesne težine. Komitet eksperta Svetske

zdravstvene organizacije je dao sledeću klasifikaciju uhranjenosti na osnovu BMI (kg/m<sup>2</sup>) (41, 42).

- Normalna uhranjenost (18,5 – 24,9)
- Prekomerna uhranjenost (25,0 – 29,9)

### **1.2.7. Endotelna disfunkcija**

Na osnovu mnogih studija, potvrđeno je da funkciju endotela procenjuje protok i posredovanje vazodilatacije u korelaciji sa kardiovaskularnim faktorima rizika, uključujući starost, BMI, krvni pritisak, ukupan nivo holesterola, triglicerida, HDL holesterola, LDL holesterola, glukoza. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima predhodnih studija demonstriali korelaciju između kumulativnih faktora rizika i oštećene vazodilatacije (43, 44).

Na osnovu mnogobrojnih istraživanja, dokazano je, takođe, da je sa pojavom metaboličkog sindroma prisutna i hipertenzija (>95%), a najviše (>85%) takođe povišeni i trigliceridi, kao i nizak nivo HDL holesterola. Muškarci sa metaboličkim sindromom imali su 76% veći rizik od kardiovaskularnih bolesti od muškaraca bez metaboličkog sindroma (45). Takođe, u mnogim analizama, uključujući varijabilne komponente metaboličkog sindroma, rizik povezan za kategorizaciju metaboličkog sindroma, nije evidentan, ali BMI, trigliceridi i glukoza ostaju nezavisni prediktori. Znači, metabolički sindrom se smatra kao jedan od faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Prema mnogim autorima, BMI je ocenjen kao determinanta metaboličkog sindroma (46).

Kako je metabolički sindrom postao vodeći uzrok kardiovaskularnih bolesti, ispitivanju faktora rizika je posvećena velika pažnja. Mnoge studije ukazuju da nedostatak uticaja na metabolizam glukoze može da utiče na poboljšavanje metabolizma glukoze bez pratećeg gubitka težine (46). Brojne studije su pokazale da je prevalenca metaboličkog sindroma u rasponu od 1% kod osoba bez dijabetes melitusa tip II i 78% sa dijabetes melitusom tip II. Povezanost metaboličkog sindroma i kardiovaskularnog rizika je prisutna, što znači da je metabolički sindrom povezan sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti.

Intenzivna istraživanja mehanizama koji učestvuju u nastanku i razvoju kardiovaskularnih bolesti, podstakla su mnogobrojna istraživanja, kao i istraživanja niza drugih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Prevalenca metaboličkog sindroma je sve veća a posebnu pažnju treba usmeriti ka lečenju, odnosno otklanjanju osnovnog uzroka ovog problema.



### 1.3. Pokazatelji vaskularne funkcije

Kardiovaskularne bolesti, a naročito arterijska hipertenzija je bolest sa najvećom prevalencom u odrasloj populaciji (23-25). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije oko milijardu ljudi ima povišene vrednosti krvnog pritiska što čini 20-25 % stanovništva. Odavno je uočeno da je ona povezana sa povećanom učestalošću kliničkih manifestacija ateroskleroze kao što su infarkt miokarda i posebno cerebrovaskularni insult. Više od 50 % bolesnika koji su imali infarkt miokarda i dve trećine onih sa cerebralnom apopleksijom imaju hipertenziju. S druge strane u trenutku otkrivanja povišenih vrednosti krvnog pritiska više od 60% bolesnika ima aterosklerotične promene na krvnim sudovima (35, 43).

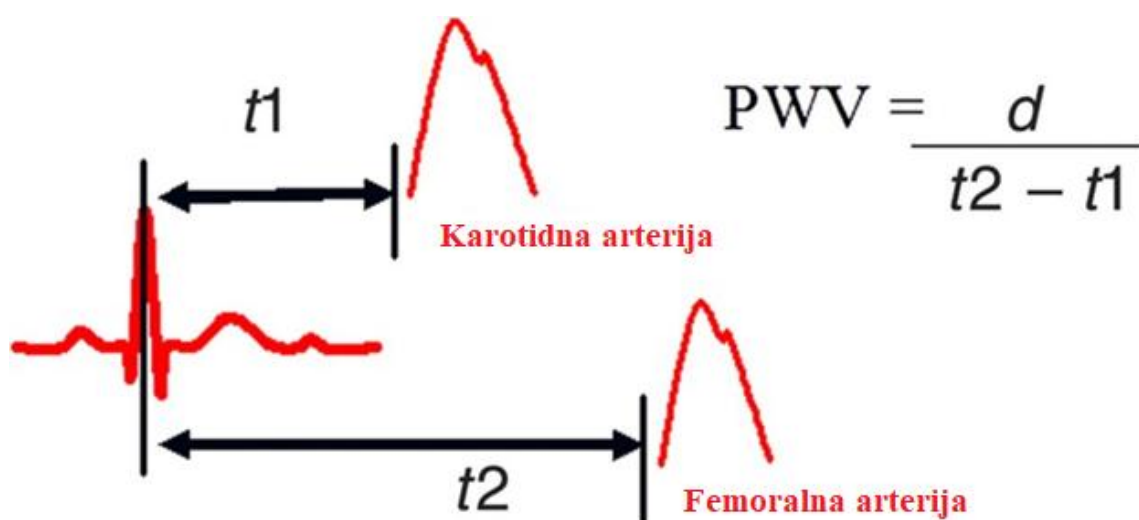
Hipertenzivne promene arterija, i promene usled kardiometaboličkih poremećaja pa i starenja, primarno zahvataju male mišićne arterije i arteriole. Promene su generalizovane ali su najizraženije u bubrezima dovodeći do nefroskleroze. Mikroskopski se nalazi hijalinoza arteriola, hipertrofija medije arteriola i malih mišićnih arterija kao i elastoza intime malih i srednjih mišićnih arterija (45, 46). Dolazi do umnožavanja kolagenih vlakana, osnovnog matriksa veziva, vode i elektrolita. Hipertenzivne arterije su zadebljale na račun povećane mase GMĆ i/ili povećanja njihovog broja i povećene dispozicije vezivnog tkiva, lumen se sužava – nastaje remodelovanje krvnog suda. Strukturne promene uslovljavaju i funkcionalne. Progresivno oštećenje arterija dovodi do oštećenja njima vaskularizovanih organa zbog čega testovi za otkrivanje subkliničkog oštećenja ciljnih organa treba da budu deo algoritma za procenu kardiovaskularnog rizika osoba sa povišenim krvnim pritiskom.

Različite karakteristike pulsa (broj srčanih otkucaja, brzina pulsog talasa i dr.) često se koriste u dijagnostici kao pokazatelj funkcije kardiovaskularnog sistema (47, 48). Za praćenje i detaljnu analizu pojedinačnih oscilacija arterijskog pulsa i njegovih varijacija proizveden je uređaj – sfigmograf koji prikazuje grafički zapis manifestacije pulsni oscilacija. Ispitivanje oblika i amplitude krive pulsa arterija na grafičkom zapisu kao i sinhrono registrovanje pulsa dve arterije ima dijagnostički značaj u kardiovaskularnim oboljenjima. Postoje dve vrste sfigmografije: Direktna sfigmografija koja registruje pulsne oscilacije zida arterijskog suda ispod levka sfigmografa i volumenska sfigmografija kojom se pomoću pneumatske manžetne obmotane oko dela ekstremiteta registruju volumenske promene izazvane prolaskom pulsog talasa kroz

arterije. Samo merenje je jednostavno. Uređaj prati brzinu prostiranja talasa od mesta merenja na ruci do srca. Ova metoda je postala nezaobilazna u određivanju „starosti“ krvnih sudova a takođe se koristi i kao dodatna metoda za proračun kardiovaskularnog rizika (49). Tako se pojavljuju nove metode merenja ne samo brahijalnog pritiska i centralnog pritiska u aorti već i krutosti i elastičnosti arterija – brzina pulsog talasa (BPT). Uticaj različitih metaboličkih i hemodinamskih komponenata metaboličkog sindroma na arterijsku funkciju je ispitivan u više studija (50-53).

### **1.3.1. Brzina impulsnog talasa (eng. Pulse Wave Velocity, PWV)**

Neelastičnost arterija ili tvrdoća arterija se može opisati kao smanjena sposobnost arterija da se kontrahuju u odgovoru na promene krvnog pritiska (54, 55). Parametri koji opisuju vaskularnu elastičnost uključuju komplijansu i distenzibilnost. Komplijansa (C) je mera promene volumena ( $\Delta V$ ) u odgovoru na promene krvnog pritiska ( $\Delta P$ ;  $C = \Delta V / \Delta P$ ). U neelastičnom sudu promena volumena, a samim tim i komplijansa, smanjuje se za svaku promenu pritiska. Međutim, komplijansa se odnosi i na inicijalnu zapreminu arterije, jer manji volumen smanjuje komplijansku za bilo koju datu elastičnost arterijskog zida. Distenzibilnost (D) je mera komplijanse u odnosu na početnu zapreminu ( $D = DV / DP \times V$ ) i stoga se bliže odnosi na čvrstoću zida (56). Posledica smanjene komplijanse/distenzibilnosti je povećana brzina širenja impulsa pritiska duž arterijskog stabla, koju nazivamo brzinom pulsog talasa (PWV), koja se odnosi na arterijsku distenzibilnost a dobija se pomoću jednačine Bramvell i Hill:  $PWV = \sqrt{(V \times DP / r \times DV)}$ , gde je r gustina krvi. PWV se izračunava merenjem vremena potrebnog za impuls pritiska da se prenese između dve postavljene tačke (56-59). Najčešće korišćene tačke su karotidna i femoralna arterija jer su površni i lako dostupni krvni sudovi (57). Osim toga, navedene tačke merenja su adekvatne jer pokrivaju region koji pokazuje neelastičnost usled starenja. Starostna neelastičnost, merena kardiotidnom-femoralnim PWV, je nezavisni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod hipertenzivnih pacijenata, dijabetesa tipa 2, terminalne bubrežne bolesti i kod starijih pacijenata. S obzirom na prediktivnu moć PWV, identifikovanje strategija koje sprečavaju ili smanjuju elastičnost krvnih sudova može biti važno u prevenciji kardiovaskularnih događaja (58, 59).



Slika 1. PWV merenje. Karotidno-femoralna brzina pulsog talasa (PWV) predstavlja odnos rastojanja ( $d$ ) između dve arterijske strane i razlike u vremenu pulsog talasa između karotidne ( $t_1$ ) i femoralne ( $t_2$ ) arterije koji se manifestuje kao R talas na elektrokardiogramu (62)

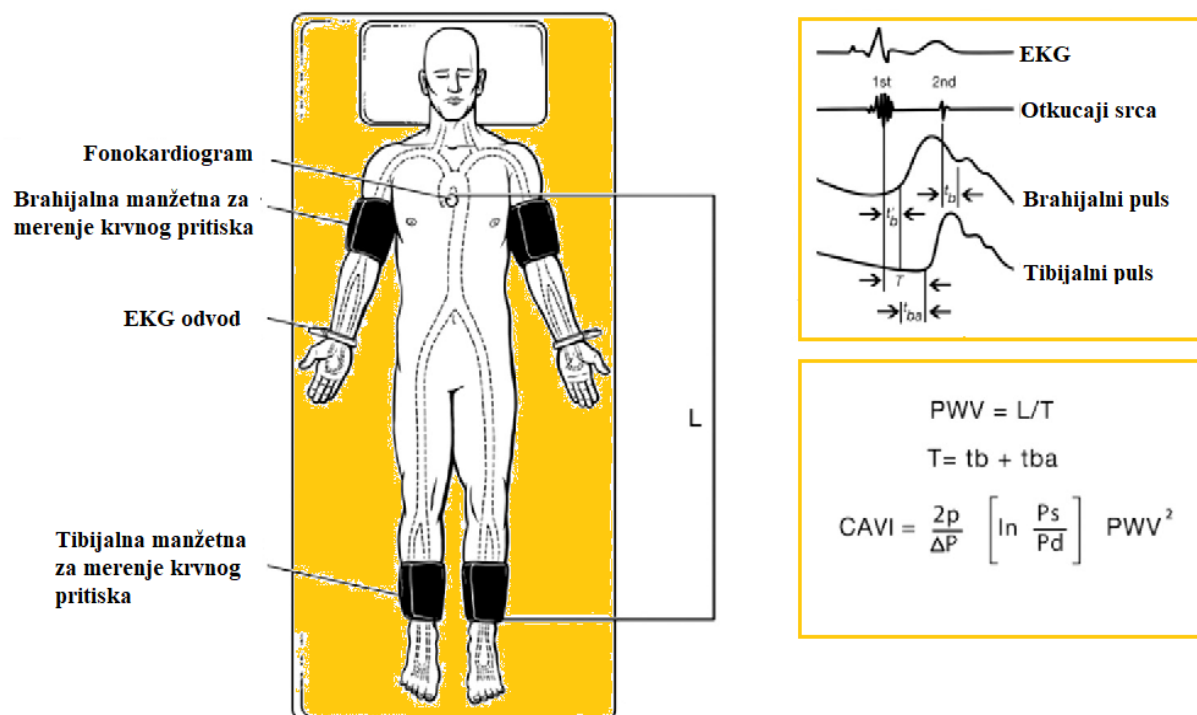
U drugim merenjima u odnosu na tačke i distancu koja se posmatra,  $t$  je uvek sumacija vremena za koje putuje pulsni talas od tačke A do tačke B (60, 61). Loša strana ovog parametra u kliničkoj praksi je ta što zavisi od krvnog pritiska i to što je potrebno određeno kliničko iskustvo i tehničke sposobnosti kliničara pri merenju. U literaturi se opisuje i zavisnost ovog parametra arterijske funkcije i od nekih frakcija lipoproteina u krvi, naročito kod pacijenata na hemodijalizi. Pored toga, serumske koncentracije kalcijuma i neoganskog fosfata značajno koreliraju sa vrednostima PWV. U prilog tome, literaturni podaci naglašavaju značaj analize ovog parametra u dobijanju značajnih informacija u cilju kontrole procesa ateroskleroze (60-62).

### **1.3.2. Kardio-zglobni-vaskularni-indeks (eng. Cardio-ankle vascular index, CAVI)**

Zbog očiglednih nedostataka prethodno navedenog parametra arterijske funkcije -PWV, u literaturi se razmatrala potreba za pronalaženjem parametra koji nije zavistan od krvnog pritiska. „Kardio-zglobni-vaskularni-indeks“, (CAVI) se proteklih 10-tak godina razvio u značajan indeks „arterijske tvrdoće“ i starosti krvnih sudova (62). Veliki broj studija je pokazao pouzdanost CAVI indeksa kao dodatnog markera kardiovaskularnog rizika u različitim kardiovaskularnim oboljenjima (64, 65). Sa druge strane ispitivanje BPT putem određivanja karotid/femoralnog indeksa je svojevrsni „zlatni standard“ preporučen u različitim preporukama i naučnim udruženjima (65-67). Ipak, i ova metoda je ograničena neophodnošću iskusnog operatera i značajnog vremena za ovo ispitivanje.

Kawasaki i saradnici su predložili novi parametar (68),  $\beta$ , koji predstavlja odnos sistolnog i dijastolnog pritiska (Ps/Pd) koji bi redukovao zavisnost PWV od krvnog pritiska. Međutim, i ovaj parametar je imao svoje nedostatke, odnosno nije mogao da uračuna i promene na pojedinim segmentima krvnih sudova koje itekako mogu uticati na funkciju i mehaniku arterija. Iz tog razloga, kardiozglobni-vaskularni indeks (CAVI) predstavlja parametar koji reflektuje funkciju cele arterije, i to aorte, femoralne i tibijalne arterije koji je nezavistan od pritiska (68-70).

Cardio-ankle vascular index (CAVI) je novi marker ukupne krutosti arterija, od aorte do skočnog zgloba. Karakteristika ovog indeksa je nezavisnost od krvnog pritiska u vreme merenja i visoka reproducibilnost. U većem broju studija je pokazana udruženost CAVI scora sa aterosklerotskim promenama na koronarnim i karotidnim arterijama. Nedavno je objavljena studija koja je pokazala da su povišene vrednosti CAVI indeksa dobar prediktor budućih kardiovaskularnih događaja kod visokorizičnih pacijenata. Njegova prediktivna vrednost za buduće kardiovaskularne događaje tek treba da bude potvrđena u velikim prospektivnim studijama (71, 72).



Slika 2. Shematski prikaz merenja CAVI indeksa. Konačna vrednost ovog parametra se dobija pomoću sledeće jednačine:  $CAVI = a \{ (2p/\Delta P) \times \ln(P_s/P_d) PWV^2 \} + b$  (67)

### 1.3.3. Zglobno-brahijalni indeks (eng. Ankle-brachial index, ABI)

Zglobno-brahijalni indeks (ABI) je automatski preračunat iz vrednosti CAVI pomoću VaSera uređaja (*Fukuda Denshi Co*) i to obostrano kao odnos sistolnog krvnog pritiska u nadlaktici (120).

Nekoliko neinvazivnih skrining testova je dostupno za identifikaciju poremećene strukture i funkcije arterija kod pacijenata sa kardiovaskularnim poremećajem (73, 74). Ultrazvučnim pregledom se meri debljina intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija i verifikuje prisustvo plakova kao fokalnog zadebljanja intime. Debljina intimomedijalnog kompleksa (IMK) zajedničkih karotidnih arterija predstavlja dobar indikator rane ateroskleroze. Literaturni podaci ukazuju da postoji jasna veza između faktora rizika za KVB i debljine IMC kao i između debljine IMK i prisustva kliničkih manifestacija koronarne bolesti. Zglobno-brahijalni indeks (ABI-ankle brachial index) predstavlja odnos pritiska u pedalim segmentima tibijalnih arterija

i u brahijalnoj arteriji (75, 76). Vrednosti  $ABI \leq 0,9$  označene su kao patološke a ABI ispod 0,40 ukazuje na tešku bolest perifernih arterija. Takođe ABI veći od 1,3 predstavlja patološku vrednost jer ukazuje na izražene kalcifikacije i nekompresibilnost arterija. Vrednosti  $ABI \leq 0,9$  su udružene sa porastom incidence infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularnog mortaliteta (77). Rigidnost arterijskog zida je takođe marker oštećenja ciljnog organa i visokog kardiovaskularnog rizika. Dakle, najznačajniji markeri arterijske krutosti su karotido-femoralna brzina pulsnog talasa (PWVao), augmentacioni indeks (Aix) i centralni pulsni pritisak. Povećana arterijska krutost ima nezavisnu prognostičku vrednost za ukupan i kardiovaskularni mortalitet, koronarne događaje i moždani udar kod pacijenata sa hipertenzijom (76, 77).

#### 1.4. Arterijska neelastičnost i tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika

Klasični kardiovaskularni faktori rizika, uključujući hiperlipidemiju, dijabetes melitus, povišeni indeks telesne mase i pušenje, uključeni su u ubrzano arterijsko ojačanje (78). Međutim, rezultati u vezi sa faktorima rizika koji nisu starost i krvni pritisak bili su nekonzistentni pa samim tim negativni nalazi nisu istaknuti u mnogim studijama. Rezultati studija navode da je PWV kao faktor rizika u metaboličkom sindromu zastupljen manje od 1% (79). Pored toga, sistematski pregledni radovi koji su ispitivali nezavisne determinante arterijske neelastičnosti pokazali su lošu korelaciju između PWV i klasičnih faktora kardiovaskularnog rizika, ali ne i starosti i vrednosti krvnog pritiska. Ove činjenice su u saglasnosti sa drugim prospektivnim studijama u kojima su mnogi faktori rizika, osim hipertenzije, nezavisni od progresije PWV (80).

Ateroskleroza je patološko stanje intime koje karakteriše taloženjem lipida, inflamatornih ćelija, migracije ćelija vaskularnih glatkih mišića (VSMC) a zatim razvojem ćelija penaste ćelije, vlakna vezivnog tkiva i depoziti kalcijuma (81, 82). Početne faze razvoja plaka počinju sa malim lipidnim naslagama i masnim linijama u intima, koje mogu napredovati u kompleksne strukture plaka. Sastav naprednih plakova je heterogen i obuhvata lipidno jezgro, fibrozna veziva tkiva i kalcifikaciju. U prisustvu ateroskleroze povećana je krutost velikih arterija i arterijska krutost može biti korisni marker stepena ateroskleroze u aorti. Smatra se da povećanje gustine intime medie (IMT) predstavlja jednu od najranijih stadijuma ateroskleroze (83). U prilog tome, povećana IMT kolokalizuje u područjima podložnim aterosklerozi; predviđa razvoj plaka, i IMT i prisustvo plaka su dominantne u kardiovaskularnim bolestima (84).

Strukturalne promene zida arterijskog krvnog suda karakteriše akumulacija VSMC, elastina i proteoglikana, ali ne i depozita lipida. Veza između IMT-a i arterijske krutosti ostaje nejasna. Iako su neke studije pokazale da su IMT i PWV u korelaciji, dokazi u prilog takve pozitivne asocijacije, su slabi i još uvek nepotkrepljeni. U kohortnoj studiji procene rizika za aterosklozu u zajednici (Atherosclerosis Risk in Communities), na uzorku od preko 10.000 ispitanika, smanjena arterijska elastičnost bila je značajna samo kod ispitanika u 90 percentila karotidnog IMT (85, 86).

U Similari-u, u studiji Northern Manhattan od 693 ispitanika sa srednjom starosnom dobi od 49 godina, nije postojala značajna povezanost između IMT-a i mera distenzibilnosti. Alternativna hipoteza je da uvećani IMT normalizuje stubni opterećeni zid u odgovoru na povećanje krvnog pritiska (87). U prilog tome, srednjoškolci sa esencijalnom hipertenzijom povećali su radijalni IMT u poređenju sa kontrolama koje odgovaraju uzrastu, ali kružni stres nije značajno različit. Pored toga, kod ovih ispitanika, elastični modul Young-a radijalne arterije je uporediv između dve grupe u poređenju sa sličnim pritiskom, što ukazuje na to da hipertrofija na zidu ne doprinosi unutrašnjoj krutosti zidova perifernih arterija. U skladu sa ovim nalazima, brahijalni PVV se menja sa malim godinama uprkos značajno povećanom krvnom pritisku. Lečenje sa terapijom smanjenjem krvnog pritiska može uzrokovati IMT da se regresira nezavisno od promene u longitudinalnom elastičnom modulu. Ne hipoteza sugerise da IMT može biti adaptivni odgovor da održi obimni stres do određenog nivoa, nakon čega je bliže u korelaciji sa aterosklerozom (86, 87).

Studije koje ispituju asocijaciju između arterijske krutosti i prisustva plaka su takođe prijavile konfliktne nalaze (77-87). Ove nedoslednosti mogu biti zbog heterogenosti sastava plaka. Veza pločne strukture sa arterijskim ojačanjima nije u potpunosti shvaćena. Prethodne studije su pokazale inicijalno smanjenje PWV u ranim stadijumima ateroskleroze na animalnim modelima, nakon čega je usledilo ubrzano razvijanje neelastičnosti arterija sa progresijom ateroskleroze. Sa druge strane, kliničke studije nisu utvrdile povezanost između blagih oblika ateroskleroze i PWV (84, 86). Međutim, u prisustvu izraženog aterosklerotskog plaka, PWV je značajno povećan. Ovakvi rezultati ukazuju da u zavisnosti od stadijuma i vrste aterosklerotske promene, markeri arterijske funkcije mogu biti a ne moraju biti u korelaciji sa trenutnim stanjem.

### **1.5. Arterijska neelastičnost i starenje**

Arterijska neelastičnost arterija se povećava sa starošću za oko 0,1 m/s/godini u populacijama istočne Azije sa niskom prevalencijom ateroskleroze (87). Dok neki autori prijavljuju linearnu povezanost između neelastičnosti arterije i starosne dobi, ostali autori smatraju da se neelastičnost arterija intezivira između 50 i 60 godina života. Nasuprot tome, neelastičnost perifernih arterija se povećava manje ili se ne menja uopšte sa starošću (88).



Na nivou velikih krvnih sudova, na primer aorte, starost utiče tako što uzrokuje promene u mediji i intimi krvnog suda. U mediji nastaju promene u količini i strukturi elastina, i povećanje količine kolagena i kalcijuma, dok u intimi dominantne promene podrazumevaju povećanje debljine ovog sloja. Povećanje parametra PWV sa starošću se opisuje u populacijama sa niskom prevalencom ateroskleroze, kao jedan je od najznačajnijih faktora arterijske neelastičnosti u čijoj se osnovi nalazi degeneracija medijalnog sloja krvnog suda (89). Literaturni podaci navode i hipotezu da ponavljani ciklični stres tokom života može biti odgovoran za frakturu elastinskih vlakana, što ukazuje na to da je krutost arterija neizbežna posledica starenja. Međutim postoje značajne interindividulane varijacije u nastanku i razvijanju promena u odnosu na starost, do čak takvih da pojedini slučajevi ne pokazuju ni porast pulsog pritiska (PP) koji je delimično i karakteristika arterijske neelastičnosti (90).

Poslednjih godina se opisuju i potencijalni mehanizmi i molekularni putevi koji utiču na arterijsku mehaniku (90-95). Starenje arterijskog medijuma povezano je sa povećanom ekspresijom matriks metaloproteinaza (MMP), koje su članovi porodice endopeptidaza, zavisne od cinka i koje su uključene u degradaciju vaskularnog elastina i kolagenih vlakana. U vaskularnom zidu postoje različiti tipovi MMP-a, ali u odnosu na arterijsku krutost, veliko interesovanje je fokusirano na MMP-2 i MMP-9. Studije na životinjama pokazuju da su porast elastina i fragmentacija povezani sa povećanom ekspresijom intimalnog i medijalnog MMP-2. Pored toga, MMP-2 učestvuje i u područjima fragmentacije elastinskih lamela, što ukazuje na to da je uključena i u degradaciju elastina. Kod ljudi, serumski nivoi MMP-2 i MMP-9 i genetski polimorfizmi MMP-9 su povezani sa povećanom arterijalnom krutošću. Pored toga, ekspresija tkiva MMP-2 korelira sa povećanom fragmentacijom elastina, PWV i kalcijuma kod pacijenata sa terminalnim bubrežnim bolestima (90-95).

Suprotno od toga, drugi istraživači su prijavili značajnu negativnu vezu između PWV i serumskog MMP-2 i MMP-9 kod zdravih ispitanika. Strukturne promene kolagenih vlakana, posebno unakrsnog povezivanja kolagena naprednim krajnjim proizvodima glikacije (AGEs), takođe mogu uticati na arterijsku krutost. U životinjama suzbijanje starosne dobi aminogvanidina sprečava arterijsko ojačavanje bez izmena sadržaja kolagena ili elastina. U kliničkim studijama, lečenje hipertenzivnih bolesnika

sa ALT-711, ne-enzimskim prekidačem kolagenih unakrsnih veza, rezultiralo je značajnim smanjenjem PWV i sistolni krvni pritisak u odnosu na placebo bez ikakve razlike u srednjem arterijskom pritisku (MAP) (95-97) .

### **1.6. Arterijska neelastičnost i krvni pritisak**

Strukturni proteini određuju materijalnu ili intrinzičnu krutost arterijskog zida i njegovu sposobnost širenja i odmicanja. Međutim, izmerena ili funkcionalna krutost zavisi i od pritiska krvi na zidu (99). Arterijska krutost se povećava pri većim opterećenjima bez ikakvih strukturnih promena. Teoretski, to je zato što se stres prenosi sa elastina na kolagenska vlakna. U humanim arterijama veza između pritiska i prečnika je nelinearna i nagib krive po inkrementu u promeni pritiska je Jungov inkrementalni modul (100). Bergel je pokazao da je inkrementalni modul ekscizovanih arterijskih segmenata povećao nelinearno sa povećanim pritiskom i da je kod bilo kog datog pritiska modul bio veći u perifernim nego u centralnim arterijskim segmentima. In vivo arterijska krutost se povećava zbog akutnog porasta krvnog pritiska. Štaviše, krutost je veća kod hipertenzivnih osoba u poređenju sa odgovarajućim kontrolama u odnosu na starost. Perzistentna hipertenzija takođe može ubrzati strukturne promene na arterijskom zidu, posebno kod osoba sa hipertenzijom kod kojih terapija krvnog pritiska ne normalizuje krutost arterija (88, 99, 100).

U toku promenjene strukture, smanjenje krvnog pritiska može se očekivati da ima manje uticaja na krutost arterija. U tom pogledu, značajno je da neuspeh smanjenja PWV-a s antihipertenzivnom terapijom predstavlja značajan prediktor kardiovaskularne smrti kod terminalne bubrežne bolesti uprkos sličnom smanjenju MAP-a između preživelih i umrlih (101).

### **1.7. Arterijska neelastičnost i kalcifikacija krvnog suda**

Arterijska kalcifikacija predstavlja akumulaciju kristala kalcijum fosfata u mediji ili intimi zida krvnog suda. Sadržaj kalcijuma u arterijama raste sa godinama života a značajno se povećava njegova količina nakon sedamdesete godine života (101). Kalcifikacije koje nastaju su uglavnom fokalnog karaktera i postoje uz aterosklerotski plak. Kalcifikacija u delu medije zida krvnog suda, poznata kao Menkenbergova skleroza je difuznog karaktera, povezana je sa elastičnim vlaknima i uglavnom pogađa

aortu i femoralne arterije. Poznato je takođe da su depoziti kalcijuma izraženiji kod osoba sa dijabetesom i u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (102).

Kalcifikacija može biti posledica i upotrebe nekih lekova. Tako, na primer, na animalnim modelima, medijalnu kalcifikaciju indukuje upotreba varfarina i vitamina K i D sa nikotinom, što uzrokuje smanjenju količinu elastina i povećanu količinu kolagena. Ovako izmenjeni krvni sudovi su uzrokovali nastanak i sistolne hipertenzije na animalnom modelu. U kliničkim studijama, naglašava se povezanost kalcifikacije sa PWV indeksom kod starijih pacijenata (101-104).

### **1.8. Uloga nasleđa u arterijskoj neelastičnosti**

Nekoliko studija, koristeći različite pristupe, ukazuju na to da na arterijsku krutost delom utiču genetski faktori (104-106). Prvo, monogene osobine, koje su pogođene genskim mutacijama, utiču na arterijsku krutost. Monogene osobine prate Mendelov obrazac nasleđivanja, na čemu na osobinu utiču dve varijante gena, od kojih se jedna prenosi sa svakog roditelja. Marfanov sindrom je autosomni dominantni genetski poremećaj uzrokovan mutacijom FBN1 gena koji kodira fibrilin-1 (105). Fibrilin-1 reguliše sastavljanje elastinskih vlakana i povezan je sa povećanom arterijalnom krutošću. Vilijamov sindrom je rezultat mikrodelecije hromozoma 7k, koji utiče na elastinski gen i korelira s smanjenom krutošću krvnog suda. Međutim, krvotok arterije prati normalnu distribuciju u studije populacije i stoga nije verovatno da će uticati na varijaciju u jednom genu. Porodična i dvostruka studija podržavaju ulogu genetskih faktora u arterijskoj krutosti. Utvrđeno je da je heriditet iz prisutan između 19% i 40%. Međutim, ove procene mogu biti opovrgnute zajedničkim porodičnim okruženjem. Studija na blizancima, objašnjava poznate genetske odnose između monoziotskih i dizigotskih blizanaca, a takođe naglašava fenotipski doprinos zajedničkog okruženja fenotipskim varijacijama. Generalno posmatrano, genetika i nasleđe imaju ulogu u razvoju arterijske neelastičnosti u pojedinim slučajevima, ali daleko veći uticaj na strukturu i mehaniku krvnog suda imaju faktori okoline, koji deluju sinergistički (104-106).

### **1.9. Arterijska neelastičnost i metabolički sindrom**

Pokazana je povezanost postojanja metaboličkog sindroma i progresije “tvrdoće” arterija u aorti i većim arterijama (107-110). Longitudinalna studija je pokazala ubrzano starenje arterija tokom 7 godina kao posledicu delovanja različitih komponenata metaboličkog sindroma. Ipak nije do kraja razjašnjena uloga i značaj pojedinih komponenti metaboličkog sindroma u zavisnosti od starosti bolesnika (110, 111). Čak je pokazano da se značaj nekih komponenata metaboličkog sindroma, ali ne svih, smanjuje tokom starenja. To je slučaj sa gojaznošću i verovatno dislipidemijom (112-115). Sa druge strane izgleda da posebno negativnu ulogu sa starenjem imaju dijabetes i sistolni krvni pritisak.

Međutim literaturni podaci su insuficijentni u pogledu ove teme i potencijalne povezanosti. Dakle, u skladu sa svim navedenim saznanjima, nesumnjivo je veoma značajno ispitati da li i koji faktor u rizika i u kojoj meri tačno utiče na promenu mehanike arterija. Pored toga važno je proučiti da li promene arterijske funkcije mogu biti prediktivni faktori za nastanak kardiometaboličkih poremećaja kod ljudi.

# **CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Opšti cilj

Nove, precizne, kvalitetne i jednostavne metode imaju neprocenjivo mesto u ranom otkrivanju bolesnika sa umereno povišenim i povišenim kardiovaskularnim rizikom sa posebnim osvrtom na značaj kardiovaskularnih faktora rizika i komponentenata metaboličkog sindroma u poremećenoj biologiji krvnog suda. Ispitivanje dinamike uticaja različitih komponentenata metaboličkog sindroma na oštećenja arterija odnosno vaskularno “starenje” putem navedenih metoda omogućava ne samo kvalitetnu ranu dijagnostiku i praćenje ovih bolesnika već i personalizovanu i pravovremenu nefarmakološku i farmakološku terapiju ovih bolesnika sa sniženjem kardiovaskularnog rizika odnosno efikasnijom prevencijom infarkta i šloga.

Generalni cilj istraživanja je proučavanje uticaja pojedinih komponenti metaboličkog sindroma kao i kardiovaskularnih faktora rizika na mehaniku arterija i vaskularno zdravlje ispitanika različitih uzrasnih grupa sa metaboličkim sindromom.

### 2.2. Specifični ciljevi

1. Ispitivanje uticaja komponentenata metaboličkog sindroma i drugih kardiovaskularnih faktora rizika na mehaniku arterija i vaskularno zdravlje određivanjem kardio-zglobnog vaskularnog indeksa (CAVI) i karotid/femoralnog indeksa kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u različitim uzrasnim kategorijama.
2. Ispitivanje korelacije kardio-zglobnog vaskularnog indeksa (CAVI) i karotid/femoralnog indeksa kod bolesnika u različitim uzrasnim grupama kao i uticaja komponenti metaboličkog sindroma na ove parametre.

**METODOLOGIJA  
ISTRAŽIVANJA**

### 3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. Protokol istraživanja i ispitanici

Studija je dizajnirana kao prospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 103 ispitanika oba pola i starosti od 40 do 95 godina života. Istraživanje je sprovedeno na Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Dedinje u Beogradu, u periodu od 2016. do 2018. godine. Studija je zadovoljila sve etičke principe i sprovedena isključivo uz pisani, dobrovoljni i informisani pristanak ispitanika da učestvuje u studiji.

Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: dobrovoljni pisani pristanak pacijenta, prisutvo tri od sledećih pet kriterijuma metaboličkog sindroma od pet kriterijuma: abdominalna gojaznost ( $> 102$  cm za muškarce i  $>88$  cm za žene), trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/l, ili terapija za HLP, HDL holesterol  $< 1.04$  mmol/l za muškarce ili  $< 1.3$  mmol/l za žene, ili terapija za HLP, sistolni KP  $\geq 130$  mmHg ili dijastolni KP  $\geq 85$  mm Hg, ili antihipertenzivna terapija glikemija našte  $\geq 5.5$  mmol/l ili terapija antidijabeticima. Kontrolnu grupu bolesnika su činili bolesnici bez metaboličkog sindroma. U odnosu na starosnu dob pacijenti su kategorisani u odgovarajuće podgrupe. U studiju su bili uključeni bolesnici sa metaboličkim sindromom koji zadovoljavaju.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su nemogućnost da se uradi CAVI i PWV, poznata značajna periferna arterijska bolest, zglob-brahijalni indeks  $< 0.9$ , amputacija ekstremiteta, istorija vaskularne hirurgije karotida, femoralnih arterija ili aorte, ITT  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>, atrijska fibrilacija ili druga značajnija aritmija, trudnoća.

#### 3.2. Anamnestički i klinički parametri ispitanika

Tokom prve i posete nakon 12 nedelja od prve, prikupljeni su podaci o kliničkom pregledu, krvnom pritisku, frekvenciji, podaci dobijeni merenjem i analizom brzine pulsog talasa putem aparata za merenje kardio-zlobnog indeksa (CAVI) i za merenje karotidno-femoralnog protoka (Sphygmocor PWV).

Za vreme obe posete bolesnika urađene su sledeće procedure: anamneza i fizički pregled. Uzorci krvi za biohemijske analize su urađene +/- 4 nedelje oko datuma posete;



procena kriterijuma metaboličkog sindroma (MetS); merenje sistolnog krvnog pritiska, dijastolnog krvnog pritiska i pulsog pritiska korišćenjem automatskog aparata za merenje krvnog pritiska; Elektrokardiogram; Merenje kardio-zglobnog indeksa (CAVI) i brzine pulsog talasa (PWV).

#### *Procena prisustva metaboličkog sindroma*

Dijagnoza metaboličkog sindroma se postavila na osnovu procene kliničkih parametara prema revidiranim smernicama nacionalnog programa NCEP-R-a (National Cholesterol Education Program – Adult treatment Panel revised version) (116, 117).

#### *Merenje krvnog pritiska (BP)*

Merenja krvnog pritiska, kardio-zglobnog indeksa i brzine pulsog talasa biće određena 5-10 minuta nakon mirovanja da bi odražavali ravnotežno hemodinamsko stanje.

Krvni pritisak je meren prema preporukama Evropskog udruženja za Hipertenziju korišćenjem sertifikovanog automatskog aparata uz adekvatnu manžetnu (European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)) (118). Nakon obavljena tri merenja sa razmakom od 1 minuta između merenja i za potrebe statistike će biti korišćena srednja vrednost krvnog pritiska i frekvence.

#### *Merenje brzine pulsog talasa (PWV)*

Merenje brzine pulsog talasa (PWV) obavljeno je korišćenjem validiranog automatskog aparata nakon 10 minuta boravka pacijenta u ležećem položaju. Koristio se metod „simultanog” snimanja pulsog talasa iz dva različita mesta (karotidna i femoralna arterija). Dve krive brzine pulsog talasa, karotidna i femoralna, su se simultano snimale tokom deset sekundi i rezultat elektronski obrađivao zajedno sa ranije izmerenim krvnim pritiskom (119).

#### *Merenje kardio-zglobnog indeksa (CAVI)*

Kardio-zglobni indeks (CAVI indeks) je izmeren korišćenjem Vasera aparata nakon 10 minuta boravka pacijenta u ležećem položaju. Ovaj indeks se automatski izračunava prema preporukama proizvođača. Testiranje ispitanika je sprovedeno tokom

dve posete: prva poseta (bazna) i posle dve godine sa periodom prozora +/- 4 nedelje. CAVI je zanemarljiv ako je zglobno-brahijalni indeks (ABI) manji od 0.9 (120).

*Zglobno-brahijalni indeks (eng. Ankle-brachial index, ABI)*

Zglobno-brahijalni indeks (ABI) je automatski preračunat iz vrednosti CAVI pomoću VaSera uređaja (*Fukuda Denshi Co*) i to obostrano kao odnos sistolnog krvnog pritiska u nadlaktici (120).

### 3.3. Biohemijske analize

U uzorcima plazme i seruma, sprovedene su biohemijske analize u vremenskom intervalu +/- 12 nedelja od prve posete ispitanika.

Tabela 2. Spisak biohemijskih parametara praćenih u studiji.

<b>Biohemijske analize</b>	glukoza
	ukupan holesterol
	HDL holesterol
	LDL holesterol
	trigliceridi
	kreatinin
	HbA1c
	mikroalbuminurija
	klirens kreatinina (MDRD)

### 3.4. Snaga studije

Prema proračunu snage, planiran je minimalan broj ispitanika 100. Prema nekim ranijim istraživanjima koja su ispitivala razliku u kardio-zglobnom indeksu (CAVI) između dijabetičkih ( $n = 66$ ;  $CAVI = 8.5 \pm 0.3$ ) i bolesnika sa znacima ateroskleroze ( $n = 229$ ;  $CAVI = 8.3 \pm 0.3$ ), to je veličina uzorka potrebna da bi alfa rizik bio oko 5% i beta rizik od 10% (9). Studija je obuhvatila 103 bolesnika, muškog i ženskog pola, starosti od 40 do 95 godina sa očekivanom dužinom života od 2 godine.

### 3.5. Statistička obrada podataka

Podaci o osnovnim demografskim i antropometrijskim karakteristikama prikazani su metodama deskriptivne statistike. Za kontinualne varijable upotrebljen je Studentov T test za varijable sa normalnom raspodelom, a suprotno Mann Whitney test za varijable koje nisu pratile normalnu raspodelu. Nivo statističke značajnosti od  $p \leq 0.05$  je korišćen za sve analize. Za sve varijable su izračunate srednje vrednosti, medijana i standardna devijacija (SD) kao i srednja standardna greška (SEM). Svi rezultati su grafički i tabelarno predstavljeni. Za procenu faktora koji utiču na PVV I CAVI indeks korišćene su metode korelacione (Personov koeficijent), univarijantne i multiple regresione analize. Metode multiple regresione analize su takođe korišćene i za utvrđivanje povezanosti između PVW, CAVI indeksa i drugih determinanti od značaja. Analiza podataka urađena je statističkim programima MedCalc i SPSS verzija 22.0.

# **REZULTATI**

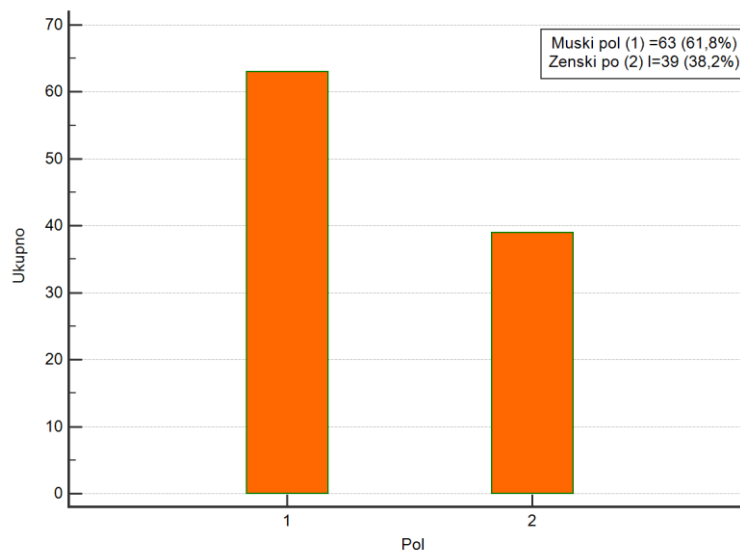
## 4. REZULTATI

Rezultati istraživanja su prikazani tabelarno i grafički. U prvom delu, prikazani su osnovni deskriptivni demografski i anamnestički podaci studijske populacije, a zatim podaci o učestalosti ispitivanih kardiometaboličkih faktora rizika. Pored toga, u trećem delu, prikazani su rezultati komparativne analize ispitivanih parametara, korelacione, univarijantne i multivarijantne regresione analize, kao i prediktivne vrednosti određene varijable.

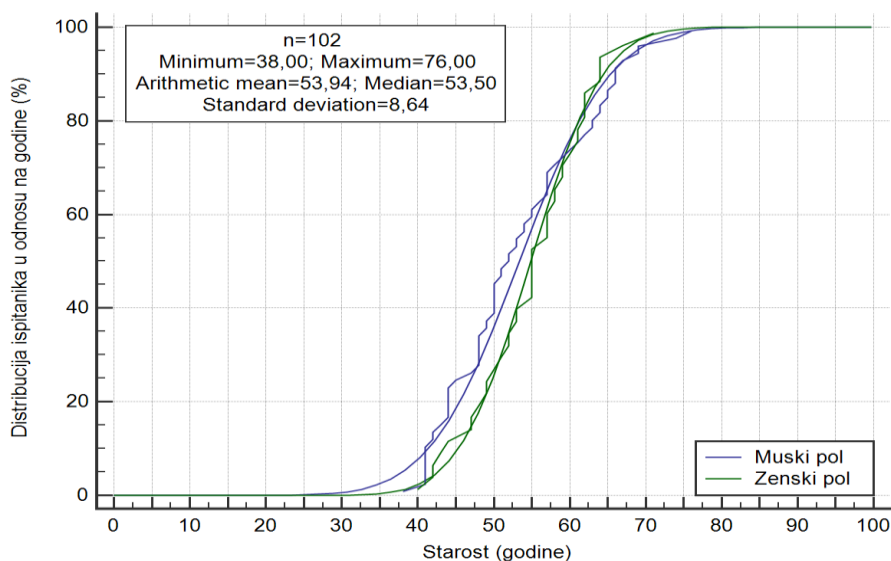
### 4.1. Demografske karakteristike studijske populacije

Od ukupnog broja ispitanika ( $n=102$ ), 63 ispitanika je muškog pola (61,8%) a 39 ženskog pola (38,2%) (Grafikon br. 1). Prosečna starost ispitanika bila je  $53,94 \pm 8,64$ , dok je najmlađi ispitanik imao 38 godina, a najstariji 76 godina (Grafikon br. 2).

Grafikon br. 1. Distribucija ispitanika u odnosu na pol

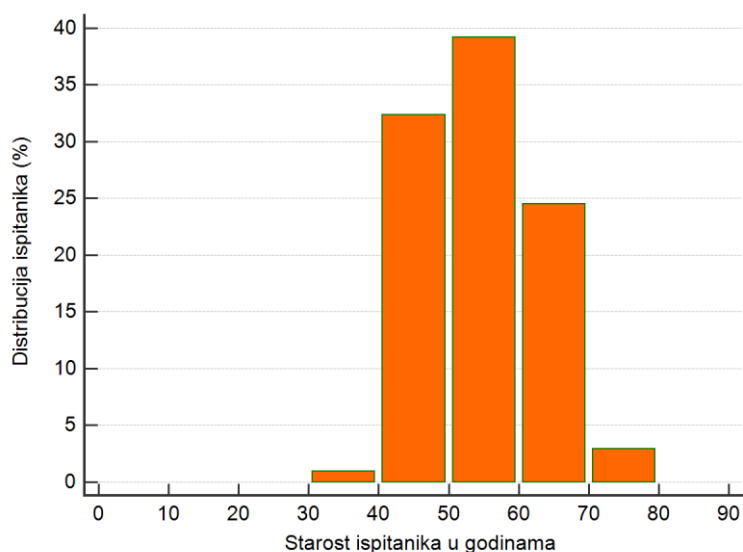


Grafikon br. 2. Distribucija ispitanika u odnosu na starost i pol i grupu



U odnosu na starosnu strukturu studijske populacije, najviše ispitanika je bilo starosti od 50-60 godina (39 ispitanika), zatim starosti od 40-50 godina (32 ispitanika), potom starosti od 60-70 godina (24 ispitanika) dok su najmanje bili zastupljeni ispitanici starostne kategorije od 70-80 godina (3 ispitanika) i 30-40 godina (1 ispitanik) (Grafikon br. 3).

Grafikon br. 3. Distribucija svih ispitanika u odnosu na starosnu kategoriju

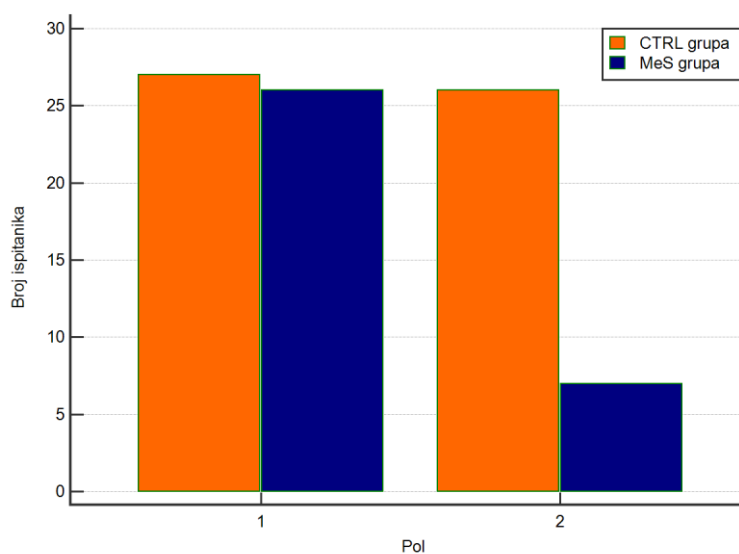


U odnosu na grupu ispitanika, zastupljenost u odnosu na pol u grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom (MeS) i kontrolnoj grupi (CTRL) bila je sledeća: u MeS grupi je bilo zastupljeno 26 (78,8%) ispitanika muškog pola, a 7 (21,2%) ispitanika ženskog pola, dok je u CTRL grupi bila slična raspodela ispitanika u odnosu na pol, 27 (50,1%) muškaraca i 26 (49,9%) žena (Tabela 1). Prosečna starost ispitanika u MeS grupi je bila  $53,909 \pm 1,5401$ , dok je u CTRL grupi bila  $54,113 \pm 1,1031$  (Mean $\pm$ SEM) (Tabela 1, Grafikon br. 4).

Tabela 1. Distribucija ispitanika u odnosu na pol i godine života u MeS i CTRL grupi

	Grupe									
	CTRL grupa					MeS grupa				
	N	Mean	SEM	Minimum	Maximum	N	Mean	SEM	Minimum	Maximum
<b>Godine</b>	53	54,113	1,1031	40,000	76,000	33	53,909	1,5401	41,000	74,000
<b>Pol (m/ž)</b>	53	27 (50,1%) (m)		26 (49,9%) (ž)		33	26 (78,8%)(m)		7 (21,2%) (ž)	

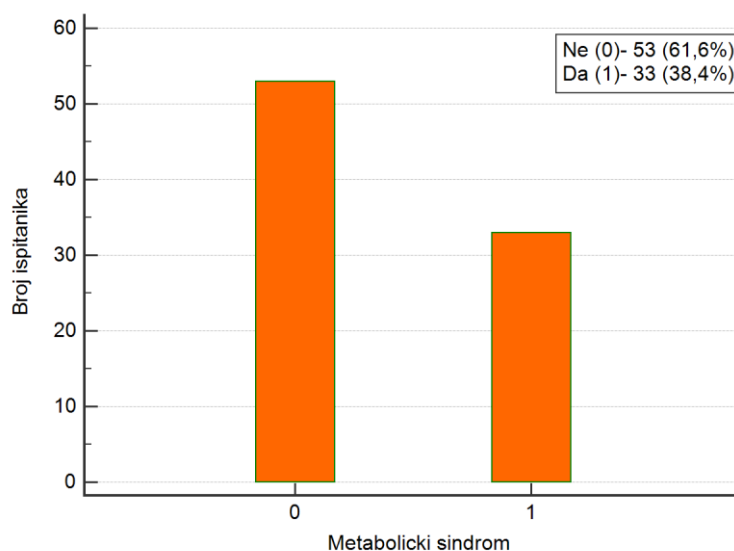
Grafikon br 4. Distribucija ispitanika u odnosu na pol u MeS i CTRL grupi



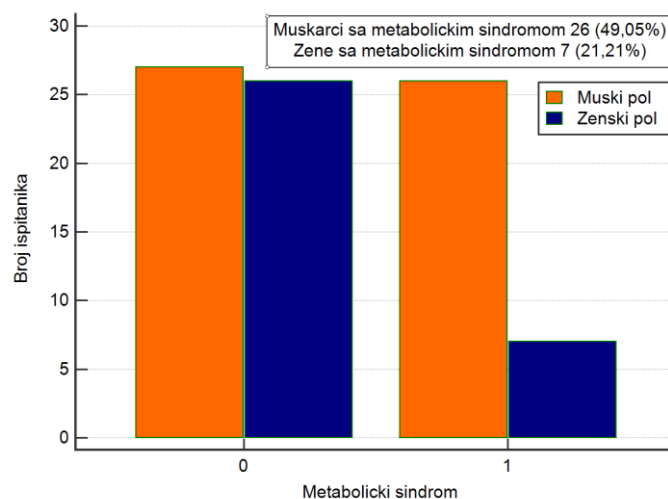
## 4.2. Prevalencija metaboličkog sindroma (MeS) i njegove karakteristike među ispitanicima

U odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji, svi ispitanici su podeljeni u dve grupe, grupa sa metaboličkim sindromom (MeS) i grupa bez metaboličkog sindroma (CTRL). U skladu sam tim, CTRL je podrazumevala grupu od 53 ispitanika (61,6%) a MeS grupa od 33 ispitanika (38,4%) oba pola (Grafikon br. 5). U odnosu na polnu zastupljenost ispitanika, 26 ispitanika muškog pola je imalo metabolički sindrom (49,05%) i 7 ispitanika ženskog pola je imalo metabolički sindrom (21,21%) (Grafikon br. 6).

Grafikon br. 5. Učestalost metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji



Grafikon br. 6. Učestalost metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji

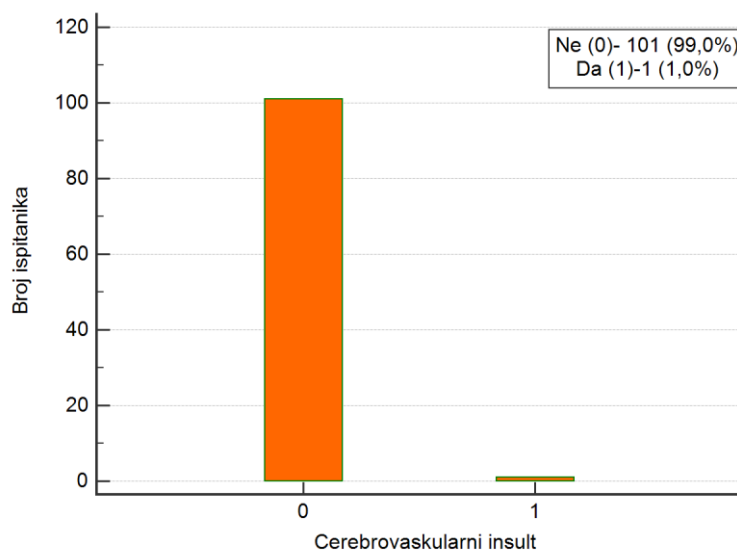




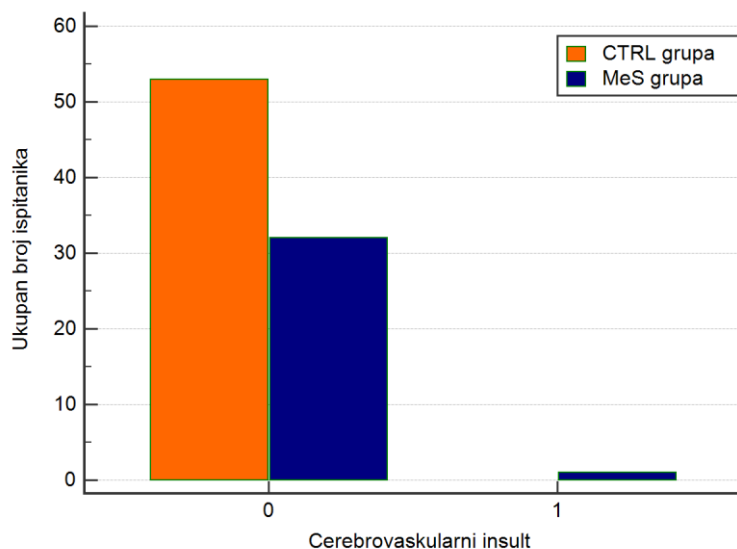
### 4.3. Prevalencija kardio-metaboličkih faktora rizika studijske populacije

Od ukupno 102 ispitanika, samo jedan ispitanik je u svojoj istoriji bolesti imao CVI (1%), dok ostali ispitanici nisu imali ovo obeležje (99%) (Grafikon br. 7). U MeS grupi samo jedan ispitanik ima i CVI (3,03%) dok ostali ispitanici sa metaboličkim sindromom nemaju ovo obeležje u svojoj istoriji bolesti (96,97%) (Grafikon br. 8).

Grafikon br. 7. Učestalost cerebrovaskularnog insulta u studijskoj populaciji

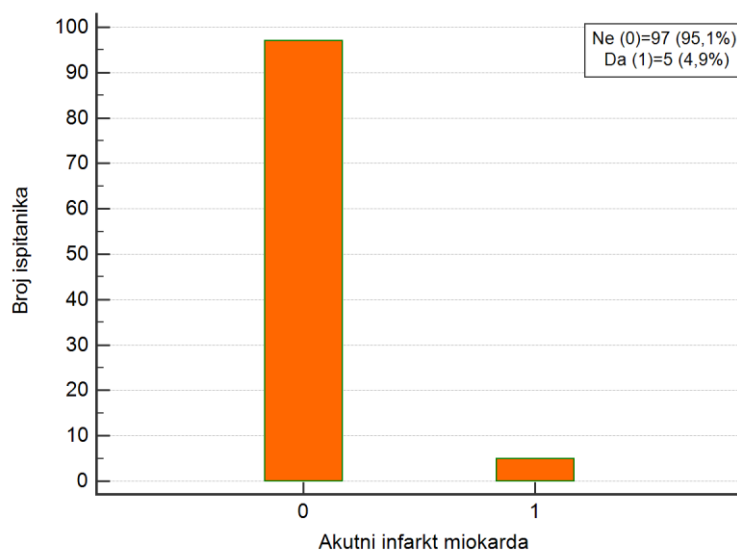


Grafikon br. 8. Učestalost cerebrovaskularnog insulta u MeS i CTRL grupi

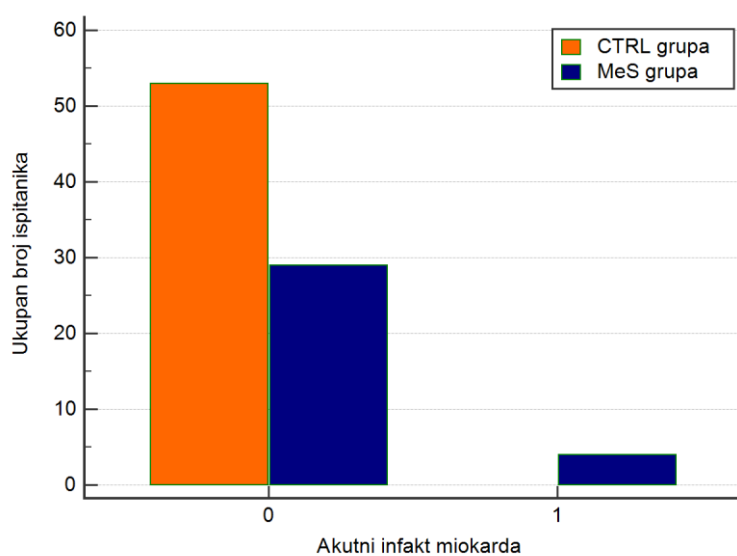


Od ukupno 102 ispitanika, 5 ispitanika je u svojoj istoriji bolesti imao AIM (4,9%), dok ostali ispitanici nisu imali ovo obeležje (95,1%) (Grafikon br. 9). U MeS grupi samo 5 ispitanika ima i AIM (15,15%) dok ostali ispitanici sa metaboličkim sindromom nemaju ovo obeležje u svojoj istoriji bolesti (84,85%) (Grafikon br. 10).

*Grafikon br. 9. Učestalost akutnog infarkta miokarda u studijskoj populaciji*

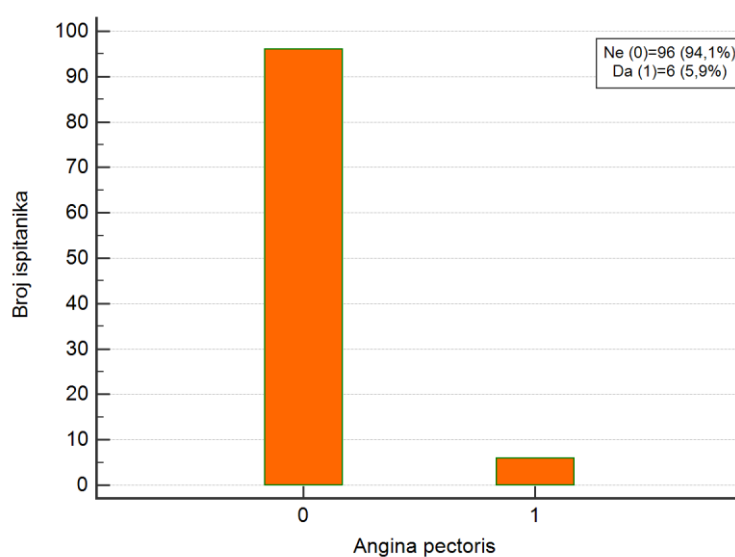


*Grafikon br. 10. Učestalost akutnog infarkta miokarda u MeS i CTRL grupi*

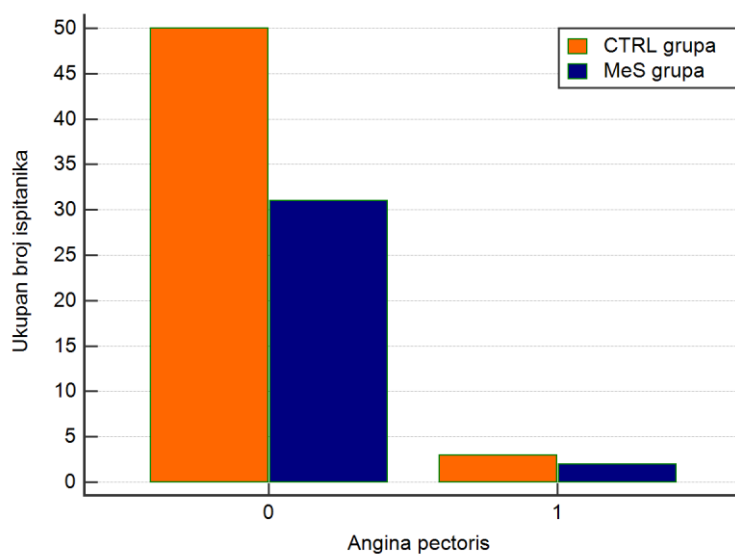


Od ukupno 102 ispitanika, 6 ispitanika je u svojoj istoriji bolesti imalo anginu pectoris (5,9%), dok ostali ispitanici nisu imali ovo obeležje (94,1%) (Grafikon br. 11). U MeS grupi samo 2 ispitanika ima i AP (6,06%), i 3 ispitanika u CTRL (3,03%) dok ostali ispitanici sa metaboličkim sindromom nemaju ovo obeležje u svojoj istoriji bolesti (78,43%) (Grafikon br. 12).

Grafikon br. 11. Učestalost angine pectoris u studijskoj populaciji

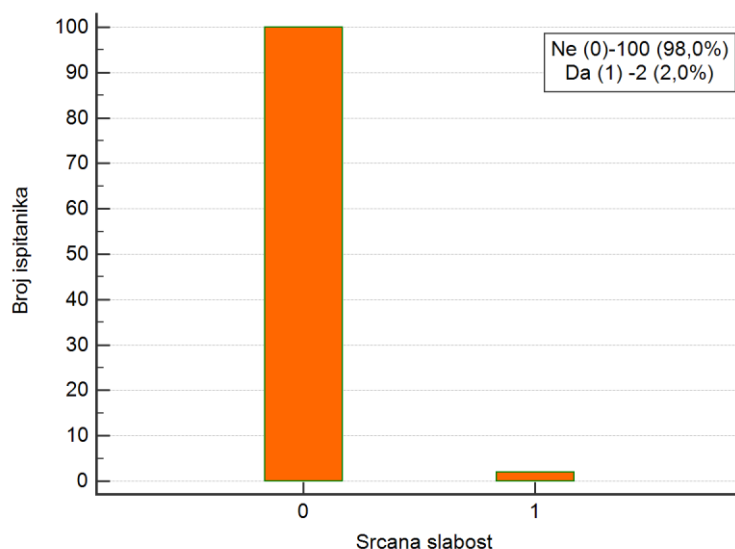


Grafikon br. 12. Učestalost angine pectoris u MeS i CTRL grupi

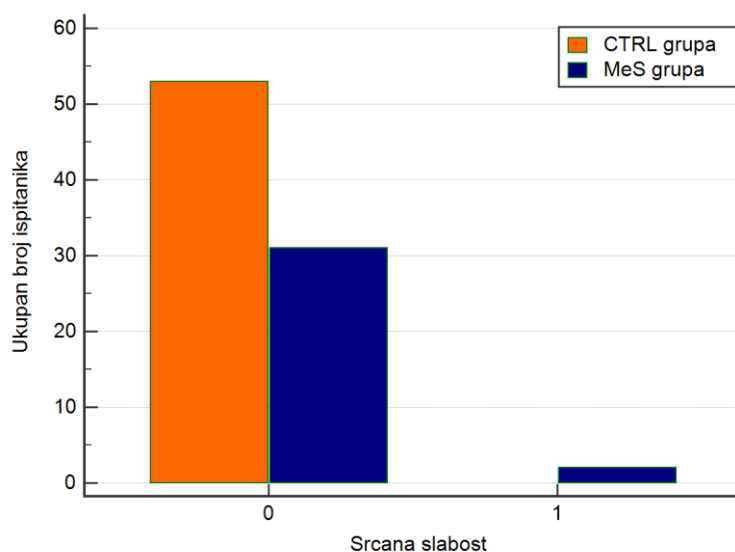


Od ukupno 102 ispitanika, 2 ispitanika je u svojoj istoriji bolesti imalo srčanu slabost (2,0%), dok ostali ispitanici nisu imali ovo obeležje (98,0%) (Grafikon br. 13). U MeS grupi samo 2 ispitanika ima i AP (6,06%), dok ostali ispitanici sa metaboličkim sindromom nemaju ovo obeležje u svojoj istoriji bolesti (93,94%) (Grafikon br. 14).

Grafikon br. 13. Učestalost srčane slabosti u studijskoj populaciji

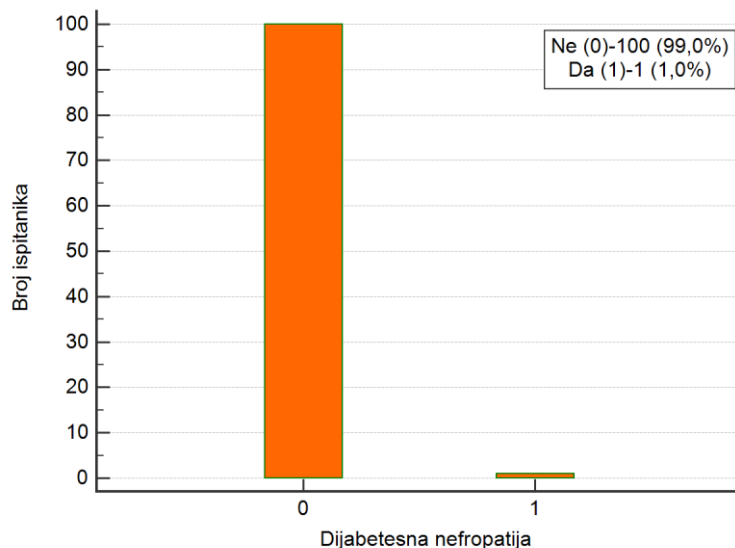


Grafikon br. 14. Učestalost srčane slabosti u MeS i CTRL grupi



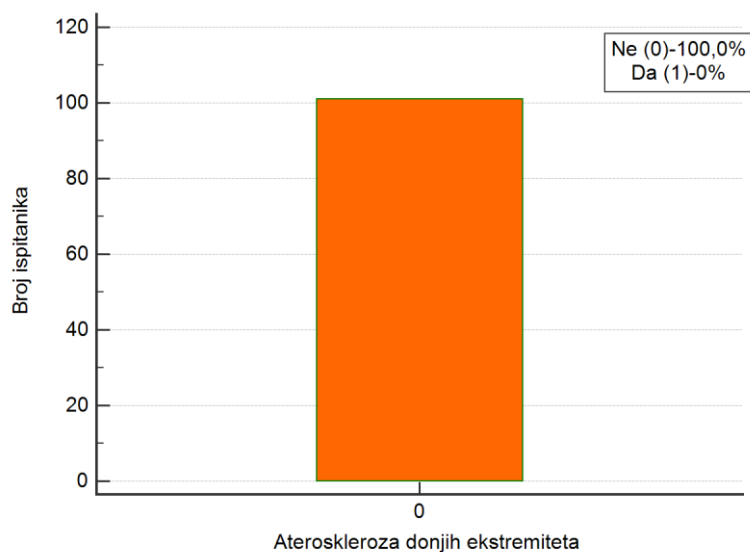
Od ukupno 101 ispitanika, 1 ispitanik je u svojoj istoriji bolesti imalo dijabetesnu nefropatiju (1,0%), dok ostali ispitanici nisu imali ovo obeležje (99,0%) (Grafikon br. 15). U MeS grupi nije bilo ispitanika sa ovim obeležjem.

*Grafikon br. 15. Učestalost dijabetesne nefropatije u studijskoj populaciji*



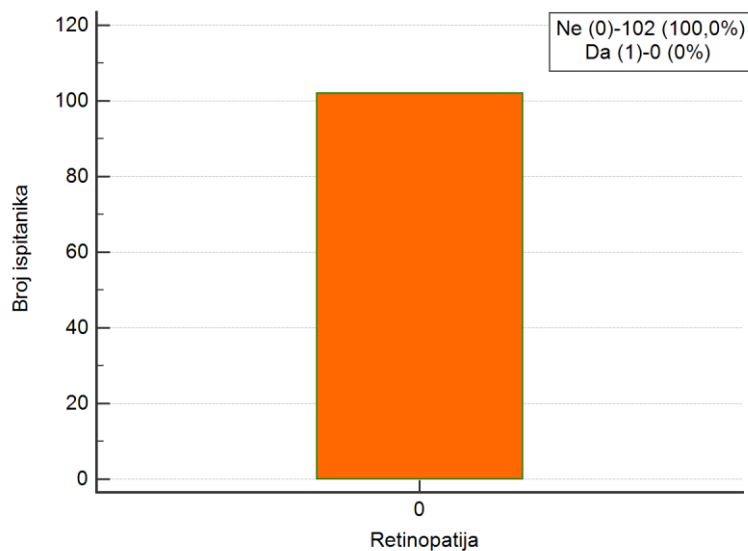
Od ukupno 102 ispitanika, niko od ispitanika nije imao aterosklerozu donjih ekstremiteta (0%) (Grafikon br. 16).

*Grafikon br. 16. Učestalost ateroskleroze donjih ekstremiteta u studijskoj populaciji*



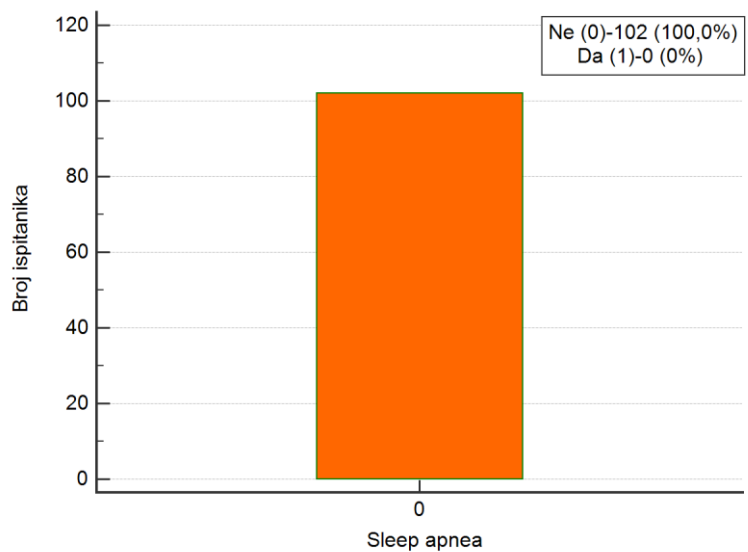
Od ukupno 102 ispitanika, niko od ispitanika nije imao retinopatiju (0%)  
(Grafikon br. 17).

*Grafikon br. 17. Učestalost retinopatije u studijskoj populaciji*



Od ukupno 102 ispitanika, niko od ispitanika nije imao sleep apneu (0%)  
(Grafikon br. 18).

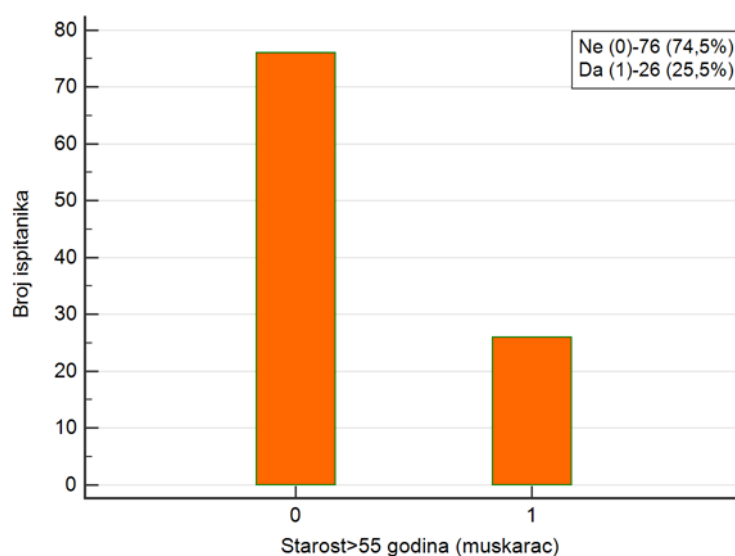
*Grafikon br. 18. Učestalost retinopatije u studijskoj populaciji*



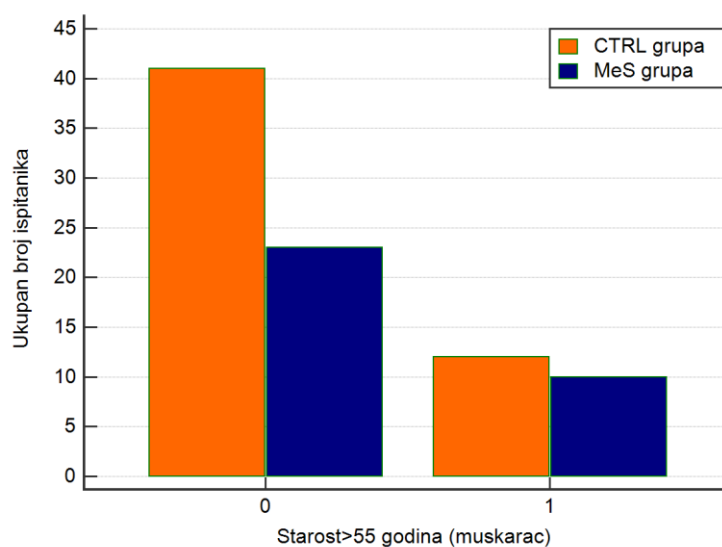
#### 4.4. Epidemiološke karakteristike ispitanika

Od ukupno 102 ispitanika, ispitanici muškog pola starosti preko 55 godina su bili zastupljeni sa učestalošću 25,5% (n=26) (Grafikon br. 19). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi 10 (30,03%) ispitanika je bilo ovih karakteristika, a u CTRL grupi 12 ispitanika (22,64%) sa ovim obeležjem (Grafikon br. 20).

Grafikon br. 19. Učestalost ispitanika muškog pola iznad 55 godina u studijskoj populaciji

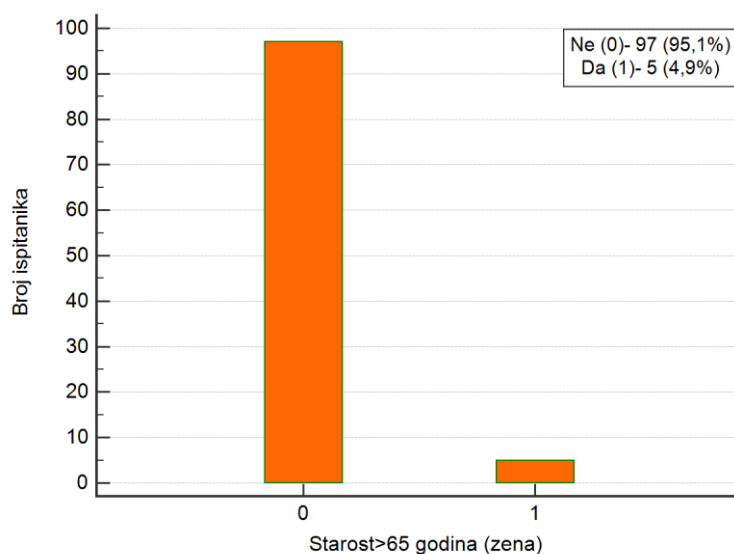


Grafikon br. 20. Učestalost ispitanika muškog pola iznad 55 godina u MeS i CTRL grupi

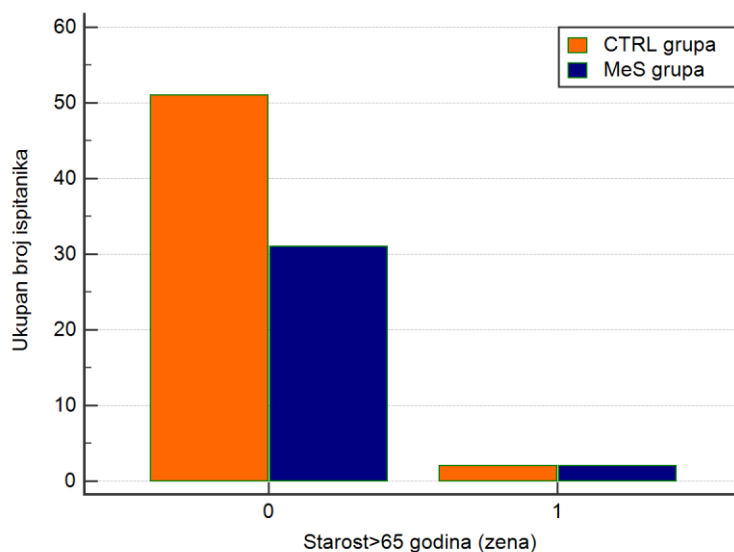


Od ukupno 102 ispitanika, ispitanici ženskog pola starosti preko 65 godina su bili zastupljeni sa učestalošću od 4,9% (n=5) (Grafikon br. 21). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi (3,06%) 2 ispitanika je bilo ovih karakteristika, i u CTRL grupi 2 ispitanika (3,77%) sa ovim obeležjem (Grafikon br. 22).

*Grafikon br. 21. Učestalost ispitanika ženskog pola iznad 65 godina u studijskoj populaciji*



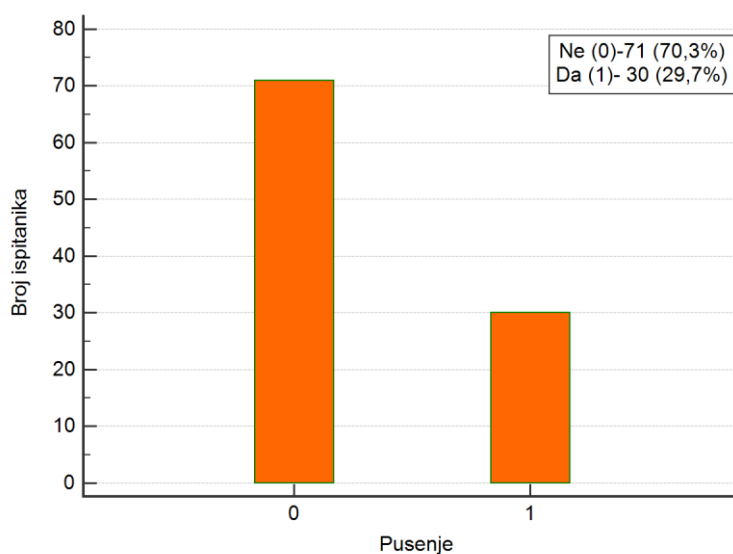
*Grafikon br. 22. Učestalost ispitanika ženskog pola iznad 65 godina u MeS i CTRL grupi*



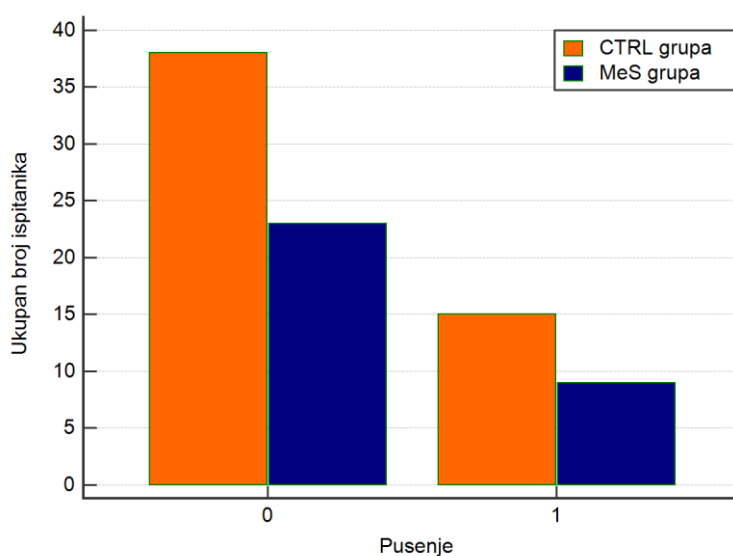


Od ukupno 101 ispitanika, cigarete je konzumiralo 30 ispitanika (29,7%) (Grafikon br. 23). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi (24,24%) 8 ispitanika je konzumiralo cigarete, a u CTRL grupi 15 ispitanika (28,3%) sa ovim obeležjem (Grafikon br. 24).

Grafikon br. 23. Učestalost pušača u studijskoj populaciji

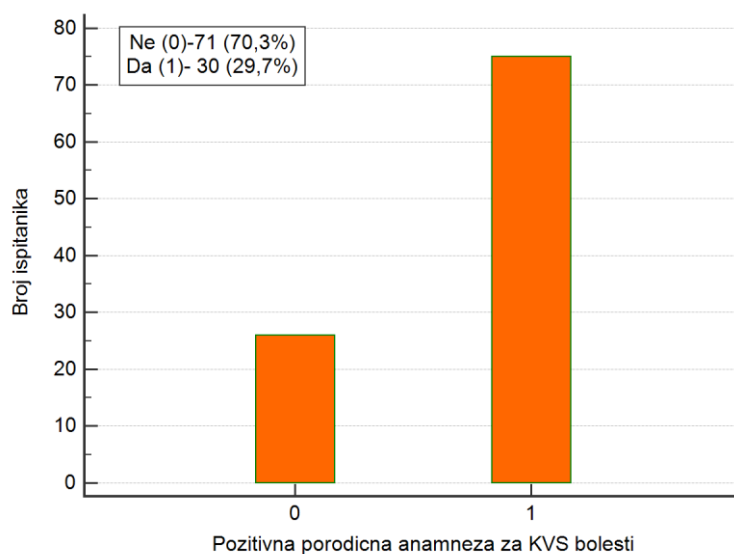


Grafikon br. 24. Učestalost pušača u MeS i CTRL grupi

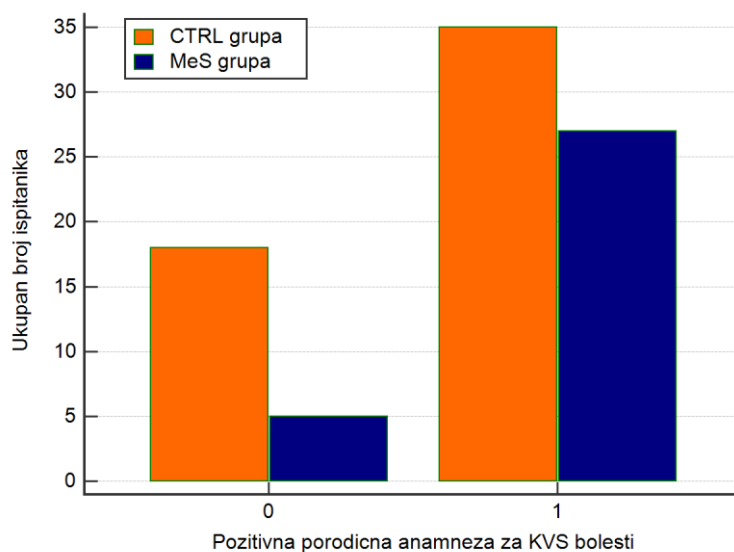


Od ukupno 101 ispitanika, pozitivna porodična anamneza je bila prisutna kod 30 (29,7%) ispitanika a negativna kod 71 (70,3%) ispitanika (Grafikon br. 25). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi (81,8%) 27 ispitanika je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za KVS bolesti, a u CTRL grupi 35 ispitanika (66,3%) (Grafikon br. 26) od broja ispitanika u grupi.

*Grafikon br. 25. Učestalost pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti u studijskoj populaciji*

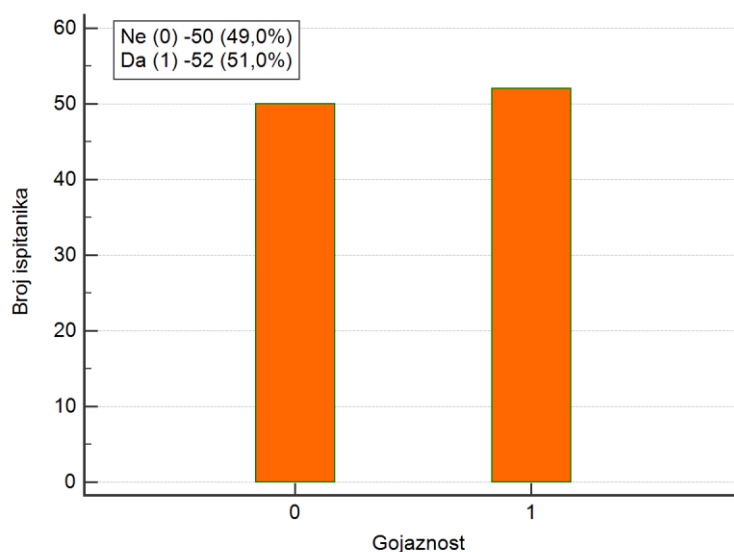


*Grafikon br. 26. Učestalost pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti u MeS i CTRL grupi*

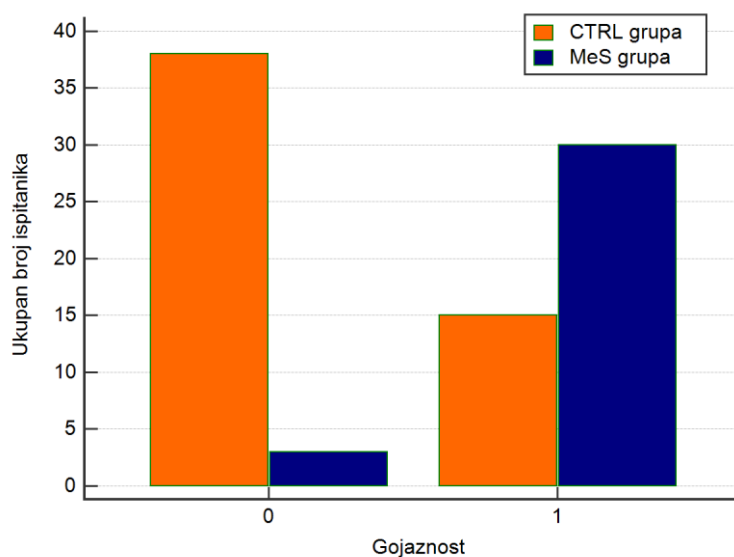


Od ukupno 102 ispitanika, gojaznost je bila prisutna kod 52 ispitanika (51,0%) (Grafikon br. 27). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi 30 (90,9%) ispitanika je bilo gojazno, a u CTRL grupi 15 ispitanika (28,3%) (Grafikon br. 28) od broja ispitanika u grupi. Ovakav rezultat dokazuje pozitivnu korelaciju gojaznosti i metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji.

Grafikon br. 27. Učestalost gojaznosti u studijskoj populaciji



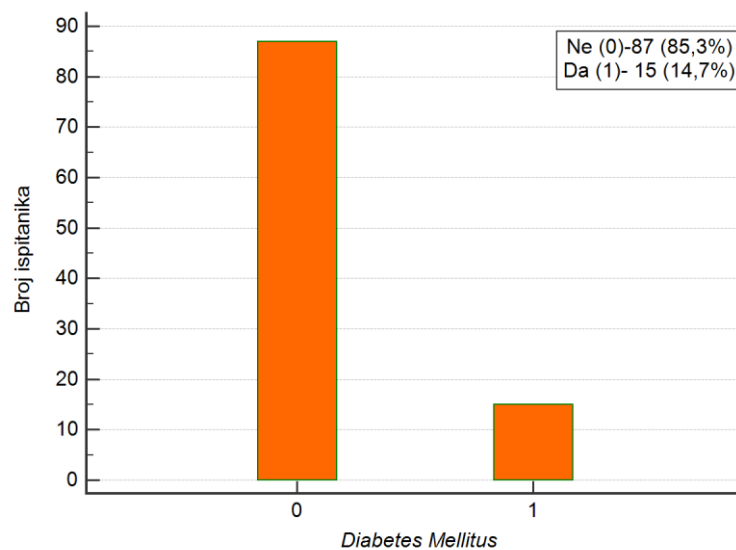
Grafikon br. 28. Učestalost gojaznosti u MeS i CTRL grupi



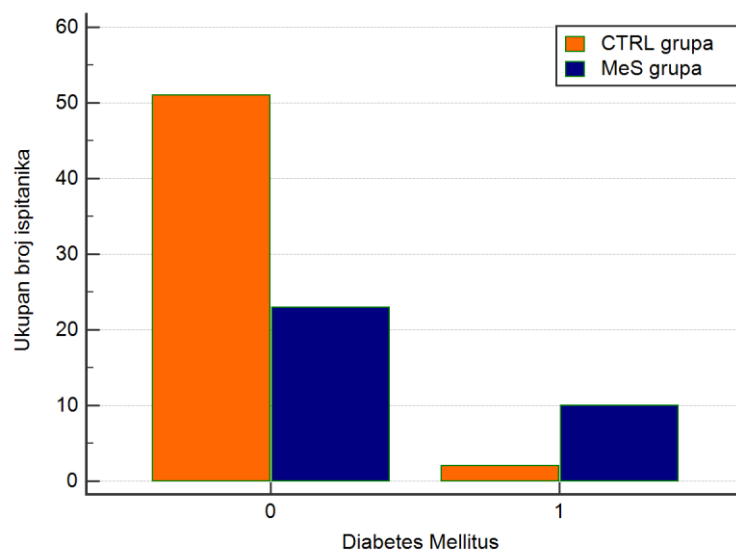
#### 4.5. Prevalencija ostalih kardio-metaboličkih faktora rizika ispitanika

Od ukupno 102 ispitanika, šećerna bolest je bila prisutna kod 15 ispitanika (14,7%) (Grafikon br. 29). Posmatrajući raspodelu šećerne bolesti u odnosu na grupu, u MeS grupi 10 (30,3%) ispitanika je imalo DM, a u CTRL grupi 2 ispitanika (3,77%) (Grafikon br. 28) od broja ispitanika u grupi.

Grafikon br. 29. Učestalost šećerne bolesti u studijskoj populaciji

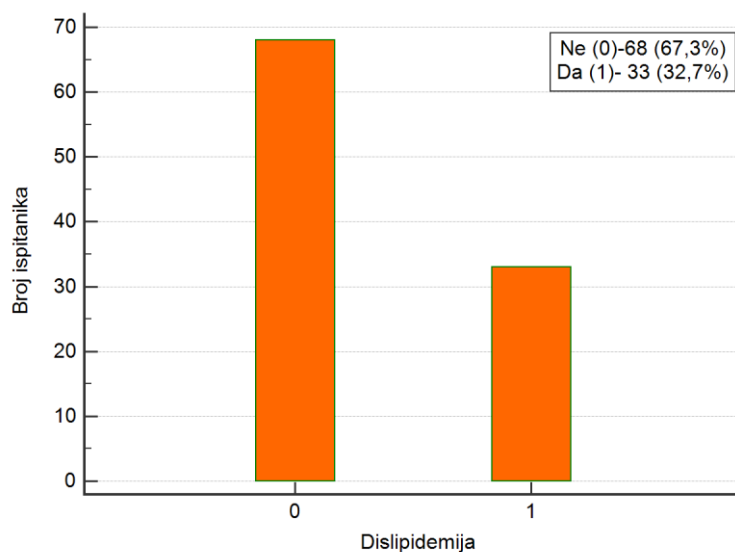


Grafikon br. 30. Učestalost šećerne bolesti u MeS i CTRL grupi

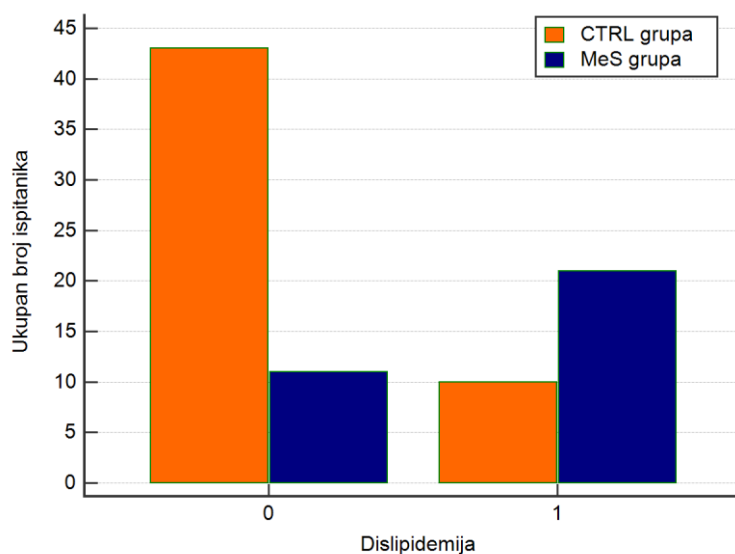


Od ukupno 101 ispitanika, dislipidemija je bila prisutna kod 33 ispitanika (32,7%) (Grafikon br. 31). Posmatrajući učestalost pojave dislipidemije u odnosu na grupu, u MeS grupi 21 (63,6%) ispitanika je imalo DM, a u CTRL grupi 10 ispitanika (18,9%) (Grafikon br. 28) od broja ispitanika u grupi.

Grafikon br. 31. Učestalost dislipidemija u studijskoj populaciji

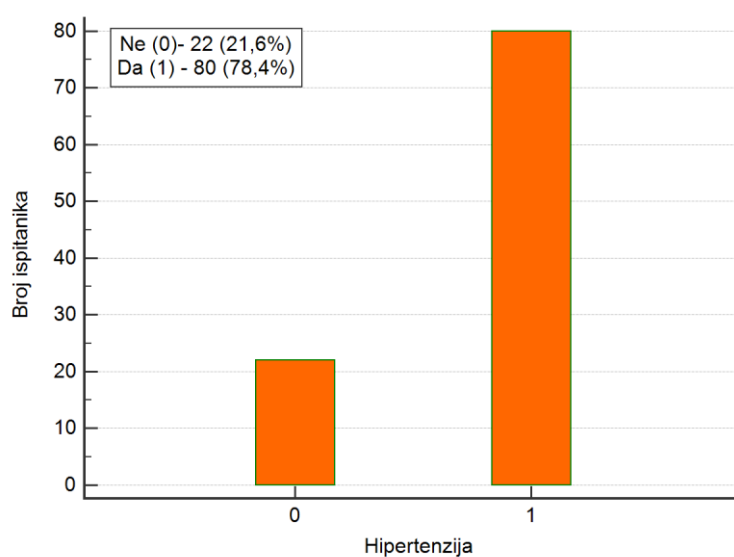


Grafikon br. 32. Učestalost dislipidemija u MeS i CTRL grupi

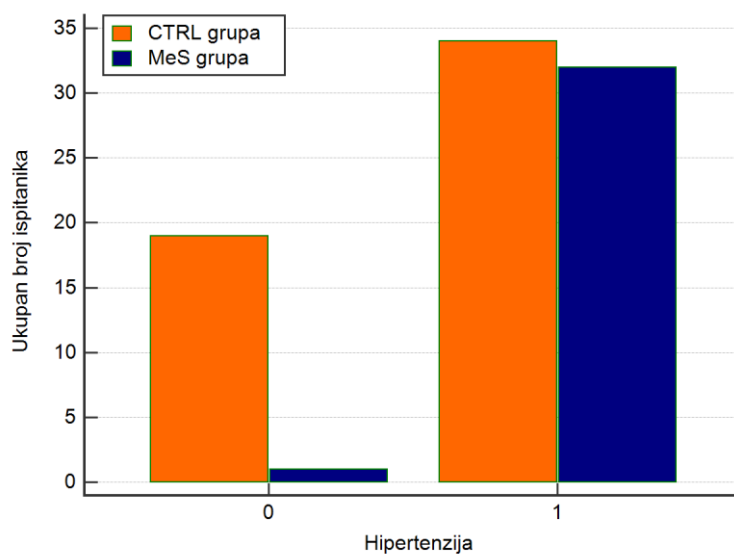


Od ukupno 102 ispitanika, hipertenzivna bolest je bila prisutna kod 80 ispitanika (78,4%) a kod 22 ispitanika (21,6%) nije bila prisutna hipertenzija (Grafikon br. 33). Posmatrajući učestalost pojave hipertenzije u odnosu na grupu, u MeS grupi 31 (93,9%) ispitanika je imalo HTA, a u CTRL grupi 34 ispitanika (64,2%) (Grafikon br. 34) od broja ispitanika u grupi.

Grafikon br. 33. Učestalost hipertenzije u studijskoj populaciji

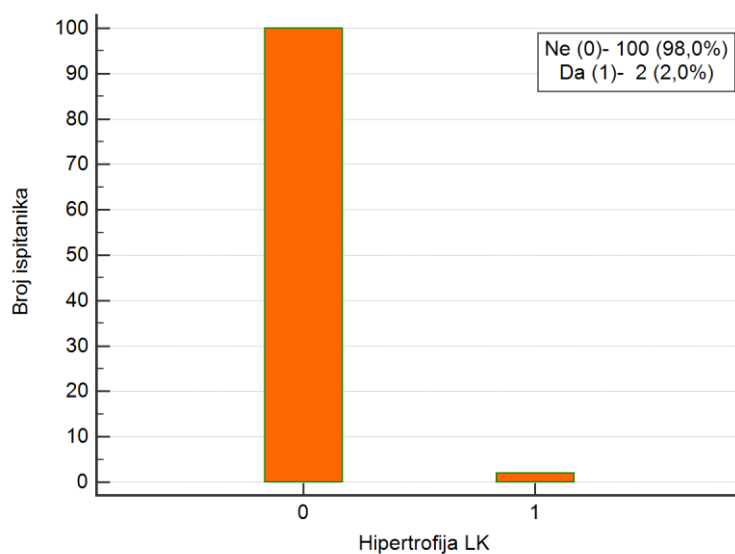


Grafikon br. 34. Učestalost HTA u MeS i CTRL grupi

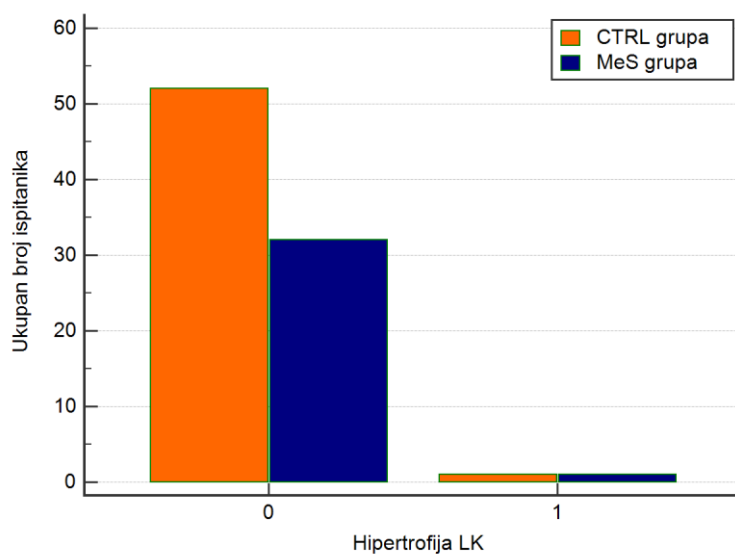


Od ukupno 102 ispitanika, hipertrofija leve komore srca je bila prisutna kod 2 ispitanika (2,0%) a kod 100 ispitanika (98,0%) nije bila prisutna (Grafikon br. 35). Posmatrajući učestalost pojave hipertrofije LK u odnosu na grupu, u MeS grupi 1 (3,03%) ispitanika je imalo hipertrofiju LK, ali i u CTRL grupi 1 ispitanik (5,03%) je imao ovo obeležje (Grafikon br. 36).

Grafikon br. 35. Učestalost hipertrofije LK u studijskoj populaciji

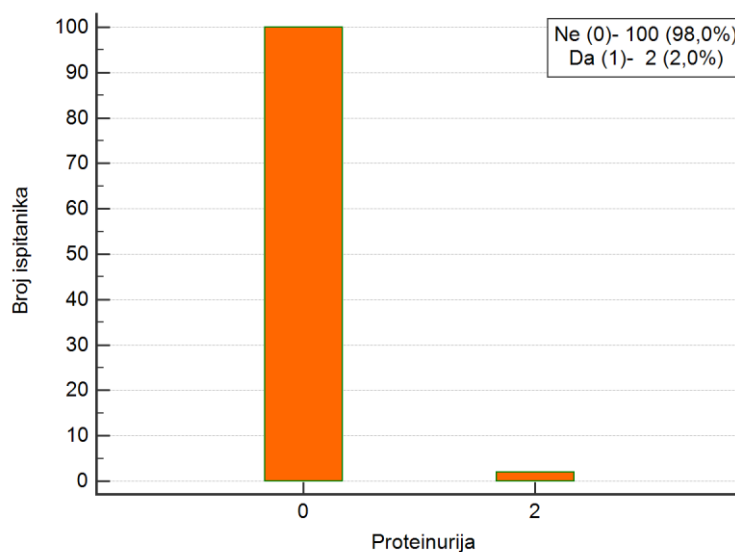


Grafikon br. 36. Učestalost hipertrofije LK u MeS i CTRL grupi

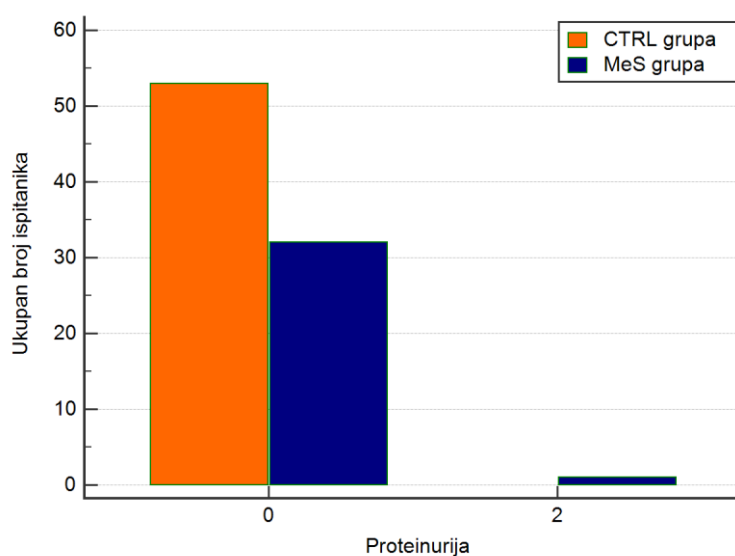


Od ukupno 102 ispitanika, proteinurija je bila prisutna kod 2 ispitanika (2,0%) a kod 100 ispitanika (98,0%) nije bila prisutna (Grafikon br. 37). Posmatrajući učestalost pojave proteinurije u odnosu na grupu, u MeS grupi 2 (6,06%) ispitanika je imalo proteinuriju (Grafikon br. 38).

Grafikon br. 37. Učestalost proteinurije u studijskoj populaciji



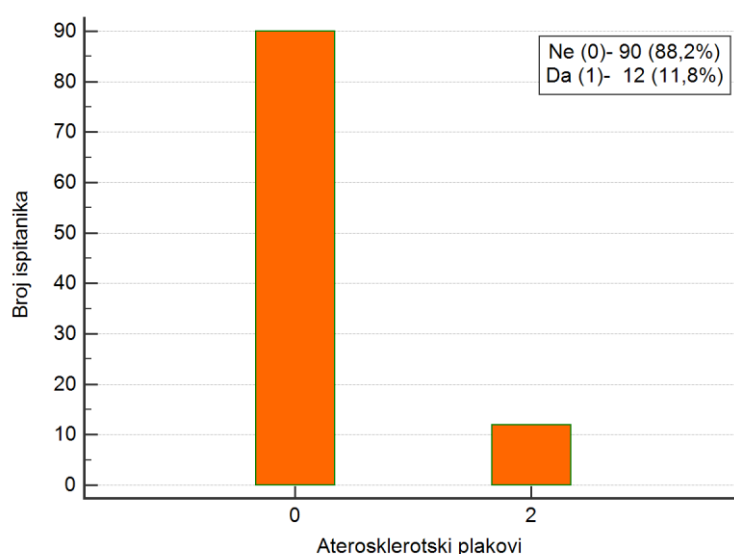
Grafikon br. 38. Učestalost proteinurije u MeS i CTRL grupi



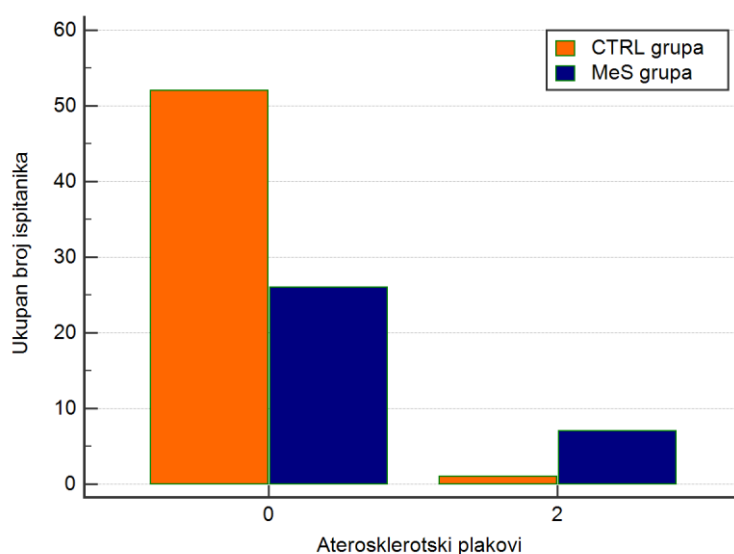


Od ukupno 102 ispitanika, aterosklerotski plakovi su bili prisutni kod 12 ispitanika (11,8%) a kod 90 ispitanika (88,2%) nisu prisutni (Grafikon br. 39). Posmatrajući učestalost prisutnih aterosklerotskih plakova u odnosu na grupu, u MeS grupi 9 (24,2%) ispitanika je imalo aterosklerotske plakove a u kontrolnoj grupi 3 ispitanika (5,7%) (Grafikon br. 40).

Grafikon br. 39. Učestalost aterosklerotskih plakova u studijskoj populaciji

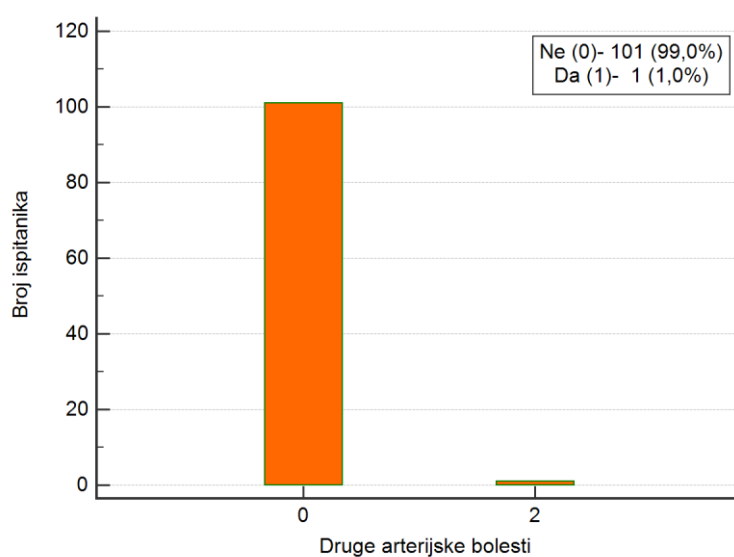


Grafikon br. 40. Učestalost aterosklerotskih plakova u MeS i CTRL grupi

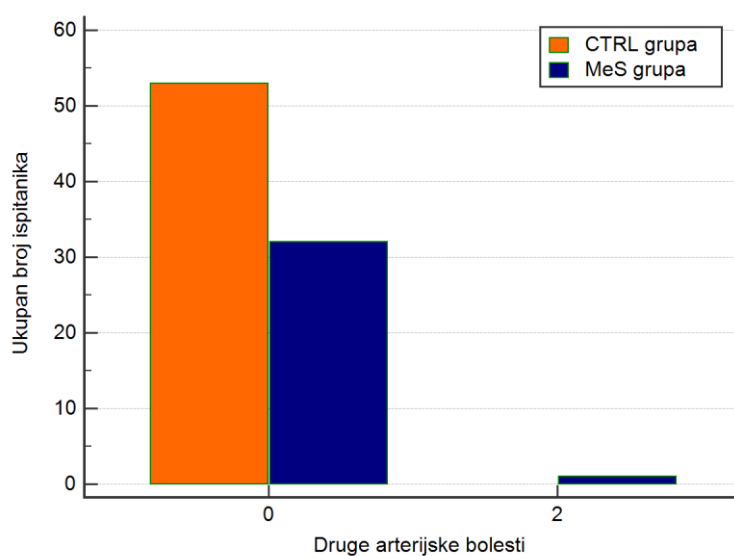


Na kraju, od ukupno 102 ispitanika, druge arterijske bolesti su bile prisutne kod 1 ispitanika (1,0%), a kod 101 ispitanika (99,0%) nisu bile prisutne (Grafikon br. 41). Posmatrajući učestalost prisutnih aterosklerotskih plakova u odnosu na grupu, samo je u MeS grupi 1 (3,03%) ispitanik imao druge arterijske bolesti dok ih u kontrolnoj grupi nije bilo (Grafikon br. 42).

Grafikon br. 41. Učestalost drugih arterijskih bolesti u studijskoj populaciji



Grafikon br. 42. Učestalost drugih arterijskih bolesti u MeS i CTRL grupi



#### 4.6. Kliničke karakteristike ispitanika

U ovom delu rezultata, prikazani su podaci koji opisuju kliničko stanje ispitanika u CTRL i MeS grupi sumarno. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost $\pm$ SEM, sa izračunatom značajnošću, poređenjem istog parametra u prvoj i drugoj tački merenja Studentovim T-testom.

Na Grafikonu br. 43 prikazane su srednje vrednosti telesne težine ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 3).

Grafikon br. 43. Telesna težina ispitanika

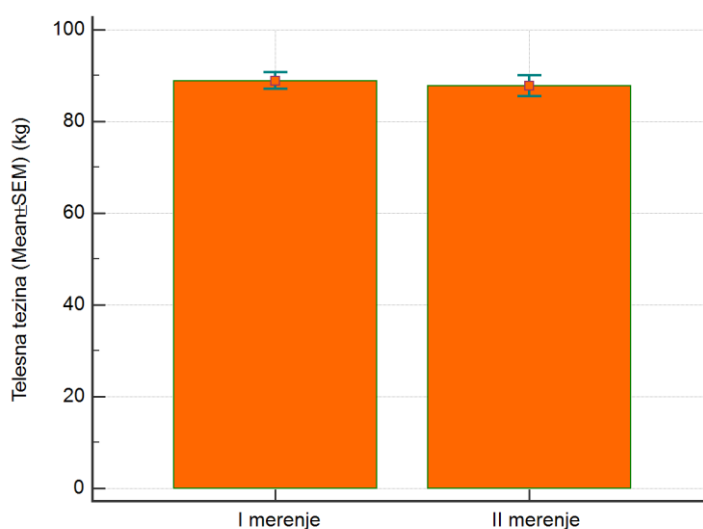


Tabela 3. Telesna težina ispitanika

Telesna težina (kg)	Prvo merenje TT	Drugo merenje TT
Sample size	58	58
Arithmetic mean	87,7586	86,4707
95% CI for the mean	83,0697 to 92,4475	81,1262 to 91,8152
Variance	318,0109	413,1481
Standard deviation	17,8329	20,3260
Standard error of the mean	2,3416	2,6689
Mean difference		-1,2879
Standard deviation of mean difference		11,2743
Standard error of mean difference		1,4804
95% CI		-4,2524 to 1,6765
Test statistic t		-0,870
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		$p=0,3880$

Na Grafikonu br. 44 prikazane su srednje vrednosti indeksa telesne težine ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 4).

Grafikon br. 44. Indeks telesne mase (BMI) ispitanika

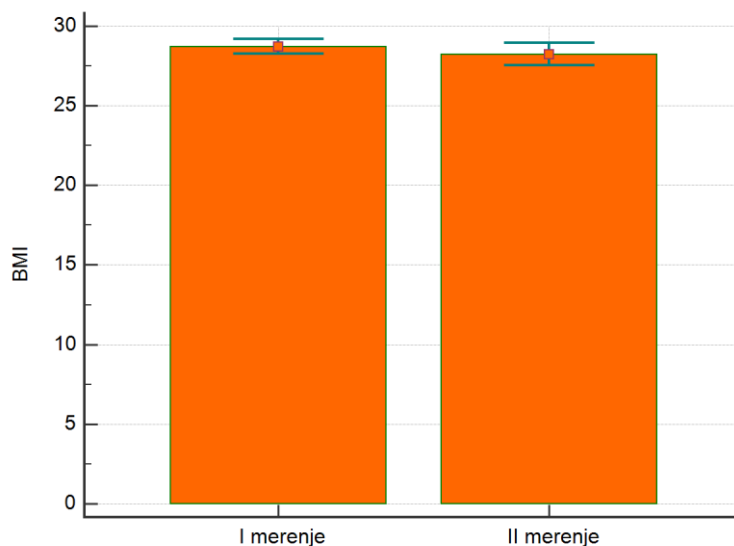


Tabela 4. BMI ispitanika

BMI	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	28,6956	28,2375
95% CI for the mean	27,5378 to 29,8535	26,8254 to 29,6495
Variance	19,3915	28,8388
Standard deviation	4,4036	5,3702
Standard error of the mean	0,5782	0,7051
Mean difference		-0,4582
Standard deviation of mean difference		4,1628
Standard error of mean difference		0,5466
95% CI		-1,5527 to 0,6364
Test statistic t		-0,838
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		$p=0,4054$

Na Grafikonu br. 45 prikazane su srednje vrednosti obima struka ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 5).

Grafikon br. 45. Obim struka ispitanika

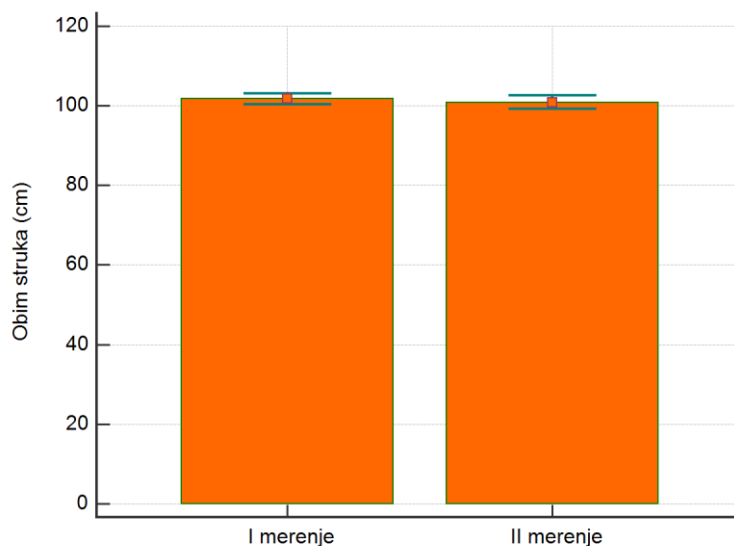


Tabela 5. Obim struka ispitanika

Obim struka (cm)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	100,7931	100,8966
95% CI for the mean	97,2147 to 104,3715	97,6004 to 104,1927
Variance	185,2196	157,1470
Standard deviation	13,6095	12,5358
Standard error of the mean	1,7870	1,6460
Mean difference		0,1034
Standard deviation of mean difference		6,3098
Standard error of mean difference		0,8285
95% CI		-1,5556 to 1,7625
Test statistic t		0,125
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		$p = 0,9011$

Na Grafikonu br. 46 prikazane su srednje vrednosti sistolnog pritiska ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 6).

Grafikon br. 46. Sistolni pritisak ispitanika

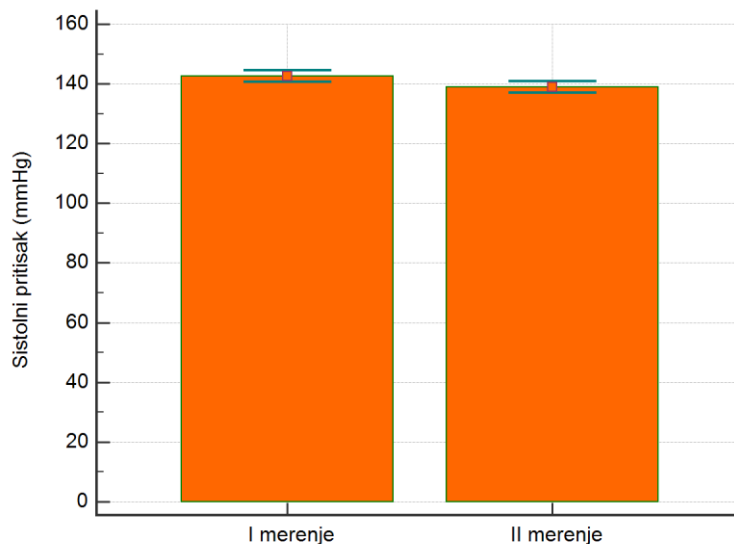


Tabela 6. Sistolni pritisak ispitanika

Sistolni pritisak (mmHg)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	57	57
Arithmetic mean	140,6842	138,9649
95% CI for the mean	135,7657 to 145,6027	134,9660 to 142,9638
Variance	343,6128	227,1416
Standard deviation	18,5368	15,0712
Standard error of the mean	2,4553	1,9962
Mean difference		-1,7193
Standard deviation of mean difference		21,0304
Standard error of mean difference		2,7855
95% CI		-7,2994 to 3,8608
Test statistic t		-0,617
Degrees of Freedom (DF)		56
Two-tailed probability		P = 0,5396

Na Grafikonu br. 47 prikazane su srednje vrednosti dijastolnog pritiska ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da je bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar ( $p=0,004$ ) (Tabela 7).

Grafikon br. 47. Dijastolni pritisak ispitanika

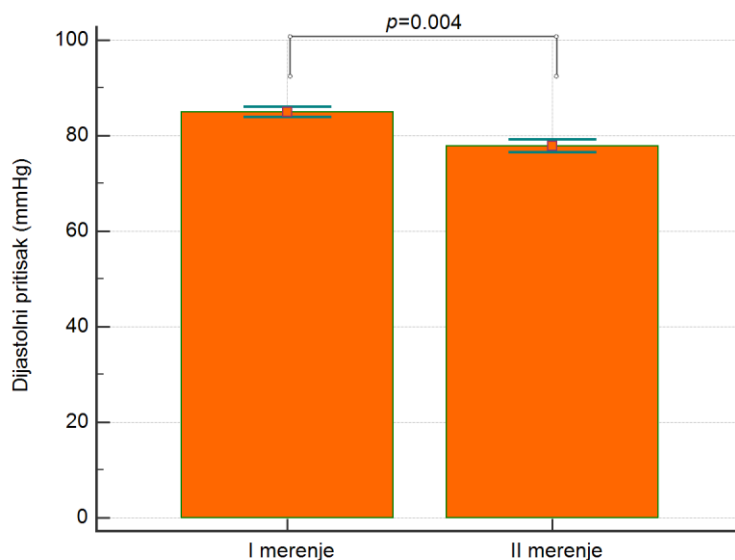


Tabela 7. Dijastolni pritisak ispitanika

Dijastolni pritisak (mmHg)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	57	57
Arithmetic mean	83,3509	77,8596
95% CI for the mean	80,6921 to 86,0097	75,2544 to 80,4649
Variance	100,4104	96,4085
Standard deviation	10,0205	9,8188
Standard error of the mean	1,3272	1,3005
Mean difference		-5,4912
Standard deviation of mean difference		13,8256
Standard error of mean difference		1,8312
95% CI		-9,1597 to -1,8228
Test statistic t		-2,999
Degrees of Freedom (DF)		56
Two-tailed probability		$p= 0,0040^*$

Na Grafikonu br. 48 prikazane su srednje vrednosti frekvence srca ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 8).

Grafikon br. 48. Frekvencija srca ispitanika

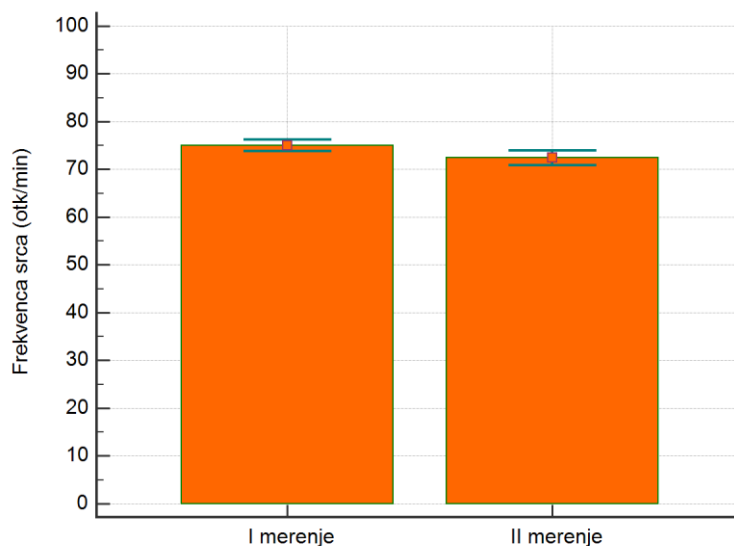


Tabela 8. Frekvencija srca ispitanika

Frekvencija srca (otk/min)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	72,3966	72,4483
95% CI for the mean	69,3089 to 75,4842	69,3445 to 75,5520
Variance	137,8926	139,3394
Standard deviation	11,7428	11,8042
Standard error of the mean	1,5419	1,5500
Mean difference		0,05172
Standard deviation of mean difference		11,7554
Standard error of mean difference		1,5436
95% CI		-3,0392 to 3,1427
Test statistic t		0,0335
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		P = 0,9734



#### 4.7. Indeksi vaskularne funkcije ispitanika

Na Grafikonu br. 49 prikazane su srednje vrednosti CAVI-L ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 9).

Grafikon br. 49. CAVI-L ispitanika

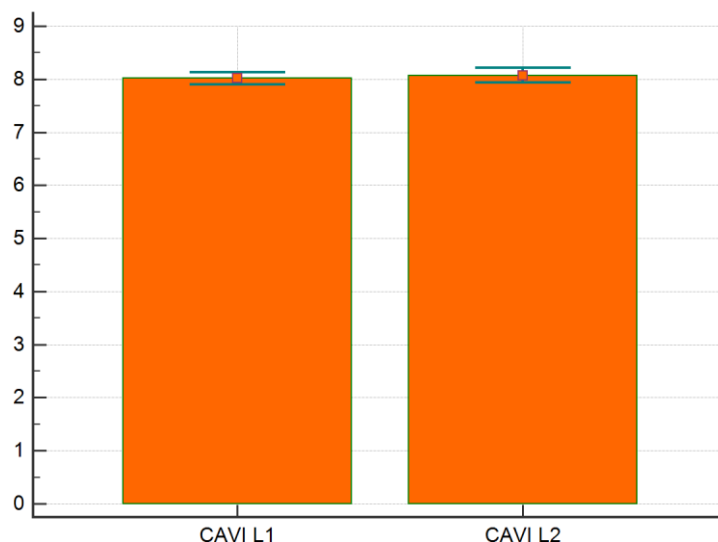
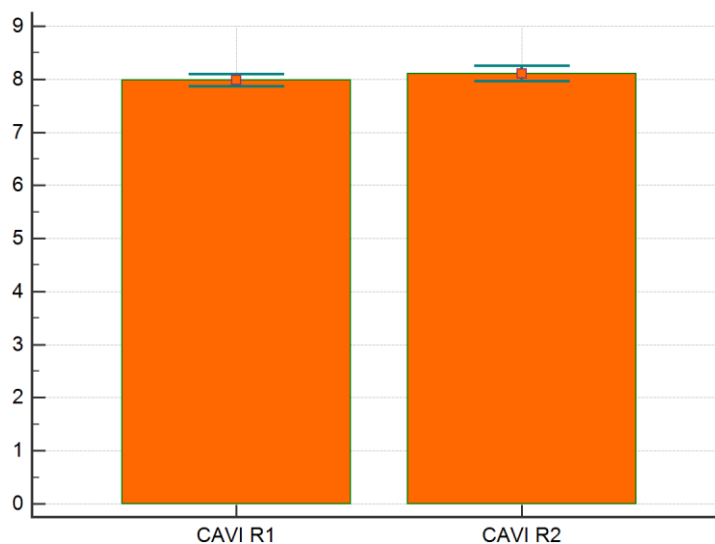


Tabela 9. CAVI-L ispitanika

CAVI-L	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	8,1483	8,0741
95% CI for the mean	7,8390 to 8,4575	7,7896 to 8,3587
Variance	1,3832	1,1711
Standard deviation	1,1761	1,0822
Standard error of the mean	0,1544	0,1421
Mean difference		-0,07414
Standard deviation of mean difference		0,8945
Standard error of mean difference		0,1175
95% CI		-0,3093 to 0,1611
Test statistic t		-0,631
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		p = 0,5304

Na Grafikonu br. 50 prikazane su srednje vrednosti CAVI-R ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 10).

*Grafikon br. 50. CAVI-R ispitanika*

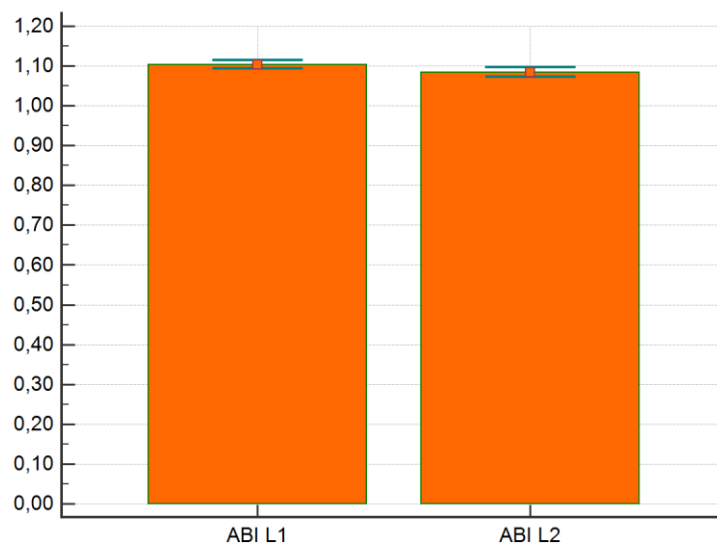


*Tabela 10. CAVI-R ispitanika*

CAVI-R	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	8,0414	8,1017
95% CI for the mean	7,7389 to 8,3439	7,8128 to 8,3907
Variance	1,3235	1,2075
Standard deviation	1,1504	1,0989
Standard error of the mean	0,1511	0,1443
Mean difference		0,06034
Standard deviation of mean difference		0,9708
Standard error of mean difference		0,1275
95% CI		-0,1949 to 0,3156
Test statistic t		0,473
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		p = 0,6377

Na Grafikonu br. 51 prikazane su srednje vrednosti ABI-L ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 11).

*Grafikon br. 51. ABI-L ispitanika*

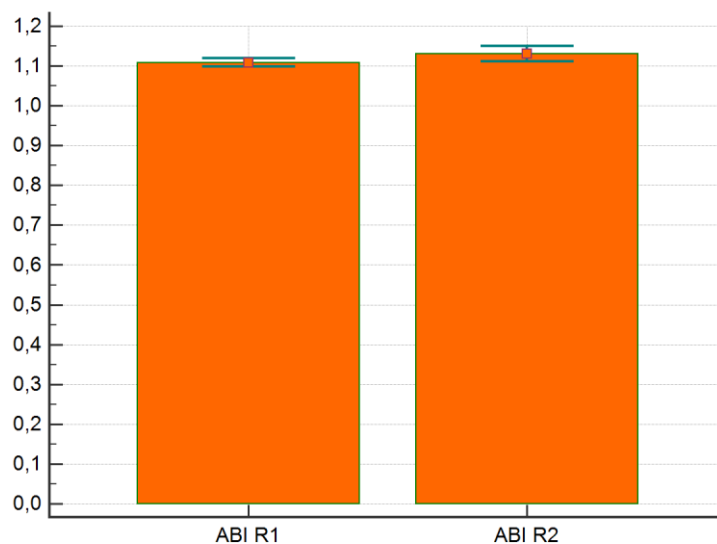


*Tabela 11. ABI-L ispitanika*

ABI-L	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	1,1083	1,0847
95% CI for the mean	1,0763 to 1,1402	1,0615 to 1,1078
Variance	0,01477	0,007762
Standard deviation	0,1215	0,08810
Standard error of the mean	0,01596	0,01157
Mean difference		-0,02362
Standard deviation of mean difference		0,1282
Standard error of mean difference		0,01683
95% CI		-0,05733 to 0,01009
Test statistic t		-1,403
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		p = 0,1660

Na Grafikonu br. 52 prikazane su srednje vrednosti ABI-R ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 12).

*Grafikon br. 52. ABI-R ispitanika*

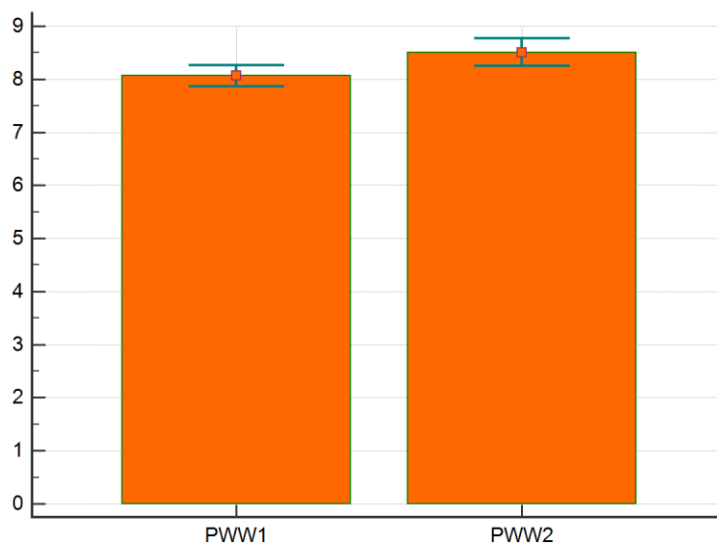


*Tabela 12. ABI-R ispitanika*

ABI-R	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	1,0993	1,1303
95% CI for the mean	1,0721 to 1,1266	1,0925 to 1,1682
Variance	0,01074	0,02076
Standard deviation	0,1036	0,1441
Standard error of the mean	0,01361	0,01892
Mean difference		0,03103
Standard deviation of mean difference		0,1392
Standard error of mean difference		0,01827
95% CI		-0,005554 to 0,06762
Test statistic t		1,698
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		p = 0,0949

Na Grafikonu br. 53 prikazane su srednje vrednosti PWW ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 13).

*Grafikon br. 53. PWW ispitanika*



*Tabela 13. PWW ispitanika*

PWW	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	58	58
Arithmetic mean	8,2172	8,5086
95% CI for the mean	7,7345 to 8,7000	7,9829 to 9,0344
Variance	3,3713	3,9983
Standard deviation	1,8361	1,9996
Standard error of the mean	0,2411	0,2626
Mean difference		0,2914
Standard deviation of mean difference		1,5048
Standard error of mean difference		0,1976
95% CI		-0,1043 to 0,6870
Test statistic t		1,475
Degrees of Freedom (DF)		57
Two-tailed probability		p = 0,1458

#### 4.8. Biohemijski parametri ispitanika

Na Grafikonu br. 54 prikazane su srednje vrednosti glikemije ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 14).

Grafikon br. 54. Glikemija ispitanika

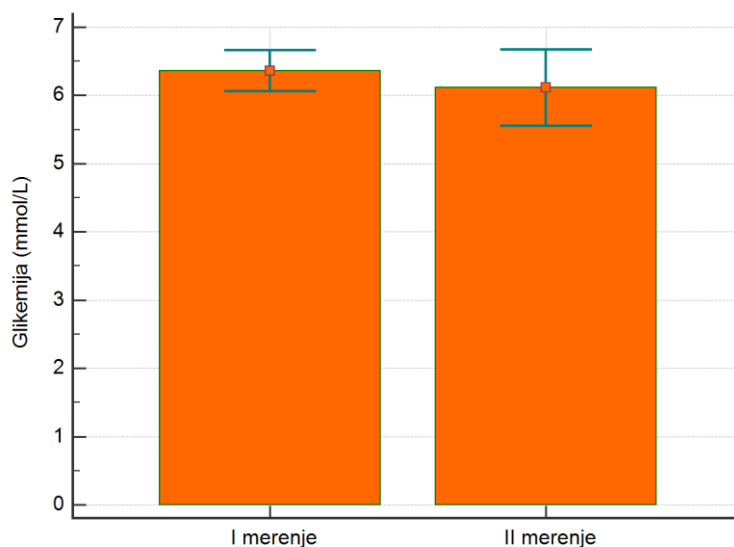
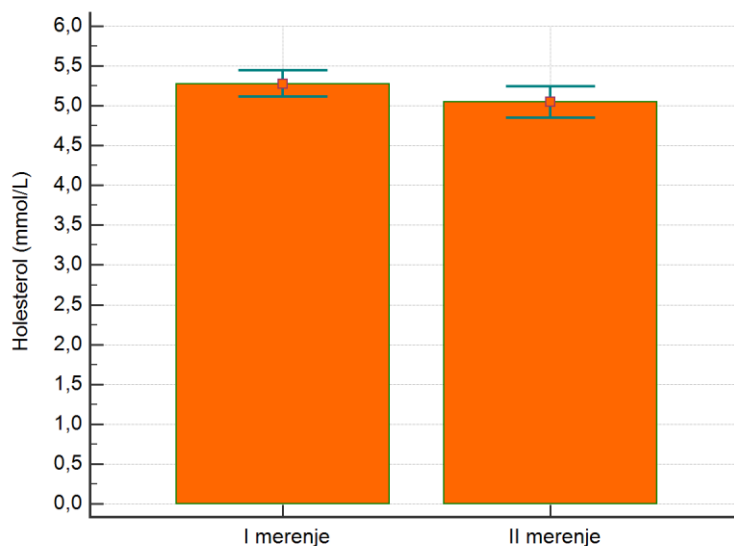


Tabela 14. Glikemija ispitanika

Glikemija (mmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	10	10
Arithmetic mean	6,4810	6,6900
95% CI for the mean	3,8438 to 9,1182	3,9433 to 9,4367
Variance	13,5905	14,7432
Standard deviation	3,6865	3,8397
Standard error of the mean	1,1658	1,2142
Mean difference		0,2090
Standard deviation of mean difference		0,7640
Standard error of mean difference		0,2416
95% CI		-0,3376 to 0,7556
Test statistic t		0,865
Degrees of Freedom (DF)		9
Two-tailed probability		p = 0,4095

Na Grafikonu br. 55 prikazane su srednje vrednosti holesterola ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 15).

*Grafikon br. 55. Holesterol ispitanika*

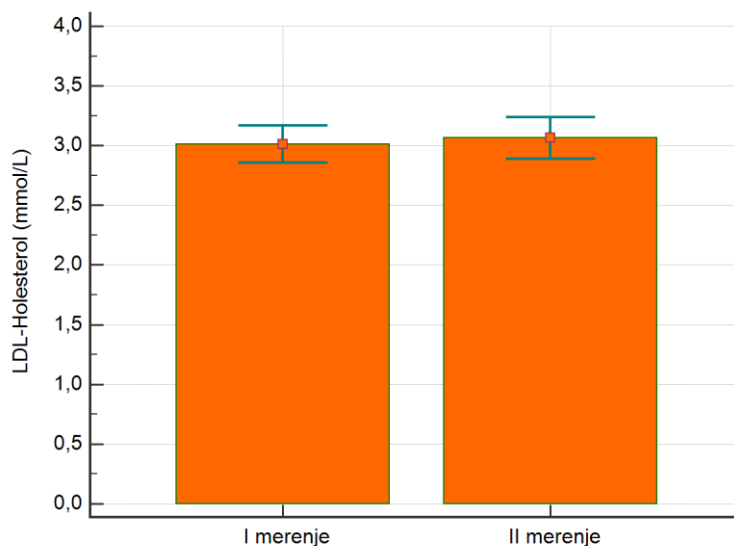


*Tabela 15. Holesterol ispitanika*

Holesterol (mmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	11	11
Arithmetic mean	5,3491	4,7536
95% CI for the mean	4,5440 to 6,1542	3,9589 to 5,5484
Variance	1,4362	1,3994
Standard deviation	1,1984	1,1830
Standard error of the mean	0,3613	0,3567
Mean difference		-0,5955
Standard deviation of mean difference		1,0747
Standard error of mean difference		0,3240
95% CI		-1,3174 to 0,1265
Test statistic t		-1,838
Degrees of Freedom (DF)		10
Two-tailed probability		P = 0,0960

Na Grafikonu br. 56 prikazane su srednje vrednosti LDL-holesterola ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 16).

*Grafikon br. 56. LDL-Holesterol ispitanika*



*Tabela 16. LDL-Holesterol ispitanika*

LDL-Holesterol (mmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	9	9
Arithmetic mean	3,0578	2,5956
95% CI for the mean	2,3206 to 3,7950	1,8990 to 3,2921
Variance	0,9198	0,8211
Standard deviation	0,9590	0,9062
Standard error of the mean	0,3197	0,3021
Mean difference		-0,4622
Standard deviation of mean difference		0,9424
Standard error of mean difference		0,3141
95% CI		-1,1866 to 0,2622
Test statistic t		-1,471
Degrees of Freedom (DF)		8
Two-tailed probability		P = 0,1794



Na Grafikonu br. 57 prikazane su srednje vrednosti HDL-holesterola ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 17).

Grafikon br. 57. HDL-Holesterol ispitanika

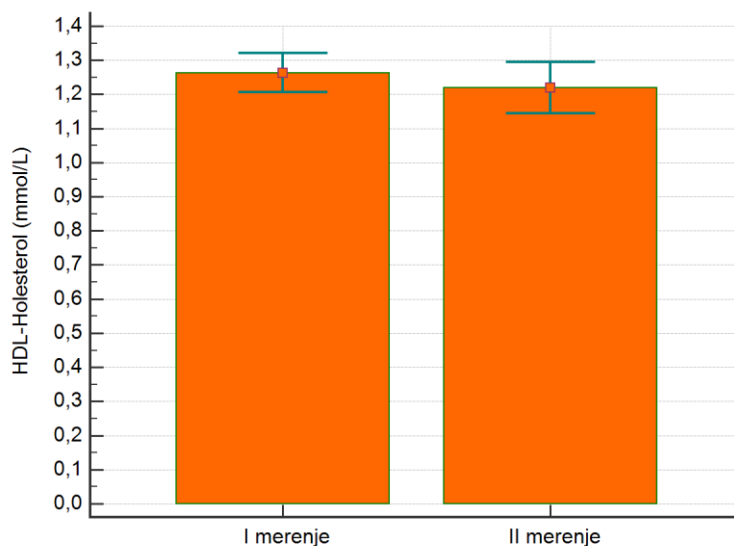


Tabela 17. HDL-Holesterol ispitanika

HDL-Holesterol (mmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	9	9
Arithmetic mean	1,2789	1,2289
95% CI for the mean	1,0344 to 1,5234	0,8904 to 1,5674
Variance	0,1012	0,1939
Standard deviation	0,3181	0,4404
Standard error of the mean	0,1060	0,1468
Mean difference		-0,05000
Standard deviation of mean difference		0,2167
Standard error of mean difference		0,07225
95% CI		-0,2166 to 0,1166
Test statistic t		-0,692
Degrees of Freedom (DF)		8
Two-tailed probability		P = 0,5085

Na Grafikonu br. 58 prikazane su srednje vrednosti triglicerida ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 18).

Grafikon br. 58. Trigliceridi ispitanika

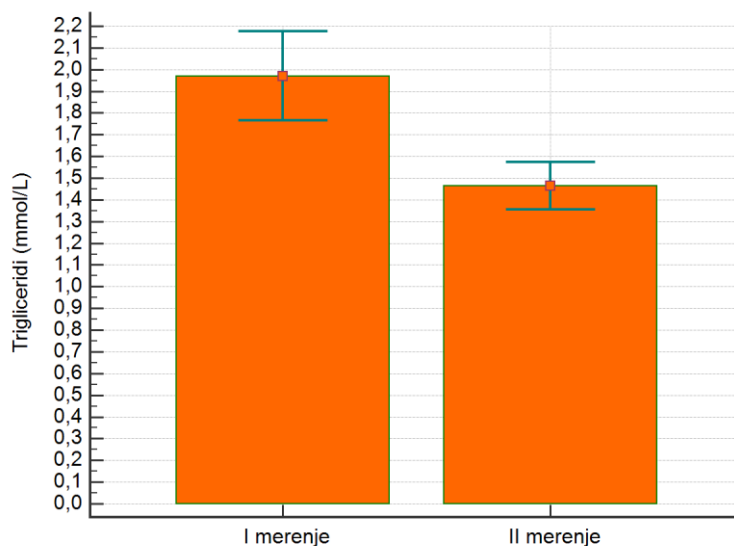


Tabela 18. Trigliceridi ispitanika

Trigliceridi (mmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	10	10
Arithmetic mean	1,6760	1,5250
95% CI for the mean	1,1475 to 2,2045	1,1312 to 1,9188
Variance	0,5457	0,3030
Standard deviation	0,7387	0,5504
Standard error of the mean	0,2336	0,1741
Mean difference		-0,1510
Standard deviation of mean difference		0,6281
Standard error of mean difference		0,1986
95% CI		-0,6003 to 0,2983
Test statistic t		-0,760
Degrees of Freedom (DF)		9
Two-tailed probability		P = 0,4666

Na Grafikonu br. 59 prikazane su srednje vrednosti kreatinina ispitanika u prvom i drugom merenju. Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ova dva merenja vezano za ovaj parametar (Tabela 19).

Grafikon br. 59. Kreatinin ispitanika

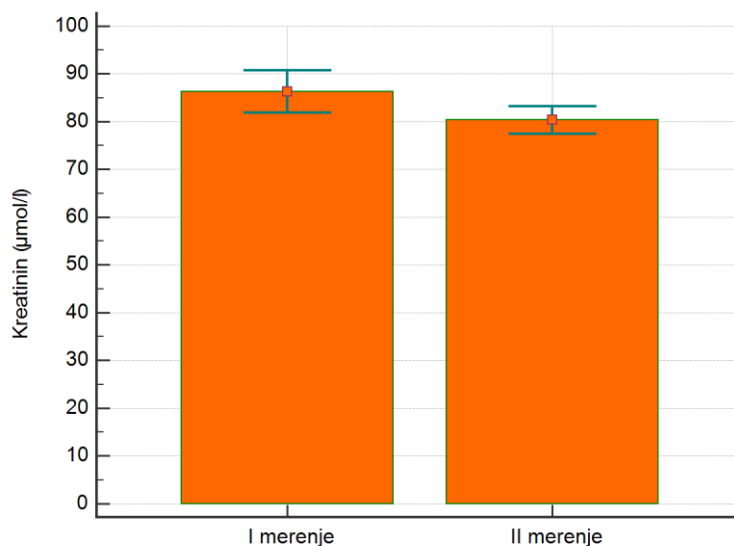


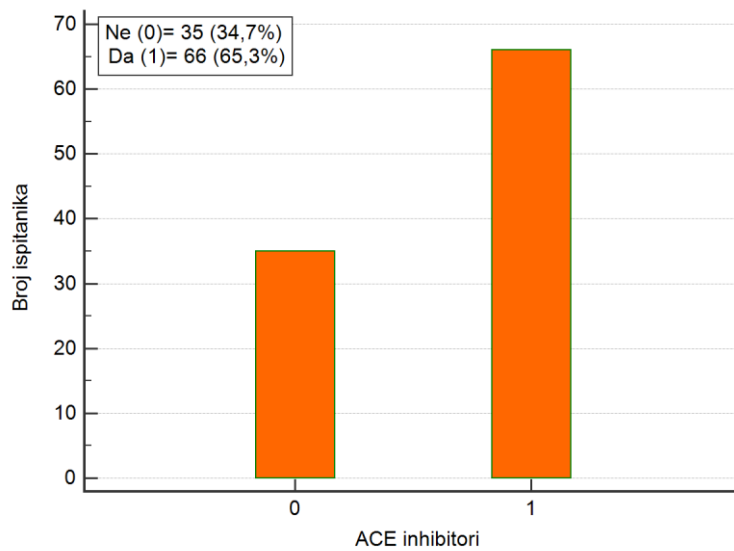
Tabela 19. Kreatinin ispitanika

Kreatinin (µmol/L)	Prvo merenje	Drugo merenje
Sample size	9	9
Arithmetic mean	82,1111	82,7778
95% CI for the mean	70,3814 to 93,8408	73,4204 to 92,1352
Variance	232,8611	148,1944
Standard deviation	15,2598	12,1735
Standard error of the mean	5,0866	4,0578
Mean difference		0,6667
Standard deviation of mean difference		14,1421
Standard error of mean difference		4,7140
95% CI		-10,2039 to 11,5373
Test statistic t		0,141
Degrees of Freedom (DF)		8
Two-tailed probability		P = 0,8910

#### 4.9. Medikamentozna anamneza ispitanika

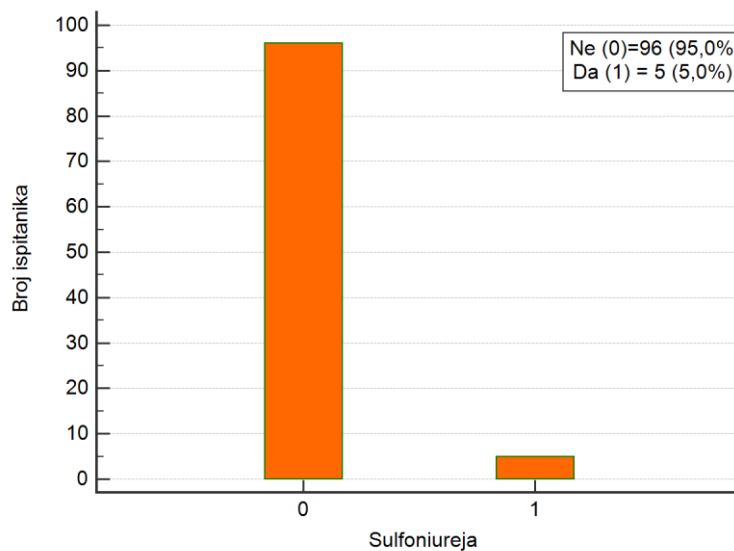
Na Grafikonu br. 60 prikazana je učestalost upotrebe ACE-inhibitora u studijskoj populaciji. ACE-inhibitore je upotrebljavalo 66 (65,3%) od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 60).

*Grafikon br. 60. Prevalencija upotrebe ACE-inhibitora*



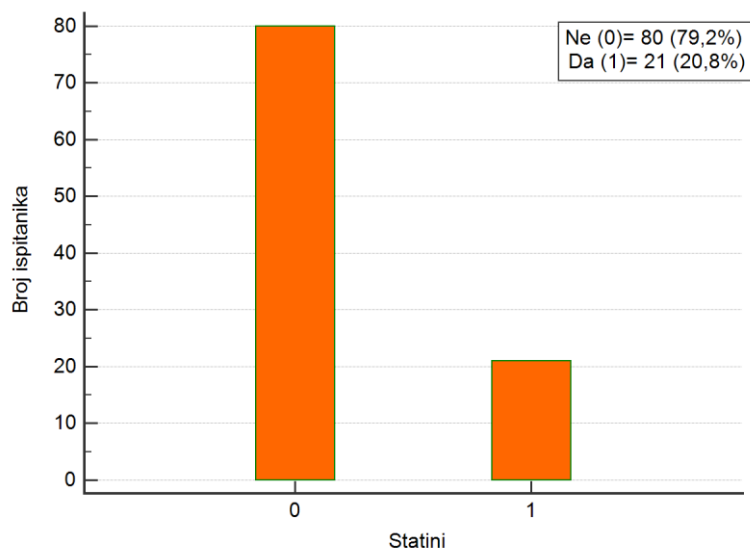
Na Grafikonu br. 61 prikazana je učestalost upotrebe derivate sulfoniureja u studijskoj populaciji. Lekove iz grupe sulfoniureja je upotrebljavalo 5 (5,0%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 61).

*Grafikon br. 61. Prevalencija upotrebe lekova iz grupe sulfoniureja*



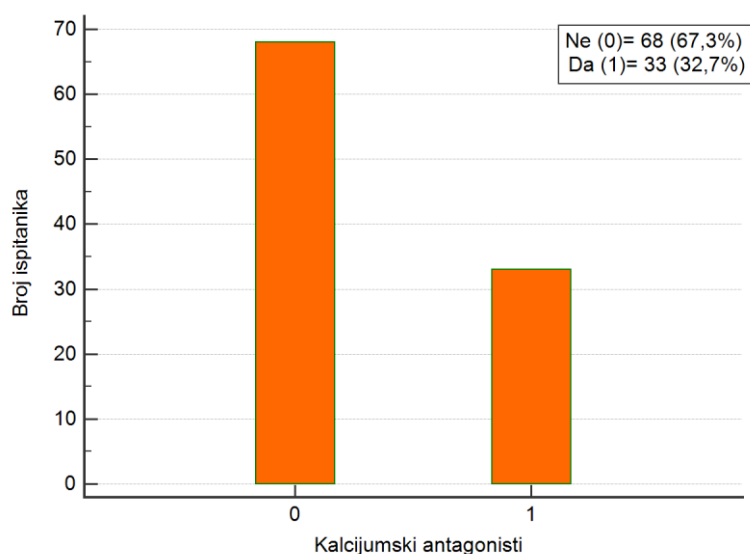
Na Grafikonu br. 62 prikazana je učestalost upotrebe statina u studijskoj populaciji. Lekove iz grupe statina je upotrebljavao 21 (20,8%) ispitanik od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 62).

*Grafikon br. 62. Prevalencija upotrebe lekova iz grupe statina*



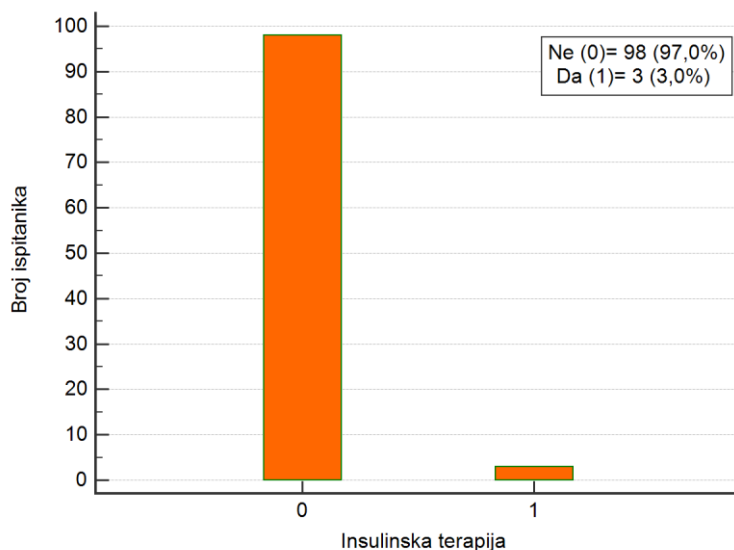
Na Grafikonu br. 63 prikazana je učestalost upotrebe kalcijumskih antagonista u studijskoj populaciji. Lekove iz ove grupe je upotrebljavalo 33 (32,7%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 63).

*Grafikon br. 63. Prevalencija upotrebe lekova iz grupe kalcijumskih antagonista*



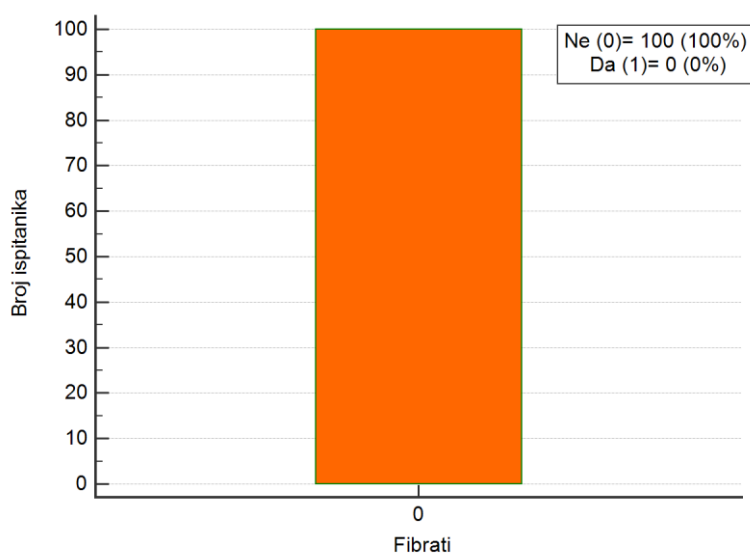
Na Grafikonu br. 64 prikazana je učestalost upotrebe insulinske terapije u studijskoj populaciji. Insulinsku terapiju je upotrebljavalo 3 (3,0%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 64).

*Grafikon br. 64. Prevalencija upotrebe insulinske terapije*



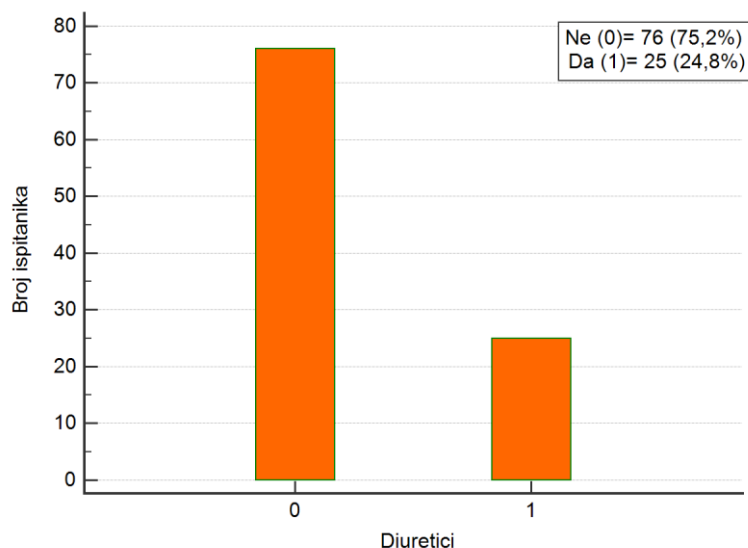
Na Grafikonu br. 65 prikazana je učestalost upotrebe fibrata u studijskoj populaciji. Lekove iz pve grupe nije upotrebljavao nijedan ispitanik (0,0%) (Grafikon br. 65).

*Grafikon br. 65. Prevalencija upotrebe fibrata*



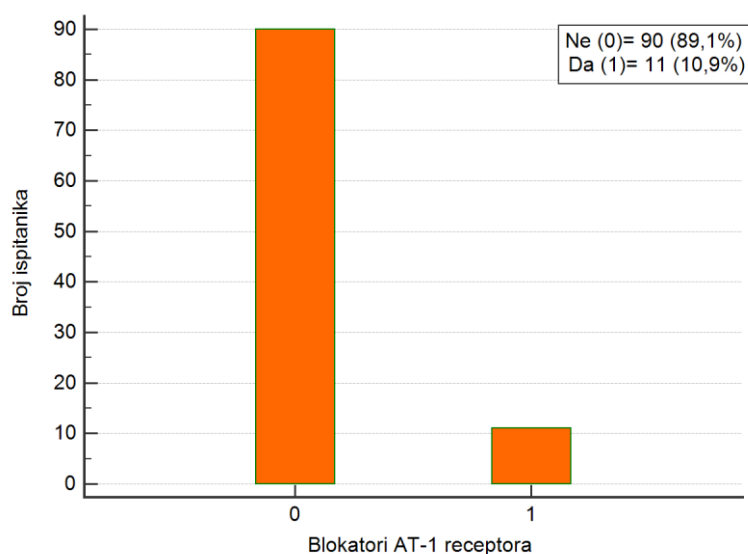
Na Grafikonu br. 66 prikazana je učestalost upotrebe diuretika u studijskoj populaciji. Diuretsku terapiju je upotrebljavalo 25 (24,8%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 66).

*Grafikon br. 66. Prevalencija upotrebe diuretske terapije*



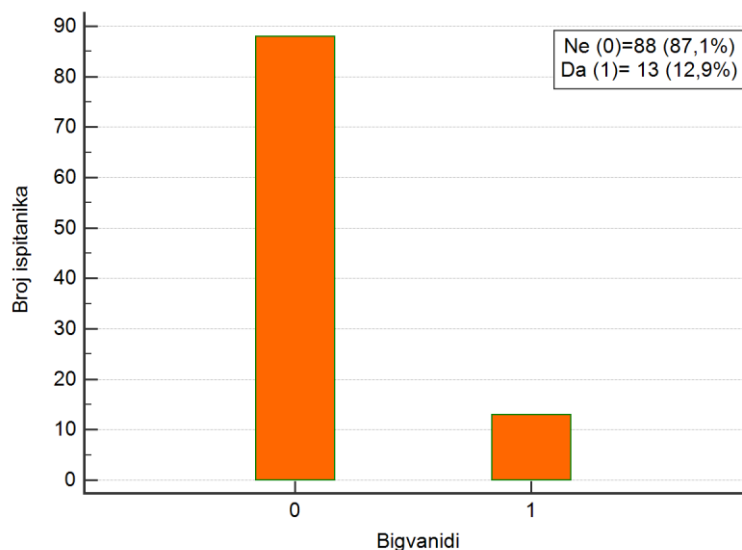
Na Grafikonu br. 67 prikazana je učestalost upotrebe blokatora AT-1 receptora u studijskoj populaciji. Lekove iz ove grupe je upotrebljavalo 11 (10,9%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 67).

*Grafikon br. 67. Prevalencija upotrebe AT1 blokatora*



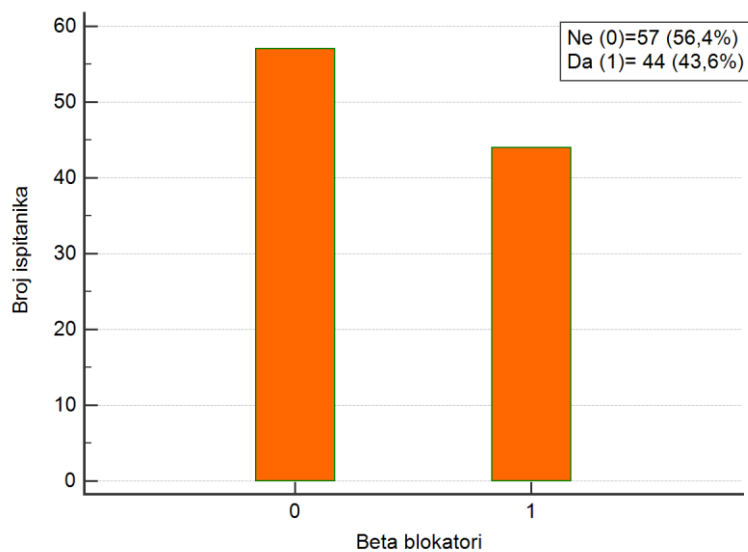
Na Grafikonu br. 68 prikazana je učestalost upotrebe bigvanida u studijskoj populaciji. Lekove iz ove grupe je upotrebljavalo 13 (12,9%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 68).

*Grafikon br. 68. Prevalencija upotrebe bigvanida*



Na Grafikonu br. 69 prikazana je učestalost upotrebe beta blokatora u studijskoj populaciji. Lekove iz ove grupe je upotrebljavalo čak 44 (43,6%) ispitanika od ukupnog broja ispitanika (Grafikon br. 69).

*Grafikon br. 69. Prevalencija upotrebe beta blokatora*





#### 4.10. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWW) i biohemijskih markera ispitanika (prvo merenje)

U Tabeli 20 je prikazana međusobna linearna povezanost testiranih varijabli. Zaključeno je da su ABI-L i ABI-R u niskoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima kreatinina u istom momentu merenja, kao i da je PWW parametar u negativnoj umerenoj korelaciji sa koncentracijom kreatinina u serumu (Tabela 20).

*Tabela 20. Korelacija markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWW) i biohemijskih markera (Gly, HDL, Hol, Kreat, LDL i Tgl) ispitanika (prvo merenje). Rezultati su tabeli prikazani kao koeficijent korelacije (r) sa pripadajućom statističkom značajnošću (p) na odgovarajućem uzorku ispitanika (n). Pearson-ov koeficijent korelacije: niska korelacija  $0 \leq r \leq 0,3$ ; umerena korelacija  $0,3 \leq r < 0,7$ ; jaka korelacija  $0,7 \leq r < 1$  (- ukazuje na negativnu povezanost); p vrednost manja od 0,05 ukazuje na postojanje korelacije (\* $p \leq 0,05$ ).*

		ABI L1	ABI R1	CAVI L1	CAVI R1	PWW1
<b>GLU1</b>	r	-0,180	-0,015	0,244	0,272	0,195
	p	0,2014	0,9186	0,0813	0,0512	0,1664
	n	52	52	52	52	52
<b>HDL1</b>	r	-0,032	-0,111	0,169	0,146	-0,141
	p	0,8407	0,4848	0,2847	0,3561	0,3740
	n	42	42	42	42	42
<b>HOL1</b>	r	-0,189	-0,178	-0,051	-0,073	-0,079
	p	0,1853	0,2102	0,7243	0,6092	0,5830
	n	51	51	51	51	51
<b>KRE1</b>	r	<b>0,322</b>	<b>0,333</b>	0,036	0,086	<b>-0,425</b>
	p	<b>0,0288*</b>	<b>0,0237*</b>	0,8132	0,5684	<b>0,0033*</b>
	n	<b>46</b>	<b>46</b>	46	46	<b>46</b>
<b>LDL1</b>	r	-0,122	-0,182	0,005	0,017	-0,083
	p	0,4343	0,2425	0,9739	0,9142	0,5945
	n	43	43	43	43	43
<b>TGL1</b>	r	0,086	0,155	-0,050	-0,023	0,106
	p	0,5579	0,2864	0,7326	0,8742	0,4696
	n	49	49	49	49	49

#### 4.11. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWW) i biohemijskih markera ispitanika (drugo merenje)

U Tabeli 21 je prikazana međusobna linearna povezanost testiranih varijabli. Zaključeno je da je ABI-R u umerenoj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima HDL u istom momentu merenja odnosno u drugom merenju (Tabela 21).

*Tabela 21. Korelacija markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWW) i biohemijskih markera (Gly, HDL, Hol, Kreat, LDL i Tgl) ispitanika (drugo merenje). Rezultati su tabeli su prikazani kao koeficijent korelacije ( $r$ ) sa pripadajućom statističkom značajnošću ( $p$ ) na odgovarajućem uzorku ispitanika ( $n$ ). Pearson-ov koeficijent korelacije: niska korelacija  $0 \leq r \leq 0,3$ ; umerena korelacija  $0,3 \leq r < 0,7$ ; jaka korelacija  $0,7 \leq r < 1$  (- ukazuje na negativnu povezanost);  $p$  vrednost manja od  $0,05$  ukazuje na postojanje korelacije ( $*p \leq 0,05$ ).*

		ABI L2	ABI R2	CAVI L2	CAVI R2	PWW2
<b>GLU2</b>	r	-0,014	-0,136	-0,022	-0,052	0,309
	p	0,9470	0,5260	0,9204	0,8096	0,1420
	n	24	24	24	24	24
<b>HDL2</b>	r	-0,026	<b>0,480</b>	0,008	-0,033	0,108
	p	0,9073	<b>0,0236*</b>	0,9706	0,8850	0,6324
	n	22	<b>22</b>	22	22	22
<b>HOL2</b>	r	-0,058	0,313	-0,075	-0,094	0,134
	p	0,7813	0,1274	0,7210	0,6564	0,5240
	n	25	25	25	25	25
<b>KRE2</b>	r	0,302	0,378	0,224	0,201	-0,268
	p	0,1609	0,0751	0,3032	0,3569	0,2156
	n	23	23	23	23	23
<b>LDL2</b>	r	-0,155	0,253	-0,027	-0,034	0,090
	p	0,4900	0,2553	0,9060	0,8812	0,6910
	n	22	22	22	22	22
<b>TGL2</b>	r	0,303	0,072	-0,090	-0,094	0,004
	p	0,1407	0,7339	0,6697	0,6561	0,9860
	n	25	25	25	25	25

#### 4.12. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (ABI-L i ABI-R) i kliničkih parametara ispitanika (prvo i drugo merenje)

U Tabeli 22 je prikazana međusobna linearna povezanost testiranih varijabli. Zaključeno je da je ABI-R u drugom merenju u niskoj negativnoj korelaciji sa vrednostim dijastolnog pritiska takođe u istom momentu merenja odnosno u drugom merenju. Pored toga, obim struka i u prvom i u drugom merenju značajno korelira sa vrednostima ABI-L i to samo pri prvom merenju (Tabela 22).

*Tabela 22. Korelacija markera elastičnosti arterija (ABI-L1 ABL-L2, ABI-R1 i ABI-R2) i kliničkih markera (dijastolni pritisak, sistolni pritisak, frekvenca srca i obim struka) ispitanika (prvo i drugo merenje). Rezultati su tabeli su prikazani kao koeficijent korelacije ( $r$ ) sa pripadajućom statističkom značajnošću ( $p$ ) na odgovarajućem uzorku ispitanika ( $n$ ). Pearson-ov koeficijent korelacije: niska korelacija  $0 \leq r \leq 0,3$ ; umerena korelacija  $0,3 \leq r < 0,7$ ; jaka korelacija  $0,7 \leq r < 1$  (- ukazuje na negativnu povezanost);  $p$  vrednost manja od 0,05 ukazuje na postojanje korelacije ( $*p \leq 0,05$ ).*

		ABI L1	ABI L2	ABI R1	ABI R2
<b>DP (prvo merenje)</b>	r	-0,055	0,079	0,052	-0,055
	p	0,6824	0,4323	0,6982	0,5797
	n	58	102	58	102
<b>DP (drugo merenje)</b>	r	-0,044	-0,249	-0,190	<b>-0,277</b>
	p	0,7457	0,0621	0,1578	<b>0,0371*</b>
	n	57	57	57	<b>57</b>
<b>Frekvenca srca (prvo merenje)</b>	r	-0,021	-0,005	-0,021	-0,024
	p	0,8758	0,9640	0,8755	0,8102
	n	58	102	58	102
<b>Frekvenca srca (drugo merenje)</b>	r	-0,178	0,138	0,039	0,203
	p	0,1822	0,3033	0,7731	0,1256
	n	58	58	58	58
<b>Obim struka (prvo merenje)</b>	r	<b>0,433</b>	0,141	0,030	-0,090
	p	<b>0,0007*</b>	0,1579	0,8215	0,3670
	n	<b>58</b>	102	58	102
<b>Obim struka (drugo merenje)</b>	r	<b>0,448</b>	0,163	0,077	-0,137
	p	<b>0,0004*</b>	0,2201	0,5664	0,3053
	n	<b>58</b>	58	58	58
<b>SP (prvo merenje)</b>	r	-0,179	0,046	0,232	-0,010
	p	0,1799	0,6491	0,0793	0,9222
	n	58	102	58	102
<b>SP (drugo merenje)</b>	r	-0,006	-0,098	0,098	-0,180
	p	0,9670	0,4700	0,4702	0,1793
	n	57	57	57	57

#### 4.13. Korelaciona analiza markera elastičnosti arterija (CAVI-L, CAVI-R i PWW) i kliničkih parametara ispitanika (prvo i drugo merenje)

U Tabeli 23 je prikazana međusobna linearna povezanost testiranih varijabli. Zaključeno je da je CAVI-R u prvom merenju u niskoj negativnoj korelaciji sa vrednostima dijastolnog pritiska u drugom merenju. Pored toga, dijastolni pritisak u prvom merenju značajno korelira sa vrednostima PWW iz oba merenja, i to pozitivno. Ovaj parametar arterijske elastičnosti značajno je povezan i sa vrednostima sistolnog pritiska ispitanika odnosno nalazi se pozitivnoj niskoj do umerenoj korelaciji sa ovim markerom mehanike arterija (Tabela 23).

*Tabela 23. Korelacija markera elastičnosti arterija (CAVI-L1, CAVI-L2, CAVI-R1, CAVI-R2, PWW1 i PWW2) i kliničkih markera (dijastolni pritisak, sistolni pritisak, frekvenca srca i obim struka) ispitanika (prvo i drugo merenje). Rezultati su tabeli su prikazani kao koeficijent korelacije (r) sa pripadajućom statističkom značajnošću (p) na odgovarajućem uzorku ispitanika (n). Pearson-ov koeficijent korelacije: niska korelacija  $0 \leq r \leq 0,3$ ; umerena korelacija  $0,3 \leq r < 0,7$ ; jaka korelacija  $0,7 \leq r < 1$  (-ukazuje na negativnu povezanost); p vrednost manja od 0,05 ukazuje na postojanje korelacije (\* $p \leq 0,05$ ).*

		CAVI L1	CAVI L2	CAVI R1	CAVI R2	PWW1	PWW2
<b>DP (prvo merenje)</b>	r	0,006	0,087	-0,015	0,065	<b>0,216</b>	<b>0,285</b>
	p	0,9496	0,5176	0,8824	0,6274	<b>0,0289*</b>	<b>0,0300*</b>
	n	102	58	102	58	<b>102</b>	<b>58</b>
<b>DP (drugo merenje)</b>	r	-0,283	-0,073	<b>-0,274</b>	-0,035	-0,097	-0,174
	p	0,0329	0,5893	<b>0,039*</b>	0,7940	0,4747	0,1953
	n	57	57	<b>57</b>	57	57	57
<b>Frekvenca srca (prvo merenje)</b>	r	-0,182	-0,107	-0,193	-0,092	0,116	0,092
	p	0,0677	0,4246	0,0524	0,4917	0,2445	0,4940
	n	102	58	102	58	102	58
<b>Frekvenca srca (drugo merenje)</b>	r	-0,087	-0,125	-0,057	-0,054	0,182	0,216
	p	0,5148	0,3498	0,6705	0,6849	0,1727	0,1039
	n	58	58	58	58	58	58
<b>Obim struka (prvo merenje)</b>	r	-0,134	-0,139	-0,009	-0,150	0,025	0,037
	p	0,1807	0,2967	0,9262	0,2599	0,7997	0,7805
	n	102	58	102	58	102	58
<b>Obim struka (drugo merenje)</b>	r	-0,187	-0,122	-0,062	-0,146	0,014	0,049
	p	0,1600	0,3636	0,6413	0,2744	0,9145	0,7128
	n	58	58	58	58	58	58

<b>SP (prvo merenje)</b>	r	0,154	0,162	0,111	0,150	<b>0,299</b>	<b>0,402</b>
	p	0,1224	0,2252	0,2651	0,2602	<b>0,0023*</b>	<b>0,0017*</b>
	n	102	58	102	58	<b>102</b>	<b>58</b>
<b>SP (drugo merenje)</b>	r	0,048	0,131	0,034	0,178	<b>0,296</b>	<b>0,294</b>
	p	0,7244	0,3315	0,8001	0,1848	<b>0,0251*</b>	<b>0,0263*</b>
	n	57	57	57	57	<b>57</b>	<b>57</b>

#### 4.14. Korelaciona analiza svih markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L CAVI-R i PWW-prvo i drugo merenje) i kardiometaboličkih faktora rizika ispitanika

U Tabeli 24 je prikazana međusobna linearna povezanost testiranih varijabli. Zaključeno je da je CAVI-L u prvom merenju u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola. Drugo merenje ovog arterijskog indeksa, bilo je u negativnoj korelaciji sa gojaznošću. Zatim, CAVI-R u prvom merenju je u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa HTA, proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola, dok u drugom merenju isti parametar bio je u negativnoj korelaciji samo sa gojaznošću. Utvrđeno je da je ABI-L2 u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa dislipidemijom, proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola, a u negativnoj niskoj korelaciji sa starošću preko 65 godina kod ispitanika ženskog pola. Dalje, parametar ABI-R1 korelira sa proteinurijom, a R2 sa starošću preko 65 godina kod ispitanika ženskog pola. Parametar PWW u drugom merenju je u jakoj pozitivnoj korelaciji sa prisustvom proteinurije kod ispitanika. Jedini markeri arterijske finkcije koji nisu u korelaciji ni sa jednim od testiranih kardiometaboličkih parametara ispitanika je ABI-L I PWW u prvom merenju (Tabela 24).

*Tabela 24. Korelacija markera elastičnosti arterija (ABI-L1, ABI-L2, ABI-R1, ABI-R2, CAVI-L1, CAVI-L2, CAVI-R1, CAVI-R2, PWW1 i PWW2) i kardiometaboličkih faktora rizika (dislipidemija, gojaznost, HTA, hipertofija LK, metabolički sindrom, proteinurija, pušenje, starost iznad 55 godina (m) i iznad 65 godina (ž)) ispitanika. Rezultati su tabeli su prikazani kao koeficijent korelacije (r) (prvi nivo), sa pripadajućom statističkom značajnošću (p) (drugo nivo) na odgovarajućem uzorku ispitanika (n) (treći nivo). Pearson-ov koeficijent korelacije: niska korelacija  $0 \leq r \leq 0,3$ ; umerena korelacija 0,3*

$\leq r < 0,7$ ; jaka korelacija  $0,7 \leq r < 1$  (- ukazuje na negativnu povezanost);  $p$  vrednost manja od  $0,05$  ukazuje na postojanje korelacije ( $*p \leq 0,05$ ).

	Dislipidemi mija	Gojaznost	HTA	Hipertrofija LK	MeS	Proteinu rija	Pusenje	Starost>55 godina (m)	Starost>65 godina (ž)
<b>CAVI L1</b>	-0,021 0,8359 101	-0,047 0,6368 102	0,175 0,0779 102	0,067 0,5046 102	-0,021 0,8484 86	<b>0,249</b> <b>0,0117*</b> <b>102</b>	-0,139 0,1660 101	<b>0,344</b> <b>0,0004*</b> <b>102</b>	0,105 0,2924 102
<b>CAVI L2</b>	-0,198 0,1355 58	<b>-0,303</b> <b>0,0208*</b> <b>58</b>	0,107 0,4231 58	-0,022 0,8727 58	-0,120 0,3971 52	0,139 0,2980 58	-0,092 0,4912 58	0,236 0,0745 58	0,057 0,6692 58
<b>CAVI R1</b>	0,047 0,6412 101	0,054 0,5896 102	<b>0,201</b> <b>0,0423</b> <b>*</b> <b>102</b>	0,096 0,3365 102	0,061 0,5800 86	<b>0,240</b> <b>0,0152*</b> <b>102</b>	-0,126 0,2086 101	<b>0,372</b> <b>0,0001*</b> <b>102</b>	0,084 0,4004 102
<b>CAVI R2</b>	-0,249 0,0597 58	<b>-0,301</b> <b>0,0217*</b> <b>58</b>	0,114 0,3950 58	0,012 0,9291 58	-0,184 0,1904 52	0,170 0,2020 58	-0,070 0,6036 58	0,174 0,1908 58	0,050 0,7119 58
<b>ABI L1</b>	-0,117 0,2428 101	-0,031 0,7592 102	-0,135 0,1753 102	-0,080 0,4263 102	-0,081 0,4612 86	0,170 0,0869 102	-0,169 0,0910 101	0,030 0,7672 102	-0,095 0,3407 102
<b>ABI L2</b>	<b>0,260</b> <b>0,0489*</b> <b>58</b>	0,219 0,0990 58	-0,130 0,3296 58	0,054 0,6894 58	0,172 0,2230 52	<b>0,281</b> <b>0,0326*</b> <b>58</b>	0,014 0,9193 58	<b>0,308</b> <b>0,0188*</b> <b>58</b>	<b>-0,295</b> <b>0,0246*</b> <b>58</b>
<b>ABI R1</b>	0,005 0,9634 101	0,080 0,4240 102	0,015 0,8797 102	-0,069 0,4938 102	0,078 0,4736 86	<b>0,374</b> <b>0,0001*</b> <b>102</b>	-0,131 0,1928 101	0,134 0,1791 102	-0,151 0,1309 102
<b>ABI R2</b>	0,018 0,8958 58	-0,131 0,3258 58	-0,100 0,4532 58	-0,019 0,8882 58	-0,099 0,4837 52	0,129 0,3326 58	-0,059 0,6583 58	0,034 0,7981 58	<b>0,309</b> <b>0,0183*</b> <b>58</b>
<b>PWW1</b>	-0,037 0,7126 101	0,024 0,8146 102	0,065 0,5141 102	0,023 0,8169 102	-0,080 0,4656 86	-0,043 0,6682 102	-0,095 0,3433 101	0,089 0,3718 102	0,133 0,1813 102
<b>PWW2</b>	-0,092 0,4924 58	0,060 0,6552 58	0,195 0,1421 58	0,040 0,7684 58	0,073 0,6063 52	<b>0,641</b> <b>&lt;0,0001*</b> <b>58</b>	-0,163 0,2202 58	0,041 0,7574 58	0,174 0,1918 58

Prvi nivo: Koeficijent korelacije ( $r$ )

Drugi nivo: Nivo značajnosti ( $p$ )

Treći nivo: broj ispitanika ( $n$ )

#### 4.15. Univarijantna regresiona analiza

Univarijantnom regresionom analizom parametra kod kojih je korelacionom analizom prethodno utvrđena statistička značajnost, dobijene su prediktivne vrednosti tih parametara u odnosu na nezavisne varijable.

Metabolički sindrom je statistički značajan prediktor promene u skoro svim indeksima arterijske elastičnosti, sa najznačajnijih prediktivnim vrednostima PWW i CAVi-L indeksa. Sa druge strane, dokazano je da proteinurija nema prediktivnu vrednost u odnosu na metabolički sindrom. Posebno je značajno naglasiti da su vrednosti kreatinina i prisustvo proteinurije značajni prediktori PWW (Tabela 24).

Tabela 24. Metabolički sindrom kao prediktor promene indeksa arterijske elastičnosti

<b>Metabolički sindrom</b>					
<b><math>y = 8,0736 + -0,04934 x</math></b>					
<b>CAVI-L</b>	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
<b>Predik. value</b>	8,0736	0,1594	7,7567 to 8,3905	50,6620	<0,0001
<b>Slope</b>	-0,04934	0,2573	-0,5609 to 0,4623	-0,1918	0,8484
<b><math>y = 8,1091 + -0,2670 x</math></b>					
<b>CAVI-R</b>					
<b>Predik. value</b>	8,1091	0,1889	7,7296 to 8,4886	42,9220	<0,0001
<b>Slope</b>	-0,2670	0,3125	-0,8948 to 0,3608	-0,8542	0,3971
<b><math>y = 1,1115 + -0,01818 x</math></b>					
<b>ABI-L</b>	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
<b>Predik. value</b>	1,1115	0,01521	1,0813 to 1,1418	73,0751	<0,0001
<b>Slope</b>	-0,01818	0,02455	-0,06701 to 0,03065	-0,7402	0,4612
<b><math>y = 1,0938 + 0,01592 x</math></b>					
<b>ABI-R</b>	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
<b>Predik. value</b>	1,0938	0,01370	1,0665 to 1,1210	79,8209	<0,0001
<b>Slope</b>	0,01592	0,02212	-0,02807 to 0,05991	0,7198	0,4736
<b><math>y = 8,4030 + 0,3075 x</math></b>					
<b>PWW</b>	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
<b>Predik. value</b>	8,4030	0,3584	7,6832 to 9,1229	23,4468	<0,0001
<b>Slope</b>	0,3075	0,5929	-0,8834 to 1,4984	0,5186	0,6063
<b><math>y = 5,16384E-017 + 0,06061 x</math></b>					
<b>Proteinurija</b>	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
<b>Predik. value</b>	5,16384E-017	0,02952	-0,05870 to 0,05870	1,74945E-015	1,0000
<b>Slope</b>	0,06061	0,04765	-0,03415 to 0,1554	1,2719	0,2069

Tabela 25. Koncentracija kreatinina i prisustvo proteinurije kao prediktori promene PWW-indeksa arterijske elastičnosti

PWW					
$y = 12,0991 + -0,04272 x$					
Kreatinin	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
predictive	12,0991	2,6242	6,6705 to 17,5277	4,6106	0,0001
Slope	-0,04272	0,03048	-0,1058 to 0,02033	-1,4016	0,1744
$y = 8,3404 + 4,8798 x$					
Proteinurija	Coefficient	Std. Error	95% CI	t	p
predictive	8,3404	0,2051	7,9295 to 8,7512	40,6614	<0,0001
Slope	4,8798	0,7811	3,3152 to 6,4445	6,2477	<0,0001

#### 4.16. Metabolički sindrom, proteinurija, kreatinin kao prediktori promena markera elastičnosti arterija (ABI-L, ABI-R, CAVI-L, CAVI-R i PWW) (multivarijantna regresiona analiza)

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, kao značajni markeri su se izdvojili: postojanje metaboličkog sindroma, prisustvo hipertenzije (dijastolne), proteinurije, kao i povišene koncentracije kreatinina u serumu kao faktori koji uzrokuju promenu markera arterijske elastičnosti. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je postojanje značajnosti samo za CVIL, CVIR i PWW indekse, odnosno samo uticaj nezavisnih varijabli kao što je proteinurija i godine života mogu uticati na indekse CVIL, CVIR i PWW kao zavisne varijable. Tačnije, na promene CVIL I CVIR može uticati prisustvo proteinurije, i u prisustvu proteinurije očekujemo promene ovih indeksa, a pod uticajem prisustva proteinurija i godina života može se menjati PWW indeks (Tabela 26).

Tabela 26. Multivarijantna logistička regresija

CVI					
Nezavisna varijabla	Coefficient	Std. Error	$r_{\text{partial}}$	t	p
Proteinurija	0,9816	0,4594	0,2283	2,136	0,0356
PWW					
Nezavisne varijable	Coefficient	Std. Error	$r_{\text{partial}}$	t	p
Proteinurija	2,2465	0,9683	0,2468	2,320	0,0228
godine	0,07342	0,02515	0,3051	2,919	0,0045



# **DISKUSIJA**

## 5. DISKUSIJA

Brojne dosadašnje, uglavnom epidemiološke studije utvrdile su vezu između funkcionalnih parametara arterija, kardiovaskularnih i metaboličkih oboljenja, dok je manji broj prospektivnih studija koje su na istoj seriji obolelih ispitali i laboratorijske i ultrasonografske parametre krvnih sudova u metaboličkim poremećajima (121-125). Epidemiološke studije su uglavnom zasnovane na velikim bazama podataka i pri tome su uvek moguće greške pri selekciji ispitanika (123, 124). Pored toga, u tim studijama postoje razlike u definisanju ispitivanih varijabli, razlike u definisanju referentnih vrednosti ispitivanih varijabli/parametara, razlike u uključujućim i isključujućim kriterijumima za ispitanike, kao i neuravnotežena analiza podataka (126). Sa druge strane, prospektivna i kohortna klinička istraživanja mogu preciznije ukazati na moguće veze između metaboličkog sindroma i drugih entiteta. Za razumevanje, potvrdu tih veza, kao i za uzročnu povezanost potrebne su prospektivne studije preseka.

U skladu sa tim, upravo iz razloga preciznije procene potencijalne povezanosti karakteristika metaboličkog sindroma i funkcije velikih krvnih sudova, dizajnirali smo jednu takvu studiju. Danas, u svetlu ove teme, nove, precizne, kvalitetne i jednostavne metode imaju neprocenjivo mesto u ranom otkrivanju bolesnika sa umereno povišenim i povišenim kardiovaskularnim rizikom sa posebnim osvrtom na značaj kardiovaskularnih faktora rizika i komponenata metaboličkog sindroma u poremećenoj biologiji krvnog suda. Ispitivanje dinamike uticaja različitih komponenata metaboličkog sindroma na oštećenja arterija odnosno vaskularno "starenje" putem navedenih metoda omogućava ne samo kvalitetnu ranu dijagnostiku i praćenje ovih bolesnika već i personalizovanu i pravovremenu nefarmakološku i farmakološku terapiju ovih bolesnika sa sniženjem kardiovaskularnog rizika odnosno efikasnijom prevencijom infarkta i šloga.

Osnovni cilj ovog prospektivnog istraživanja je proučavanje uticaja pojedinih komponenti metaboličkog sindroma kao i kardiovaskularnih faktora rizika na mehaniku arterija i vaskularno zdravlje ispitanika različitih uzrasnih grupa sa metaboličkim sindromom. Pored toga, obzirom na obimnost teme, izdvojili smo nekoliko specifičnih ciljeva koji se odnose na ispitivanje uticaja komponenata metaboličkog sindroma i

drugih kardiovaskularnih faktora rizika na mehaniku arterija i vaskularno zdravlje određivanjem kardio-zglobnog vaskularnog indeksa (CAVI) i karotid/femoralnog indeksa kod bolesnika sa metaboličkim sindromom u različitim uzrasnim kategorijama, kao i ispitivanje potencijalne korelacije kardio-zglobnog vaskularnog indeksa (CAVI) i karotid/femoralnog indeksa kod bolesnika u različitim uzrasnim grupama kao i uticaja komponenti metaboličkog sindroma na ove parametre.

Značaj ovog istraživanja je u pravovremenom otkrivanju kardiovaskularnih i metaboličkih faktora rizika, kao i postojanja subkliničkih parametara kako bi se preduzele terapijske i preventivne mere koje bi sprečile razvoj pomenutih oboljenja.

Prvi deo istraživanja se odnosio na proveru demografskih i prisustva tradicionalnih faktora rizika za nastanak i progresiju kardiovaskularnih bolesti u odnosu na prisustvo metaboličkog poremećaja kod ispitanika. Drugi deo istraživanja se odnosio na anamnestičke podatke (osnovni epidemiološki podaci, medikamentozna anamneza ispitanika) i njihovu povezanost sa drugim ispitivanim markerima, a treći deo predstavlja analizu kliničkih markera ispitanika sa specifičnim parametrima arterijske funkcije u prisutvu ili odsustvu metaboličkog sindroma.

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u svetu. Istraživanja pokazuju da oko 20% svetske populacije boluje od nekog oblika kardiovaskularnih bolesti, pri čemu se čak trećina svih smrtnih ishoda u svetu pripisuje upravo ovim bolestima (15-35). Na osnovu zastupljenosti kardiovaskularnih bolesti u različitim zemljama sveta, Srbija se nalazi u prvoj polovini liste kako za žensku, tako i za mušku populaciju (34, 37). Određeni oblici kardiovaskularnih bolesti (ishemijska bolest srca, ishemijaska bolest cerebrovaskularnog sistema, periferna arterijska okluzivna bolest), mogu se u značajnoj meri preventirati usvajanjem odgovarajućih zdravih životnih navika. Američka asocijacija za srce (AHA – American Heart Association) definisala je sedam faktora i parametara koji mogu poslužiti za procenu zdravlja kardiovaskularnog sistema i određivanje kardiovaskularnog rizika. Ovi faktori su: pušenje, indeks telesne mase (BMI – body mass index), fizička aktivnost, ishrana, krvni pritisak, ukupan holesterol i nivo glukoze u krvi (117). Pomenuti faktori spadaju u grupu promenljivih faktora na koje se može uticati, mada nastanak kardiovaskularnih bolesti u velikoj meri zavisi i od nepromenljivih faktora, od kojih su najvažniji: pol,

starost i genetska predispozicija. Sa druge strane, prevalencija metaboličkog sindroma kod odraslih u opštoj populaciji, u razvijenim zemljama (SAD i EU) varira od 15 do 35% (25-32) uglavnom zbog visokoenergetske hrane (hrana sa visokim glikemijskim indeksom i masnoćom) i nedovoljne fizičke aktivnosti.

Metabolički sindrom je jak prediktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnog infarkta, dijabetes melitusa i značajno povećava rizik od kardiovaskularnog mortaliteta u poređenju sa individualnim faktorima (47-53).

U našem istraživanju, od ukupnog broja ispitanika (n=102), 63 ispitanika je muškog pola (61,8%) a 39 ženskog pola (38,2%) (Grafikon br. 1). Prosečna starost ispitanika bila je  $53,94 \pm 8,64$ , dok je najmlađi ispitanik imao 38 godina, a najstariji 76 godina (Grafikon br. 2). U odnosu na grupu ispitanika, zastupljenost u odnosu na pol u grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom (MeS) i kontrolnoj grupi (CTRL) bila je sledeća: u MeS grupi je bilo zastupljeno 26 (78,8%) ispitanika muškog pola, a 7 (21,2%) ispitanika ženskog pola, dok je u CTRL grupi bila slična raspodela ispitanika u odnosu na pol, 27 (50,1%) muškaraca i 26 (49,9%) žena (Tabela 1). Prosečna starost ispitanika u MeS grupi je bila  $53,909 \pm 1,5401$ , dok je u CTRL grupi bila  $54,113 \pm 1,1031$  (Mean $\pm$ SEM) (Tabela 1, Grafikon br. 4). Rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike u starosti ispitanika između grupa, što ovo istraživanje čini relevantnim.

Klasični, dobro poznati faktori rizika za KVB su zivotno doba i pol, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, pušenje, pozitivna porodična anamneza za ova oboljenja, smanjena fizička aktivnost i gojaznost (91, 92). Starenje je složen biološki proces u kojem nastaju promene na molekularnom, ćelijskom i organskom nivou, koje su progresivne i neizbežne, ali i neizbežno smanjenje telesnih sposobnosti kao odgovor na odgovarajuće interne i/ili spoljne pritiske. Uz proces starenja, razvijaju se i drugi faktori KVS rizika, ateroskleroza, dislipidemije i endotelna disfunkcija (68, 71, 95). Starenje ima uticaja i na strukturu zidova krvnih sudova i na biohemijske procese tako što se narušava vazokonstrikciono-vazodilatatorna ravnoteža endotela. To dovodi do pogoršanja arterijske komplijanse i do smanjenja elastičnosti zidova arterija (116).

Uz prosečnu starost ispitanika naše studije u opsegu od 53,909-54,113 u odnosu na grupu, ispitali smo i učestalost drugih faktora rizika u našoj studijskoj populaciji. Od ukupno 101 ispitanika, cigarete je konzumiralo 30 ispitanika (29,7%) (Grafikon br. 23). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi (24,24%) 8 ispitanika je konzumiralo cigarete, a u CTRL grupi 15 ispitanika (28,3%) sa ovim obeležjem (Grafikon br. 24). U Framingamskoj studiji Wolf i saradnici istakli su da je pušenje značajan faktor rizika, pored hipertenzije i da rizik od nastanka srčanog udara raste sa brojem popušanih cigareta (12). Među velikim brojem sastojaka duvanskog dima, aterogeno se svojstvo pripisuje nikotinu. Nikotin ima višestruko farmakološko delovanje. Podstiče oslobađanje adrenalina, dovodi do povišenja nivoa slobodnih masnih kiselina koje stimulišu sekreciju *very low density lipoproteins* (VLDL) u jetri. Pušenje deluje i na stvaranje tromba povećavajući sintezu tromboksana A<sub>2</sub> koji dovodi do povećanja agregabilnosti trombocita. Kod pušača je povišen i nivo faktora 7 i fibrinogena u plazmi što dovodi do povećane viskoznosti krvi. Treba istaći da pušenje izaziva i hemodinamičke promene delujući na vaskularni sistem (ubrzanje srčanog ritma i povišenje krvnog pritiska) (7, 30).

Zatim, od ukupno 102 ispitanika, gojaznost je bila prisutna kod 52 ispitanika (51,0%) (Grafikon br. 27). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi 30 (90,9%) ispitanika je bilo gojazno, a u CTRL grupi 15 ispitanika (28,3%) (Grafikon br. 28). Ovakav rezultat dokazuje pozitivnu korelaciju gojaznosti i metaboličkog sindroma u studijskoj populaciji. Od ukupno 101 ispitanika, pozitivna porodična anamneza je bila prisutna kod 30 (29,7%) ispitanika a negativna kod 71 (70,3%) ispitanika (Grafikon br. 25). Posmatrajući raspodelu ovog obeležja u odnosu na grupu, u MeS grupi (81,8%) 27 ispitanika je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za KVS bolesti, a u CTRL grupi 35 ispitanika (66,3%) (Grafikon br. 26) od ukupnog broja ispitanika u grupi. Posmatrajući učestalosti navedenih faktora rizika za KVS bolesti, postoji pozitivna korelacija između postojanja ovih faktora i metaboličkog sindroma, ali tačan smer uzročno-posledične povezanosti nije poznat, odnosno ne zna se da li je u ovom slučaju metabolički sindrom uzrok ili posledica navedenih kardiovaskularnih faktora rizika. Prema autorima Mahmood i Levy, koji su ispitali uzroke globalne patnje stanovništva u svetu, identifikovane su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti kao najznačajnija pretnja i kao prvi i najčešći uzrok smrtnosti. Prema njihovim

procenama, do 2020. godine koronarna srčana bolest i cerebrovaskularne bolesti biće najznačajniji globalni uzrok smrti i onesposobljenosti, tačnije čak 5,9% umrlih će kao uzrok smrti imati kardiovaskularnu bolest. Prema statističkim podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), više od 16 miliona ljudi umire od kardiovaskularnih bolesti svake godine, a 7,2 miliona smrtnih ishoda u 2001. godini je bilo uzrokovano ateroskrelotskom bolešću. Do 2020. godine očekuje se prosečno 25 miliona smrti širom sveta godišnje od čega će bar polovina biti uzrokovana koronarnom srčanom bolešću. Upravo iz ovih razloga, nedvosmisleno je jasna važnost procene svih faktora rizika za KVS i da na promenljive faktore kao što je pušenje, hipertenzija, dislipidemija, fizička neaktivnost moramo uticati kod pacijenata. Pušenje uz povišen holesterol su izdvojeni od strane SZO kao vodeći faktori rizika koji su odgovorni za više od 75% svih kardiovaskularnih smrti u svetu. Takođe ove rezultate potvrđuju i rezultati Framingamske studije, koja je uključila i druge faktore kao značajne, kao što su dijabetes mellitus, hiperhomocisteinemija i abnormalnosti koagulacionih faktora (12, 128, 129).

Zatim, u našem istraživanju, prisutnost komorbiditeta kao što su srčana slabost, angina pektoris, dijabetesna retinopatija, akutni infarkt miokarda, cerebrovaskularnog insulta, retinopatije i sleep apnee nije bila značajna, i kod preko 95% ispitanika ova obeležja nisu bila prisutna (Grafikoni br. 7-18). Međutim, ono što defitivno nismo saznali ovom studijom je to da nemamo podatak o tome koliko dugo su prisutna, ako jesu, ispitivana obeležja kao i sam metabolički sindrom. Na osnovu toga dobili bi smo precizniji odgovor na to u kakvom su riziku naši ispitanici bili u trenutku prikupljanja podataka.

Analizom kliničkih karakteristika ispitanika i faktora rizika za KVS bolesti ustanovili smo prosečnu telesnu težinu ispitanika u našem istraživanju koja je iznosila od 87,7586 do 86,4707 kg, BMI od 28,6956 do 28,2375 kg/m<sup>2</sup> a obim struka od 100,7931 do 100,8966 cm (Grafikoni br. 43-48; Tabele 3-8). Gojaznost predstavlja jedan od osnovnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Prosečna vrednost indeksa telesne mase dobijena u ovoj studiji iznosi 28,5 kg/m<sup>2</sup>, što se podudara s vrednostima dobijenim u ranijim istraživanjima u Srbiji (11, 41, 43). Više od polovine ispitanika imalo je BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, a gojaznost je bila zastupljenija kod osoba muškog

pola. Istraživanja su pokazala direktni uticaj visceralne gojaznosti na nastanak insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Ovaj uticaj se može objasniti većom lipolitičkom aktivnošću adipocita visceralnog masnog tkiva i oslobađanjem masnih kiselina i citoksina u jetri, čime se remete normalna funkcija jetre i metabolizam masti i ugljenih hidrata (43). Merenje obima struka je prihvaćeno kao pouzdan metod određivanja visceralne gojaznosti. U našoj studiji je čak 62,1% ispitanika imalo rizičan ( $> 94$  cm za muškarce i  $> 80$  cm za žene) ili visokorizičan ( $> 102$  cm kod muškaraca i  $> 88$  cm kod žena) obim struka, pri čemu je ovaj faktor rizika takođe bio nešto učestaliji kod muškaraca nego kod žena.

Heruvi i saradnici navode gojaznost kao rizik za KVS bolesti kao stanje koje se razvija još od detinjstva, pri čemu ovaj autor predlaže dijagnostiku endotelne disfunkcije još u ranom detinjstvu kako bi se kasnije sprečila kardiovaskularna oboljenja u odraslom dobu (130).

Hajian-Tilaki *et al* su proučavali desetogodišnji rizik za nastanak KVS na kohorti procenom abdominalne gojaznosti. Naime, na uzorku od 567 ispitanika starosti od 40-70 godina paćenjem antropometrijskih karakteristika ispitanika prema ACC/AHA modelu skorovanja, procenjena je prediktivna vrednost obima struka u smeru kardiovaskularne bolesti. Zaključili su da oko 42.5% muškaraca i 15% žena ima najmanje 10% rizik u narednih 10 godina da doživi kardiovaskularni događaj, a čak 21.1% muškaraca i 3.0% žena ima veoma visok i to  $\geq 20\%$  rizik. Dakle, abdominalna gojaznost i obim struka mogu biti snažni prediktori u proceni 10-godišnjeg ukupnog kardiovaskularnog rizika i parametar kojem treba verovati za razliku od indeksa telesne mase (131).

Dalje, prosečne vrednosti sistolnog pritiska, od 140,6842 do 138,9649 mmHg, i frekvence srca od 72,3966 do 72,4483 otkucaja u minuti su bile prisutne kod ispitanika u našoj studiji. Povišen krvni pritisak povećava rizik od srčanog i moždanog udara u opštoj populaciji za 2–4 puta i taj rizik je veći što je arterijski pritisak veći (iznad 160/95mmHg). Hipertenzija je u trećem životnom dobu najvažniji faktor za nastanak moždanog udara. Kao dva osnovna faktora u nastanku kardiovaskularnog događaja, hipertenzija i ateroskleroza, međusobno se potpomažu: hipertenzivna bolest ubrzava proces ateroskleroze, a sama ateroskleroza ima vidnu ulogu u patogenezi hipertenzivne

bolesti. Epidemiološke studije su pokazale da dve trećine obolelih od KVS bolesti u anamnezi imaju podatak o hipertenziji. Hipertenzija pogađa arterije malog kalibra i dovodi do zadebljanja medije i oštećenja intime odnosno do hijaline, fibrinoidne ili amiloidne degeneracije sa posledičnim formiranjem mikroaneurizmi. Hipertenzija na taj način predstavlja značajan faktor rizika za ishemijske ali i hemoragijske događaje. Prema Caplanu hipertenzija skraćuje životni vek za 10–20 godina (12, 45). Prema proceni SZO u Evropi 40-50 miliona (od 800 miliona stanovnika) boluje od hipertenzije. Hipertenzija postoji u svim zemljama sveta, u svim dobnim grupama, a stopa smrtnosti je tri puta veća nego kod osoba sa normalnom tenzijom (12). Većina autora smatra da je hipertenzija u visokoj pozitivnoj korelaciji sa nastankom KVS bolesti a da je niži krvni pritisak uopšte, povezan sa manjim rizikom od nastanka srčanog i moždanog udara. Rano otkrivanje, lečenje i stalna kontrola obolelih od hipertenzije je jedna od dobrih mera za snižavanje incidencije kardiovaskularnih neželjenih događaja. U našem istraživanju, uz ovako granične vrednosti sistolne hipertenzije, verovatno će biti odlučujući drugi pridruženi faktor rizika koji će uz ovakve granične vrednosti arterijske tenzije imati aditivan efekat (132-136).

U skladu sa navednim kliničkim karakteristikama, posmatrali smo i dinamiku biohemijskih markera ispitanika, sa ciljem objektivnijeg sagledavanja njihovog stanja ali i ukupnog kardiovaskularnog rizika. Prosečne vrednosti glikemije bile su od 6,4810 do 6,6900 mmol/L, holestrola od 5,3491 do 4,7536 mmol/L, LDL-Holesterola od 3,0578 do 2,5956 mmol/L, triglicerida od 1,6760 do 1,5250 mmol/L i kreatinin 82,8 mg/L (Grafikoni 54-59; Tabele 14-19). Naime, biohemijski parametri ispitanika nisu značajno odstupali u odnosu na grupu ispitanika, CTRL i MeS grupa, a nijedan od biohemijskih parametara nije bio drastično promenjen pa samim tim nisu ni bili važni prediktori promene arterijske funkcije u ovom istraživanju.

Možda razlog toga leži u činjenici da je veliki raspon u godinama ispitanika koji je u ovoj studiji predstavljao zbunjujuću varijablu i koji je značajno ometao tumačenje rezultata, pa i biohemijskih parametara. Posmatrajući srednju vrednost biohemijskim markera, nije bilo statistički značajnih razlika između grupa ( $p > 0,05$ ). Takođe, slično graničnim vrednostima sistolne hipertenzije, i granične vrednosti nekih navedenih biohemijskih parametara mogu biti odlična podloga za razvoj i drugih biohemijskih ali i



kliničkih poremećaja u vaskularnom sistemu. Upravo iz tog razloga, pacijenti kao što su naši ispitanici zavređuju dodatnu pažnju i razvijanje novih dijagnostičkih metoda koje bi pomogle u što ranijem dijagnostikovanju i proceni kardiovaskularnog rizika.

U skladu sa tim, u poslednjem delu studije, specijalnom metodom za procenu funkcije i mehanike arterija, ispitivali smo povezanost svih prethodno navedenih parametara i obeležja sa vrednostima indeksa arterijske neelastičnosti kod svakog ispitanika posebno (116, 117). Svi prethodno navedeni markeri ulaze u sastav aterosklerotske bolesti, ili kao uzrok ili kao posledica. Ateroskleroza kao pojava svojstvena starenju organizma, predstavlja uz hipertenziju, osnovni faktor rizika za nastanak srčanog udara (1, 31, 32). O nastanku ateroskleroze postoje razne teorije, pri čemu treba istaći značaj poremećaja funkcije mišićnog sloja arterijskog zida (*tunica media*) sa proliferacijom glatkih mišićnih ćelija u lumenu krvnog suda, poremećaja metabolizma lipida, posebno hronične hiperholesterolemije, jer danas se zna da holesterol učestvuje u stvaranju ateromatoznog plaka kao osnovne patomorfološke promene na krvnim sudovima. Ateroskleroza je sistemska bolest obeležena naslagama lipidnih supstancija, holesterola, raspadnih proizvoda ćelija, kalcijuma i fibrina u unutrašnjem zidu arterija – te naslage nazivaju se plakovi (1, 31, 32). U poslednje vreme spominje se i upala kao važan faktor u nastanku ateroskleroze. Zamisao o povezanosti upale i ateroskleroze nije nova, ovu mogućnost je prvi predložio V. Villiam Osler 1908. godine. U poslednje vreme javlja se interesovanje za ulogu hronične upale u patogenezi i napredovanju ateroskleroze. U sklopu ove teorije ateroskleroze najčešće spominjani uzročnik je *Chlamidia pneumoniae*, a od skora se spominju citomegalovirus i virus herpes simpleks. Bolesnici sa karotidnom aterosklerozom i moždanim udarom često su seropozitivni na hlamidiju. Danas se smatra da je ateromatoza hronična degenerativna upalna i imunološki posredovana bolest arterijskog dela vaskularnog sistema. Proces ateroskleroze prvenstveno pogađa arterije većeg i srednjeg lumena, sa predilekcionim mestima za formiranje plaka na ishodištima i račvama arterije. Danas je opštepoznato da su aterosklerotski izmenjeni krvni sudovi ekstrakranijalnog dela veoma značajni za nastanak tranzitornog ishemijskog ataka (TIA). Tako, na primer, cerebralna embolija je veoma česta kod postojanja ekstrakranijalne lokalizacije ateroma usled detaširanja partikula egzulcerisanih ateroma u cerebralni krvotok. Tromboza velikih arterija vratnog segmenta ima u osnovi aterosklerotski proces (44, 49). Neke studije

govore o visokoj korelaciji između postojanja TIA, ishemijskog moždanog udara (povezanog sa karotidnom aterosklerozom) i ishemijske bolesti srca, te se ova tri entiteta smatraju identičnim fenotipom (49).

Uzimajući u obzir prisustvo/odsustvo metaboličkog sindroma, ispitivali smo korelaciju kardiometaboličkih faktora rizika sa indeksima arterijske funkcije. Zaključeno je da je CAVI-L u prvom merenju u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola. Drugo merenje ovog arterijskog indeksa, bilo je u negativnoj korelaciji sa gojaznošću. Zatim, CAVI-R u prvom merenju je u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa HTA, proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola, dok u drugom merenju isti parametar bio je u negativnoj korelaciji samo sa gojaznošću. Utvrđeno je da je ABI-L2 u niskoj do umerenoj pozitivnoj korelaciji sa dislipidemijom, proteinurijom i starošću preko 55 godina kod ispitanika muškog pola, a u negativnoj niskoj korelaciji sa starošću preko 65 godina kod ispitanika ženskog pola. Dalje, parametar ABI-R1 korelira sa proteinurijom, a R2 sa starošću preko 65 godina kod ispitanika ženskog pola. Parametar PWW u drugom merenju je u jakoj pozitivnoj korelaciji sa prisustvom proteinurije kod ispitanika. Jedini markeri arterijske funkcije koji nisu u korelaciji ni sa jednim od testiranih kardiometaboličkih parametara ispitanika je ABI-L I PWW u prvom merenju (Tabela 24). Metabolički sindrom je statistički značajan prediktor promene u skoro svim indeksima arterijske elastičnosti, sa najznačajnijih prediktivnim vrednostima PWW i CAVI-L indeksa. Sa druge strane, dokazano je da proteinurija nema prediktivnu vrednost u odnosu na metabolički sindrom. Posebno je značajno naglasiti da su vrednosti kreatinina i prisustvo proteinurije značajni prediktori PWW (Tabela 24).

I poslednje studije iz 2018. godine su se bavile problematikom povezanosti arterijske fragilnosti i kardiovaskularnih faktora rizika na istoj populaciji. Orkaby *et al* su proučavali uticaj arterijske disfunkcije na nastanak kardiovaskularne bolesti na kohorti od 2,171 ispitanika oba pola između 67-73 godine života, a rezultati su modifikovani za prisustvo dijabetesa unutar kohorte. Zaključili su da je arterijska krutost precursor hipertenzije i kardiovaskularne bolesti kod starijih od 67 godina, i da se parametrima arterijske funkcije može objasniti veza sa kardiovaskularnim poremećajima (31, 33, 35, 46, 137).

*Bonarjee et al* su nedavno objavili svoje istraživanje na pomenutu temu. Dakle, procenom standardnih multiplih biomarkera može se ustanoviti kratkotrajna prognoza pacijenata sa koronarnom bolešću, ali je upotreba takvim markera limitirana kada se u procenu uključe i tradicionalni faktori rizika kao što je nivo holesterola, krvni pritisak, pol, starost i pušenje. Autori ovog rada su naglasili važnost procene arterijske krutosti kao prediktora KVS bolesti, naročito kada su u pitanju asimptomatski pacijenti i pacijenti u veoma ranoj fazi bolesti. Posebno su naglasili važnost nove metode merenja CAV indeksa (Cardio-Ankle Vascular Index) koji se polako implementira u kliničku praksu (138).

U našem istraživanju, univarijatom logističkom regresionom analizom, kao značajni markeri su se izdvojili: postojanje metaboličkog sindroma, prisustvo hipertenzije (dijastolne), proteinurije, kao i povišene koncentracije kreatinina u serumu kao faktori koji uzrokuju promenu markera arterijske elastičnosti. Multivarijatom logističkom regresionom analizom utvrđeno je postojanje značajnosti samo za CVIL, CVIR i PWW indekse, odnosno samo uticaj nezavisnih varijabli kao što su proteinurija i godine života mogu uticati na indekse CVIL, CVIR i PWW kao zavisne varijable. Tačnije, na promene CVIL i CVIR može uticati prisustvo proteinurije, i u prisustvu proteinurije očekujemo promene ovih indeksa, a pod uticajem prisustva proteinurija i godina života može se menjati PWW indeks (Tabela 26).

Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa rezultatima drugih opsežnih kliničkih istraživanja. *Lopes-Vicente et al* su ispitivali povezanost metaboličkog sindroma sa arterijskom disfunkcijom. U studiju su bili uključeni pacijenti sa metaboličkim sindromom ( $n = 64, 49 \pm 8$  year,  $32 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>) i bez metaboličkog sindroma ( $n = 17, 49 \pm 6$  year,  $27 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>), kod kojih je praćen PWV marker u karotidno-femoralnom segmentu. Zaključeno je da pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju porast PWV markera, a da su hipertenzija, trigliceridi i godine prediktori PWV promena. Ova studija, kao i naša, je naglasila važnost markera PWV i njegovu prediktivnu sposobnost (139).

I u dečjoj populaciji, *Manco et al*, su povrdili značaj markera arterijske funkcije. Dakle, uzimajući u obzir vrednosti ukupnog holesterola, TG/HDL odnosa i oxLDL kod

gojazne dece primećena je korelacija ovih biomarkera sa markerima arterijske neelastičnosti (140).

Jedna interesantna studija, autora *Ali et al*, kod ispitanika sa metaboličkim sindromom proučavala je uticaj koncentracije grelina sa promenama arterijske funkcije. Naime, studija je sprovedena na 84 ispitanika oba pola sa i bez metaboličkog sindroma. Merenjem antropometrijskih karakteristika, krvnog pritiska, koncentracije grelina u plazmi, glukoze i lipoproteina u krvi praćen je uticaj ovih biomarkera na PWV marker ultrasonografski. Plazma grelin koncentracije su bile značajno snižene u grupi sa metaboličkim sindromom u odnosu na kontrolnu grupu, dok je marker PWV bio značajno povišen, naglašavajući negativnu korelaciju grelina sa PWV indeksom (141).

U mnoštvu drugih sličnih studija, kao validna i relevantna studija izdvaja se studija autora *Bohn et al*. Studija je u osnovi bila fokusirana na proveru karotidno-femoralnog pulsog talasa i njegove jačine kod ispitanika sa ili bez metaboličkog sindroma koji je bio dijagnostikovao na osnovu prisustva 3 od pet kriterijuma (centralna gojaznost, hipertenzija, promene nivoa glukoze, triglicerida i HDL-holesterola). Zaključeno je da je PWV vrednost nezavisna od godina ali zavisna od metaboličkih faktora rizika (142).

U našem nenavno objavljenom radu (*Topouchian et al*) na velikom studijskom uzorku od 2224 ispitanika, kod pacijenata starijih od 40 godina, u multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 32 evropske zemlje, potvrdili smo jasne efekte na PWV indeks ali i heterogene efekte metaboličkog sindroma na CAVI (143).

Dakle, pregledom dostupne i relevantne literature na temu uticaja metaboličkog sindroma na mehaniku arterija i njihovu međusobnu povezanost, gotovo da ne postoji studija na većem studijskom uzorku sa validnom metodologijom koja je negirala međusobnu povezanost metaboličkog poremećaja i većine indeksa arterijske funkcije koje smo ispitivali, a naročito ne postoji studija koja nije ustanovila korelaciju kardiometaboličkih faktora sa PWV vrednošću. Međutim, ono što ostaje nepoznanica, kojim mehanizmom se ostvaruje takva povezanost i koji su to molekularni putevi na nivou endotelne funkcije koji su odgovorni za ranu fazu promene mehanike arterija koje sada već dokazano postaju prediktori budućih kardiovaskularnih događaja. Pored toga,

ograničenje ove studije je veličina studijske populacije i neadekvatna polna i starosna zastupljenost ispitanika u grupama, koja je možda doprinela neotkrivanju neke korelacije između pojedinih kardiometaboličkih faktora i indeksa arterijske funkcije.

## 6. ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti su prvi uzrok invalidnosti i prevremenog umiranja muškaraca i žena u svetu, a u Srbiji je prvi uzrok umiranja žena starijih od 55 godina i drugi uzrok umiranja muškaraca iste starosti. Psihičke, fizičke i socijalne posledice kardiovaskularnih bolesti mogu biti velike, a sekvele smanjuju fizičku aktivnost pacijenata, a povećavaju rizik za razvoj novog drugih komorbiditeta ili nastanka KVB. Prevencija kardiometaboličkih poremećaja i dalje predstavlja veliki medicinski i društveni problem. Potrebno je sprovesti dodatna istraživanja potencijalnih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i mera primarne i sekundarne prevencije.

Pacijenti sa utvrđenom dijagnozom metaboličkog sindroma su u ozbiljnom riziku od narednih kardiovaskularnih poremećaja, koji mogu biti redukovani adekvatnom efikasnom kliničkom dijagnostikom i kontrolom svih faktora rizika. Od posebnog je značaja pratiti indekse arterijske disfunkcije kod svih pacijenata, a naročito kod asimptomatskih sa graničnim vrednostima promenljivih tradicionalnih faktora rizika, kod kojih još uvek ima prostora za preventivne aktivnosti. Studija je nedvosmisleno pokazala pozitivnu korelaciju metaboličkog sindroma i promene PWV indeksa. Praćenje mehanike arterija kod osoba sa metaboličkim sindromom nezavisno od godina života i pola i prisutnosti drugih faktora, ima visok klinički značaj u savremenoj medicini.

## 7. LITERATURA

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
2. Cameron AJ, Shaw JE, Zimet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 351-75.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome\_a new world\_wide definition. A Consensus Statement from The International Diabetes Federation *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
5. Maton Anthea (1993). *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall. ISBN 0-13-981176-1.
6. Hildrum B, et al. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: The Norwegian HUNT2 study: *BMC Public Health* 2007, 7:220.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328 (7455): 1519.
8. McKeigue PM. Ethnic variation in insulin resistance and risk of type 2 diabetes. In: Reaven GM, Laws A, editors. *Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X*. Oxford: Blacksell Publishing; 1999.p. 19-34.
9. Goop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissen M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia study): evidence for sex-specific parenteral effects. *Diabetes*, 1996; 45(11): 1585-93.
10. [www.idf.org/metabolic\\_syndrome](http://www.idf.org/metabolic_syndrome), website of the International Diabetes Federation. Accessed June 2, 2018.
11. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: WHO, 1998, page 9.

12. Willich SN, Lewis M, et al: Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *JAMA* 1998; 260:945-950. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes M, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-19.
13. Buther J, Rodondi N, Zhu Y. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 1595-16002.
14. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106:143-160.
15. Coronelli CLS, Moura EC. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. *Rev Saude Publica*. 2003; 37:24-31.
16. Grundy SM (2006) Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 47:1093–1100
17. Executive Summary of The Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
18. Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1248-51.
19. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1999. Available at: [http://who.int/hq/1999/WHO?\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://who.int/hq/1999/WHO?_NCD_NCS_99.2.pdf). Accessed June 2, 2018.
20. International Diabetes Federation. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.
21. 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.



22. Nikolić A, et al. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(1): 45–51.
23. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13:757-772. doi:
24. He L, Zhou B. The Development and Regeneration of Coronary Arteries. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20(7):54.
25. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta*. 2018; pii: S0005-2728(18)30135-X. doi:10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
26. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:2432–9.
27. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987; 21:678–87. doi: 10.1093/cvr/21.9.678.
28. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:1863–71.
29. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109:184–9.
30. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003; 41:183–7.
31. Pahwa R, Jialal I. *Atherosclerosis*. StatPearls.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018; Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799>.
32. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1243-1252.
33. Wolf M, Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Hypertension: history and development of established and novel treatments. *Clin Res Cardiol*. 2018. doi: 10.1007/s00392-018-1299.

34. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension*. 2018; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081.
35. Rosengren A. Cardiovascular disease in diabetes type 2 - current concepts. *J Intern Med*. 2018; doi: 10.1111/joim.12804.
36. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cené CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; doi: 10.1161/CIR.0000000000000579.
37. Athyros VG, Doumas M, Imprialos KP, Stavropoulos K, Georgiou E, Katsimardou A, Karagiannis A. Diabetes and lipid metabolism. *Hormones (Athens)*. 2018;17(1):61-67.
38. Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in CKD. *Semin Nephrol*. 2018; 38(3):208-216.
39. Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2015;36(22):1371-6.
40. Fobian AD, Elliott L, Louie T. A Systematic Review of Sleep, Hypertension, and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(5):42. doi: 10.1007/s11906-018-0841-7.
41. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018; 137(13):1391-1406.
42. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):670-687.

43. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):412-26.
44. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222-31.
45. Kurtoğlu Gümüşel H, Çatakoğlu AB, Yıldırım Türk Ö, Yurdakul S, Helvacıoğlu F, Ziyrek M, Hanavdeloğulları R, Aytekin V, Aytekin S. Relationship between endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors and the extent and severity of coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(5):435-43.
46. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; doi: 10.1038/s41401-018-0042-6.
47. Cameron J, Asmar R, Struijker-Boudier H, Shirai K, Sirenko Y, Kotovskaya Y, Topouchian J. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9: 255–264.
48. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Clinical Significance and Reproducibility of New Arterial Distensibility Index. *Circ J*. 2007; 71: 89–94.
49. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M., A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; Cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.*, 2006; 13:101-107.
50. Akbulut G, Koksall E, Bilici S, Acar Tek N, Yildiran H, Karadag MG, et al. Metabolic syndrome (MS) in elderly: A cross sectional survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 53(3):e263-6.
51. Pannier B, Thomas F, Eschwege E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the "SYMFONIE" study. *Diabetes Metab*. 2006; 32 (5 Pt 1):467-74.
52. Temmar T, Watfa G, Joly L, Kearney-Schwartz A, Youcef M, Bensalah S, Mustapha Y, Salvi P, Gautier S, Safar M, Labat C and Benetos A. Algerian elderly women lose the gender-advantage in terms of arterial stiffness and cardiovascular profile. *Journal of Hypertension*. 2013; 31(11):2244-50

53. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1338–1350
54. Asmar R: Pulse wave velocity principles and measurement 25-55, in *Arterial stiffness and pulse wave velocity* edited by Asmar R, O’Rourke MF, Safar M, Elsevier Amsterdam, 1999.
55. Aoki K: Study on in vivo elastic property of rabbit aorta. *Journal of Japanese College of Angiology*, 1973; 13:148- 166.
56. Murata K, et al: Collagen types in various layers of the human aorta and their changes with atherosclerotic process. *Atherosclerosis*, 1986; 251:251-261.
57. Cherchi G, M, et al: Structural and functional modifications of human aortaproteoglycansin atherosclerosis. *Matrix*, 1990; 10:362-372.
58. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, and Yano S: Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis*, 1988; 73:157-160.
59. Takegoshi T, Hirai J, Shimada T, Suga T, and Kitoh C: The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1991; 28:664- 667.
60. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, Inoue T, and Morii H: Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9:1277-1284.
61. Saito Y, Shirai K, Uchino J, Okazawa M, Hattori Y, Yoshida T, and Yoshida S: Effect of nifedipine administration on pulse wave velocity (PWV) of chronic hemodialysis patients--2-year trial. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990; Suppl 5:987-990.
62. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1338–1350.

63. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 387–397.
64. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic Stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39:10–15.
65. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Jul 15; 102(2):188-91.
66. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Fernando R, Marti R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA; MARK Group. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):148
67. Nam SH, Kang SG, Lee YA, Song SW, Rho JS. Association of Metabolic Syndrome with the Cardioankle Vascular Index in Asymptomatic Korean Population. *J Diabetes Res*. 2015; 2015:328585.
68. Kawasaki T, Takeuchi K, Hasegawa M, Yagi S, Nakayama S, and Takayama Y: Noninvasive measurement of common carotid artery effect with echo phase tracking system. *Journal of Japanese College of Angiology*, 1982; 22:241- 248.
69. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*. 1993; 270:465–9.
70. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, Dobs A, Evans GW, Heiss G. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131:115–25.
71. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106:2085–90.

72. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006; 113:664–70.
73. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK., Jr Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:14–22.
74. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2018; S0272-6386(18)30649-8.
75. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101-7. PubMed PMID: 16733298.
76. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003; 107:2089-95.
77. Safar ME, Thomas F, Blacher J, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:72-5.
78. Hayashi G, Sato M, Niimi H, Handa H, Moritake K, and Okumura A: Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory. *Medical Electronics and Biological Engineering*, 1975; 13:293-297.
79. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al (2006) Expertnconsensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27:2588–2605
80. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D (1999) Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354–360.
81. O’Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26:2–9
82. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869
83. Nichols WW, O’Rourke MF. McDonald’s blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. Hodder Arnold, London 2005; 1-14.

84. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17:S29–S36.
85. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15:445–452.
86. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Elsevier, Amsterdam 1999. 24-28.
87. Hasegawa M: Fundamental research on human aortic pulse wave velocity. *Jikei Medical Journal*, 1970; 85:742- 760.
88. Thomas F, Pannier B, Benetos A, Vischer UM. Visceral obesity is not an independent risk factor of mortality in subjects over 65 years. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9:739 – 745.
89. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115:459–67.
90. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:143–159.
91. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48:370–378.
92. Protogerou AD, Blacher J, Aslangul E et al. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 2007;193:151–158.
93. Sipila K, Koivisto T, Moilanen L et al. Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey. *Metabolism* 2007; 56:320–326.
94. Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F. Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75:200–206.

95. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jago B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care* 2007; 30:2381–2387.
96. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. Insulin resistance, arterial stiffness and wave reflection. *Adv Cardiol* 2007; 44:252–260.
97. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia* 1999;42:214–221.
98. Grundy SM: Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1999; 83:25F-29F.
99. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1388–95.
100. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998; 128:262–9.
- 101.. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009; 27:461–7.
102. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50:197–203.
103. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Koji Y, Hori S, and Yamamoto Y: Validity, Reproducibility, and Clinical Significance of Noninvasive Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Measurement, *Hypertens Res*, 2002; 25:359-364.
104. Vilmi-Kerälä T, Koivisto T, Palomäki O, Uotila J, Palomäki A. Arterial stiffness in fertile women with metabolic syndrome. *Ann Med*. 2017;49(8):636-643.



- 105.15. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badelek M, Wilinski J, Curyło AM, Dudek D, Aortic Blood Pressure and Survival Study Group Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008; 51:848–55.
106. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J*. 2010; 31(5):602-13.
107. Murray CJ, and Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997; 349:1498-1504.
108. Friedrich MJ: Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA*, 2002; 287:1382-1386.
109. Togashi K, Masuda H, Rankinen T, Tanaka S, Bouchard C, and Kamiya H: A 12-year follow-up study of treated obese children in Japan. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002; 26:770-777.
110. Guo Y, Musani SK, Sims M, Pearson TA, DeBoer MD, Gurka MJ. Assessing the added predictive ability of a metabolic syndrome severity score in predicting incident cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:42.
111. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. *Circulation*. 2005; 112:2735–52.
112. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:403–14.

113. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG, Cardiovascular Health Study The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2005; 28:882–7.
114. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, Sharaf BL, Pepine CJ, Sopko G, Reis SE, Women’s Ischemia Syndrome Evaluation Investigators Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation*. 2004; 109:714–21.
115. Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, Hlatky MA, Fortmann SP. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1800–7.
116. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. AHA/NHLBI Scientific Statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2735–2752.
117. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.
118. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Authors/Task Force. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219
119. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc London Series B* 1926; 93:298–306.
120. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13:101–107.

121. Genton L, Karsegard VL, Chevalley T, Kossovsky MP, Darmon P, Pichard C. Body composition changes over 9 years in healthy elderly subjects and impact of physical activity. *Clin Nutr* 2011; 30:436–442.
- 122.2. Akbulut G, Koksall E, Bilici S, Acar Tek N, Yildiran H, Karadag MG, Sanlier N. Metabolic syndrome (MS) in elderly: a cross sectional survey. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 53:e263–e266.
- 123.3. Pannier B, Thomas F, Eschwege E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the ‘SYMFONIE’ study. *Diabetes Metab* 2006; 32:467–474.
- 124.4. Temmar T, Watfa G, Joly L, Kearney-Schwartz A, Youcef M, Bensalah S, et al. Elderly Algerian women lose their sex-advantage in terms of arterial stiffness and cardiovascular profile. *J Hypertens* 2013; 31:2244–2250.
- 125.5. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation* 2003; 107:2089–2095.
- 126.6. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J* 2010; 31:602–613.
- 127.7. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:72–75.
128. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
129. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2015;44(6):1800-13.
130. Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):721-32.
131. Hajian-Tilaki K, Heidari B. Comparison of abdominal obesity measures in predicting of 10-year cardiovascular risk in an Iranian adult population using

- ACC/AHA risk model: A population based cross sectional study. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; pii: S1871-4021(18)30223-6.
132. Recommendations on stroke prevention, diagnosis and therapy. *Stroke* 1989;20(10):1407-31.
133. Mas JL, Zuber M. Epidemiology of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1(Suppl):36-44.
134. Alberts JM. Genetic aspects of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;22:276-9.
135. Wolf A, Agostino BR, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-8.
136. Alberts JM. Genetics of cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21(Suppl III):127-30.
137. Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, Driver JA, Benjamin EJ, Hamburg NM, Mitchell GF, Vasan RS, Murabito JM. Cross-Sectional Association of Frailty and Arterial Stiffness In Community-Dwelling Older Adults: The Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; doi: 10.1093/gerona/gly134.
138. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:64. doi: 10.3389/fcvm.2018.00064.
139. Lopes-Vicente WRP, Rodrigues S, Cepeda FX, Jordão CP, Costa-Hong V, Dutra-Marques ACB, Carvalho JC, Alves MJNN, Bortolotto LA, Trombetta IC. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:87. doi: 10.1186/s13098-017-0286-1.
140. Manco M, Nobili V, Alisi A, Panera N, Handberg A. Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children. *Int J Med Sci.* 2017;14(8):711-720. doi: 10.7150/ijms.20126.
141. Ali TM, Mehanna OM, El Askary A. The association between ghrelin levels and markers of arterial stiffness and inflammatory markers in Saudi subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 2:S721-S725.
142. Bohn L, Ramoa A, Silva G, Silva N, Abreu SM, Ribeiro F, Boutouyrie P, Laurent S, Oliveira J. Sedentary Behavior and Arterial Stiffness in Adults with and without Metabolic Syndrome. *Int J Sports Med.* 2017; 38(5):396-401.

143. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, ... Tasic N... et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens*. 2018; 36(4):824-833.

## Biografija

Rođena je 16. jula 1974. godine u Kruševcu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski Fakultet u Beogradu je upisala 1993. godine i diplomirala 1999. godine sa prosekom 9.2. Tokom studija je bila demonstrator na katedri Anatomije. Od 2000. godine radi kao lekar na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje” u Beogradu.

Do 2016. godine radila je na odeljenju za kardiologiju dok je od 2016. godine Načelnik Centra za hipertenziju Instituta za kardiovaskularne bolesti »Dedinje«.

Specijalizaciju iz Interne medicine je upisala 2003. godine i završila 2007. godine sa odličnim uspehom. Iste godine je položila usmeni magistarski ispit sa odličnim uspehom i odbranila magistarsku tezu pod naslovom „Sadržaj cinka u serumu i karotidnom plaku različite morfologije”.

Usmeni subspecijalistički ispit je položila 2016. godine sa odličnim uspehom kada je i prijavila odbranu subspecijalističkog rada.

Subspecijalistički rad pod nazivom „Ortostatska hipotenzija pri upotrebi inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima kod bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom“ je odbranila 2017. godine.

Autor je i ko-autor većeg broja radova u domaćim i stranim časopisima.

Član je kardiološke sekcije Srpskog Lekarskog Društva, Evropskog Udruženja Kardiologa, Lekarske Komore Srbije.

Podpredsednik je Udruženja Centara za hipertenziju, prevenciju infarkta i šloga (HISPA Srbija).

Član je etičkog odbora Instituta za Kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd.

Govori engleski jezik.

Prilog 1.

### Izjava o autorstvu

Potpisani-a Danijela Tasić

broj upisa 2016/5144

#### Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

#### **UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA MEHANIKU ARTERIJA**

- 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 doktoranda**

U Beogradu, 23.04.2019



---

Prilog 2.

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

Ime i prezime autora Danijela Tasić

Broj upisa 2016/5144

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

Naslov rada **UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA MEHANIKU  
ARTERIJA**

Mentor Prof. Dr Aleksandra Nikolić

Potpisani Danijela Tasić

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 doktoranda**

U Beogradu, 23.04.2019

  
\_\_\_\_\_



Prilog 3.

### Izjava o korišćenju

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

#### UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA NA MEHANIČKU ARTERIJA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima 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 poleđini lista).

U Beogradu, 23.04.2019

Potpis doktoranda

