

# PRAĆENJE LIPIDNOG STATUSA I MARKERA INFLAMACIJE U SERUMU GOJAZNIH I ISPITANIK SA METABOLIČKIM SINDROMOM

## METABOLIC RISK PROFILE OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND PRESERVED LVEF

Dragana Sladoje<sup>1</sup>, Dejan Bokonjić<sup>1</sup>, Marija Sladoje<sup>1</sup>, Sara Vukadinović<sup>1</sup>  
1 Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### SAŽETAK

Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji predstavlja jedan od najčešćih savremenih zdravstvenih problema širom svijeta. Gojaznost i metabolički sindrom su povezani sa hroničnom inflamacijom niskog intenziteta i dislipidemijom koji su udruženi sa pojavom niza metaboličkih poremećaja uključujući kardiovaskularne bolesti, rezistenciju na insulin, dijabetes tip 2 itd. Cilj istraživanja bio je ispitati promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije u serumu kod gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom. U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanje je sprovedeno po tipu studije presjeka. Istraživanjem je obuhvaćeno 175 ispitanika koji su u skladu sa kriterijumima International Diabetes Federation podeljeni u 3 grupe: normalno uhranjeni (N=106), ispitanici sa abdominalnom gojaznošću (N=37) i treću grupu činili su ispitanici sa metaboličkim sindromom (N=32). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajne promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije kod gojaznih osoba i ispitanika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa osobama normalne tjelesne mase. Uočen je porast aterogenih lipoproteina (LDL, VLDL, triacylglycerols), smanjenje zaštitnih komponenti poput HDL-holesterola i ApoA1, kao i povišene vrijednosti inflamatornih markera (hsCRP, fibrinogen, mokraćna kiselina), što kolektivno ukazuje na povećan kardiometabolički rizik. Posebno se ističe značaj odnosa ApoB/ApoA1 kao potencijalno snažnog prediktora rizika, koji pokazuje povezanost ne samo sa dislipidemijom, već i sa sistemskom inflamacijom. Ovi nalazi podupiru potrebu za ranom identifikacijom i praćenjem biohemijskih markera u rizičnim populacijama, kako bi se pravovremeno sprovela ciljana prevencija i terapijska intervencija.

Glavne riječi: gojaznost, metabolički sindrom, inflamacija, dislipidemija

### ABSTRACT

Obesity is a complex metabolic disorder that represents one of the most common contemporary health problems worldwide. Obesity and metabolic syndrome are associated with chronic low-intensity inflammation and dyslipidemia, which are associated with the occurrence of a number of metabolic disorders, including cardiovascular diseases, insulin resistance, type 2 diabetes, etc. The aim of the study was to examine changes in lipid status and concentrations of inflammatory markers in the serum of obese subjects and subjects with metabolic syndrome. In accordance with the set goals, the research was conducted by cross-sectional study type. The research included 175 subjects who, in accordance with the criteria of the International Diabetes Federation, were divided into 3 groups: normally fed (N=106), subjects with abdominal obesity (N=37) and the third group consisted of subjects with metabolic syndrome (N=32). The results of this study indicate significant changes in the lipid status and concentrations of inflammation markers in obese people and subjects with metabolic syndrome compared to people of normal body weight. An increase in atherogenic lipoproteins (LDL, VLDL, triacylglycerols), a decrease in protective components such as HDL-cholesterol and ApoA1, as well as elevated values of inflammatory markers (hsCRP, fibrinogen, uric acid) was observed, which collectively indicates an increased cardiometabolic risk. The importance of the ApoB/ApoA1 ratio as a potentially strong predictor of risk, which shows a connection not only with dyslipidemia, but also with systemic inflammation, is particularly emphasized. These findings support the need for early identification and monitoring of biochemical markers in risk populations, in order to implement targeted prevention and therapeutic intervention in a timely manner.

Key words: obesity, metabolic syndrome, inflammation, dyslipidemia

### UVOD

Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u mjeri koja oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja komplikacija [1,2]. Jedan je od najčešćih savremenih zdravstvenih problema širom svijeta, kako kod odraslih tako i među djecom i adolescentima. U posljednjih četrdesetak godina uočena je povećana prevalencija gojaznosti širom svijeta. Gojaznost karakteriše inflamacija niskog intenziteta, koja dovodi do ubrzanog razvoja ateroskleroze, te se stoga smatra faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti. Porast broja gojaznih osoba u svijetu prati i porast najčešćih bolesti savremenog čovječanstva, poput koronarne bolesti srca, hipertenzije, insulinske rezistencije i dijabetes mellitusa tip 2.

Potrebno je objasniti molekularnu vezu između gojaznosti i hroničnih metaboličkih bolesti. Patofiziološke posledice gojaznosti su u vezi sa strukturnim i funkcionalnim promjenama u masnom tkivu, što uzrokuje sistemski efekat. Hipertrofija adipocita predstavlja osnovu disfunkcionalnosti masnog tkiva [3,4]. Povećanje veličine adipocita je praćeno akumulacijom makrofaga sa proinflatornim fenotipom i lokalnom hipoksijom [3,4]. Na intracelularnom nivou, dolazi do poremećaja funkcije endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija, nastanka reaktivnih vrsta kiseonika (reactive oxygen species- ROS) i razvoja insulinske rezistencije i oksidativnog stresa [16]. Disfunkcionalni adipociti imaju izmjenjen metabolički profil u odnosu na zdrave ćelije, što dovodi do sistemskih efekata i razvoja komplikacija gojaznosti [3-5].

Osim sa morfološkim karakteristikama, funkcionalnost masnog tkiva je blisko povezana sa njegovom distribucijom. Rezultati Framinghamske studije su pokazali da postoji snažnija veza između zastupljenosti visceralnog masnog tkiva i nepovoljnog metaboličkog profila u poređenju sa subkutanom [6]. Karakteristike visceralne gojaznosti su rezistentnost na antilipolitičko djelovanje insulina, infiltracija makrofazima, razvoj inflamacije niskog intenziteta i različitost u lučenju adipocitokina u odnosu na subkutanu gojaznost [7,9,10]. Nepovoljne funkcionalne odlike visceralnih adipocita su odgovorne za razvoj metaboličkih komplikacija, u koje spada i aterogena dislipidemija [7]. Disfunkcionalnost masnog tkiva i pridruženi poremećaji direktno utiču na metabolizam lipoproteina [7,8,10,11]. Aterogena dislipidemija karakteristična za disfunkcionalnost masnog tkiva se manifestuje kao hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL-holesterola i prisustvo malih gustih LDL čestica

Metabolički sindrom karakteriše prisustvo više povezanih metaboličkih poremećaja u humanom organizmu, poremećaj regulacije metabolizma lipida (dislipidemija), hiperglikemija, neosjetljivost na insulin, povećan krvni pritisak i abdominalna (centralna gojaznost). Pomenuti metabolički poremećaji, kao i kod gojaznosti, predstavljaju značajne faktore rizika za pojavu brojnih komplikacija [12,13,14].

Stalni porast broja gojaznih nameće potrebu za pronalaženjem pouzdanih biomarkera u rutinskoj dijagnostici i u procjeni težine metaboličkih poremećaja, kao i mogućnost predviđanja rizika od eventualnih povezanih komplikacija [8].

Prekomjerna tjelesna težina i gojaznost, povezani su sa brojnim hroničnim nezaznim bolestima, ali i sa skraćenim očekivanim životnim vijekom [15,16]. Nisumnjiva je veza između gojaznosti u djetinjstvu i adolescenciji sa pojavom metaboličkog sindroma, dijabetes melitus-a tip 2, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, moždanog insulta u odrasloj dobi. Zbog toga se gojaznost smatra hroničnom bolešću koja zahtjeva dugotrajni multidisciplinarni pristup [15,16]

#### CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita povezanost lipidnog statusa i inflamatornih markera kod gojaznih osoba i osoba sa metaboličkim sindromom, te da se njihove vrijednosti uporede sa vrijednostima u zdravoj populaciji.

#### METODE RADA

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanje je sprovedeno po tipu studije presjeka, a u skladu sa deklaracijom iz Helsinkija, nakon pribavljanja pozitivnog mišljenja etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Foči Univerziteta u Istočnom Sarajevu. U prvom djelu ispitivanja urađen je sistematski pregled studenata prve godine Medicinskog fakulteta u Foči, Univerziteta u Istočnom Sarajevu. Ispitivanje je obuhvatilo 175 ispitanika, oba pola, starosti od 19 do 21 godine.

U studiju su bili uključeni zdravi ispitanici oba pola. Kriterijumi za isključenje iz studije su bili: pozitivna anamneza/ pregled na prisustvo hroničnih bolesti (dijabetes, hipertenzija, bolesti jetre, bubrega i srčane bolesti), uzimanje terapije koja bi mogla da utiče na nivo lipida i glukoze u krvi i koncentracija visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina veća od 10 mg/L.

Svim ispitanicima izmjereni su antropometrijski parametri: tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), obim stuka i kukova (cm) te sistolni i dijastolni krvni pritisak (mmHg). Na osnovu dobijenih rezultata izračunat je indeks tjelesne mase (BMI), kao i odnos obima struka i kukova (WHR index). Indeks tjelesne mase izračunat je kao težina u kilogramima (kg) podjeljena visinom u metrima na kvadrat (m<sup>2</sup>).

Od svakog ispitanika u studiji uzeta je venska krv perifernom venepunkcijom na prazan želudac (nakon najmanje 12-14 sati noćnog gladovanja) za sledeće laboratorijske testove: broj leukocita, broj eritrocita, broj trombocita, brzina sedimentacije eritrocita (SE), koncentracija fibrinogena (g/L) i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP) (mg/L), ukupni holesterol (mmol/L), triacilglicerol (mmol/L), HDL (mmol/L), LDL (mmol/L), VLDL-holesterol (mmol/L), apolipoprotein A1 (ApoA1) i apolipoprotein B (ApoB), odnos ApoB/ApoA1, koncentracija glukoze (mmol/L), glikozilirani hemoglobin (HbA1c, %) i koncentracija mokraćne kiseline (mmol/L).

Metode: Za laboratorijske analize korištene su sledeće metode: brzina sedimentacije eritrocita (SE) određena je metodom po Westergreen-u. Automatskim spektrofotometrijskim metodama biohemijskim analizatorom Architect 4000c (Abbott, SAD) i komercijalnim test reagensima određivali smo koncentraciju ukupnog holesterola, triacilglicerola, lipoproteinskog holesterola (HDL, LDL, VLDL), glukoze i mokraćne kiseline. Koncentracija visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) mjerena je imunoturbidimetrijskom, automatizovanom metodom, mjernog opsega 0.1 do 160 mg/L na analizatoru Architect c4000 (Abbott, SAD). Korišteni su gotovi test reagensi pomenute firme. Za određivanje procenta HbA1c (%) korištena je hemiluminiscentna imunohemijska metoda na aparatu Architect (Abbott, SAD), Korišćenjem gotovih test reagensa pomenute firme. Koncentracija Apo B i Apo A1 određivana je imunoturbidimetrijskim testom, na osnovu stepena zamućenja usljed stvaranja nerasatvorljivog imunokompleksa, nakon dodavanja antitijela na ApoB/ApoA1 u uzorak. Aterogeni indeks izračunat je kao: ukupni holesterol - HDL-c/HDL-c. Referentna vrijednost za ovaj indeks je 2.3. Izračunat je odnos apo B/apoA-1, čija vrijednost veća od 0.60 ukazuje na povećan aterogeni rizik.

Na osnovu izmjerenih antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja, a u skladu sa kriterijumima International Diabetes Federation (IDF) [17] ispitanici su podeljeni u 3 grupe. Prvu grupu činili su normalno hranjeni ispitanici i imali su BMI između 18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>, obim struka < 94 cm kod osoba muškog pola, odnosno < 80 cm kod ženskih osoba. Kod ispitanika ove grupe izmjerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolna tenzija niža od 130 mmHg i dijastolna niža od 85 mmHg. Drugu grupu sačinjavali su ispitanici sa abdominalnom gojaznošću kod kojih je izmjeren obim struka iznad 94 cm kod osobamuškog pola, odnosno iznad 80 cm kod ženskih osoba. U krvi ispitanika ove grupe izmjerena koncentracija triacilglicerola bila je do 1.70 mmol/L, HDL holesterola iznad 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno iznad 1.29 mmol/L kod žena, koncentracija glukoze ispod 5.6 mmol/L, sistolni pritisak niži od 130 mmHg i dijastolni niži od 85 mmHg. Treću grupu činili su ispitanici sa metaboličkim sindromom kod kojih je izmjeren obim struka veći od 94cm kod osoba muškog pola, odnosno veći od 80 cm kod ženskih osoba. Tačnije, ispitanici ove grupe, imali su abdominalnu gojaznost i dva ili više parametara koji obuhvataju nivo triacilglicerola iznad 1.70 mmol/L, nivo HDL holesterola niži od 1.03 mmol/L kod muškaraca, odnosno ispod 1.29 mmol/L kod žena, koncentraciju glukoze iznad 5.6 mmol/L, sistolnu tenziju višu od 130 mmHg i/ili dijastolni pritisak viši od 85 mmHg.

#### Statističke metode obrade dobijenih podataka

Rezultati su prikazani kao učestalost (n), aritmetička sredina i pripadajuća standardna devijacija (SD) ili medijana i pripadajući 95% interval poverenja. Razlike između grupa su testirane hi-kvadrat testom, Fisher-ovim testom tačne verovatnoće, jednosmernom analizom varijanse ANOVA sa post-hoc Tukey-ovim testom, kao i Mann-Whitney testom. Povezanost numeričkih podataka analizirana je primjenom Pearsonovog i Spearmanovog koeficijenta korelacije. Statistički značajnim nalazom se smatrao nalaz od  $p < 0.05$ .

#### REZULTATI

U ispitivanju je učestvovalo 175 ispitanika oba pola. U skladu sa kriterijumima Međunarodne dijabetičke federacije (IDF) [17], a na temelju izmjerenih antropometrijskih parametara i biohemijskih pokazatelja ispitanici su podjeljeni u tri grupe; kontrolna grupa (N=106), grupa ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (N=37) i grupa ispitanika sa metaboličkim sindromom (N=32).

#### Tabela 1. Deskriptivne karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni ( NU)	Abdominalna gojaznost ( AG)	Metabolički sindrom ( MS)	P'		
				NU- AG	NU-MS	MS-AG
Broj ispitanika	106	37	32			
Pol;n (%)						
muški	32 ( 30.2%)	4 ( 10.8%)	17 (53.1%)	< 0.001	< 0.001	0.001
ženski	74 (69.8%)	33 (89.2%)	15 ( 46.9%)	< 0.001	< 0.001	0.001
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	21.2 ± 2.2	25.2 ± 5.5	26.6 ± 3.5	< 0.001	< 0.001	0.293
obim struka (muški) (cm)	79.9 ± 5.8	101.7 ± 4.9	96.9 ± 7.2	< 0.001	< 0.001	0.372
obim struka (žene) (cm)	68.8 ± 5.2	87.5 ± 8.7	89.7 ± 6.6	< 0.001	< 0.001	0.621
obim kukova (muški) (cm)	101.3 ± 5.0	114.4 ± 3.8	109.9 ± 6.7	< 0.001	< 0.001	0.468
obim kukova (žene) (cm)	95.6 ± 5.5	105.5 ± 11.3	103.5 ± 5.6	0.000	0.016	0.919
OS/OK (muškarci)	0.8 ± 0.07	0.9 ± 0.03	0.9 ± 0.04	0.024	< 0.001	0.993
OS/OK (žene)	0.7 ± 0.05	0.8 ± 0.04	0.9 ± 0.05	< 0.001	< 0.001	0.042
TA-SIST ( mmHg)	112.6 ± 8.6	109.9 ± 10.5	120.3 ± 11.8	0.364	< 0.001	< 0.001
TA-DIAS ( mmHg)	74.5 ± 6.7	72.8 ± 7.5	80.6 ± 9.1	0.567	< 0.001	< 0.001

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

\* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Od 175 ispitanika uključenih u istraživanje, 30% (N=53) su bili muškarci dok su 70% (N=122) bile žene. U grupi ispitanika sa normalnom tjelesnom težinom i abdominalnom gojaznošću veći je procenat ispitanika ženskog pola, dok je u grupi sa metaboličkim sindromom bilo više muškaraca, što je i potvrđeno hi-kvadrat testom (hi-kvadrat =14,533; p=0,001) (Tabela 1). Istraživanjem je utvrđeno da su mjerenja obima struka i kukova, kao i indeks tjelesne mase (BMI) značajno niže u ispitanika sa normalnom tjelesnom težinom u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0,001), dok među gojaznim i ispitanicima sa metaboličkim sindromom nisu utvrđene statistički značajne razlike za gore navedene parametre (Tabela 1). Analizom odnosa obima struka i kukova (OS/OK) utvrđena je značajna razlika između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa normalnom tjelesnom težinom (p<0,001) (Tabela). Izmjerene vrijednosti sistolnog i dajastolnog krvnog pritiska bile su značajno veće u ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa normalnom tjelesnom težinom i gojazne (p<0,001) (Tabela1).

Tabela 2. Biohemijske karakteristike ispitanika

	Normalno uhranjeni ( NU)	Abdominalna Gojaznost ( AG)	Metabolički sindrom ( MS)	P'		
				NU- AG	NU-MS	MS-AG
Ukupni holesterol (mmol/L)	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.8	5.1 ± 1.1	0.289	< 0.001	0.115
Triacilgliceroli (mmol/L)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	2.0 ± 1.2	0.991	< 0.001	< 0.001
HDL (mmol/L)	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.2	0.499	< 0.001	< 0.001
LDL (mmol/L)	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.8	3.6 ± 0.9	0.098	< 0.001	0.005
VLDL (mmol/L)	0.2 ± 0.07	0.2 ± 0.07	0.4 ± 0.2	0.989	< 0.001	< 0.001
Aterogeni index	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.7	3.8 ± 1.1	0.001	< 0.001	< 0.001
Apo A1 (g/L)	1.8 ± 0.1	1.3 ± 0.09	1.1 ± 0.09	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Apo B (g/L)	0.7 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.8 ± 0.08	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Apo B/Apo A1	0.4 ± 0.07	1.2 ± 0.1	1.6 ± 0.2	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Glukoza natašte (mmol/L)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.6	0.365	0.256	0.289
HbA1c (%)	5.3 ± 0.2	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.3	< 0.001	< 0.001	0.710

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

\* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Izmjerene su značajno više koncentracije ukupnog holesterola (mmol/L), LDL-holesterola (mmol/L), VLDL-holesterola (mmol/L) i triacilglicerola (mmol/L), kao i vrijednosti aterogenog indeksa u serumu ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene ili gojazne ispitanike (p<0.001) (Tabela 2). Ispitivanjem izmjerenih koncentracija HDL-holesterola u serumu utvrđena je značajno manja koncentracija kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na normalno uhranjene i gojazne (p<0.001), dok između normalno uhranjenih i gojaznih ispitanika nije utvrđena značajna razlika (Tabela 2). Višestrukim poređenjem Sidak-ovim post-hoc testom utvrđena je značajna razlika koncentracije apolipoproteina A i to između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (0.466; p<0.001), kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (0.669; p<0.001) kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (0.203; p<0.001). Takođe značajna razlika utvrđena je među grupama za koncentracije apolipoproteina B, između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (-0.805; p<0.001), kontrolne grupe i ispitanika sa metaboličkim sindromom (-1.071; p<0.001), kao i grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (-0.267; p<0.001). Poređenjem Sidak-ovim post-hoc kriterijumima značajnosti vrednosti odnosa ApoB/ApoA utvrđena je značajna razlika i to između grupe ispitanika koji su normalno uhranjeni i grupe sa abdominalnom gojaznošću (-0.761; p<0.001), kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (-1.187; p<0.001), kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom (-0.426; p<0.001) (Tabela 9). Medugrupnim poređenjem Mann-Whitney U testom utvrđena je značajna razlika vrijednosti indeksa ateroskleroze između kontrolne i grupe sa abdominalnom gojaznošću (Z=-3.272, p<0.001), između kontrolne i grupe sa metaboličkim sindromom (Z=-8.881, p<0.001) i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom (Z=-4.645, p<0.001).

Procenat zastupljenosti glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) značajno je manji u krvi normalno uhranjenih ispitanika u odnosu na gojazne i ispitanike sa metaboličkim sindromom (p<0.001), dok između gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom ne postoji značajna razlika u zastupljenosti HbA1c (tabela 2). Analizom izmerenih koncentracija glukoze (mmol/L) nije utvrđena značajna razlika između ispitivanih grupa (Tabela 2).

Tabela 3. Pokazatelji inflamacije u krvi ispitanika

	Normalno uhranjeni (NU)	Abdominalna gojaznost (AG)	Metabolički sindrom (MS)	P		
				NU-AG	NU-MS	MS-AG
Fibrinogen (gl/L)	3.2 ± 0.5	3.9 ± 1.1	3.6 ± 0.7	<0.001	0.117	0.518
Mokraćna kiselina (mmol/L)	238.4 ± 72.7	239.4 ± 83.3	387.6 ± 79.4	0.512	< 0.001	0.000
SE (mm/h) (mediana)	8 (1-36)	13 (2-48)	9 (1-42)	0.007	0.338	0.559
hsCRP (mg/L) (mediana)	0.2 (0.1-0.8)	1.0 (0.1-4.3)	1.2 (0.2-3.4)	< 0.001	< 0.001	0.486

Vrijednosti su izražene kao aritmetička sredina ± standardna devijacija (a.s. ± s.d.)

\* - p vrijednost se odnosi na statističku značajnost razlike između: normalno uhranjenih i ispitanika sa abdominalnom gojaznošću (NU-AG), normalno uhranjenih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (NU-MS), gojaznih i ispitanika sa metaboličkim sindromom (AG-MS)

Nije utvrđena značajna statistička razlika između izmjerenih vrijednosti sedimentacije eritrocita (mm/h). Ispitivanjem izmjerenih koncentracija mokraćne kiseline pokazana je statistički značajna razlika između grupe sa metaboličkim sindromom i normalno uhranjenih ispitanika, kao i grupe sa metaboličkim sindromom u odnosu na grupu abdominalno gojaznih ( $p < 0.001$ ) (Tabela 3). Međusobnim poređenjem dobijenih koncentracija fibrinogena utvrđena je značajna razlika između grupe normalno uhranjenih i grupe sa abdominalnom gojaznošću ( $p < 0.001$ ), dok između grupe normalno uhranjenih i grupe sa metaboličkim sindromom ( $p = 0.117$ ), kao i između grupe sa abdominalnom gojaznošću i grupe sa metaboličkim sindromom ( $p = 0.518$ ) nije dokazana značajna razlika (Tabela 3). Takođe značajna razlika utvrđena je među grupama za vrijednosti koncentracije hsCRP i to između kontrolne grupe i grupe sa abdominalnom gojaznošću ( $p < 0.001$ ) kao i grupe sa normalnom tjelesnom težinom i grupe sa metaboličkim sindromom ( $p < 0.001$ ), dok između ispitanika sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom nije utvrđena značajna razlika ( $p = 0.486$ )

#### DISKUSIJA

Učestalost gojaznosti posljednjih decenija, dostiže epidemijske razmjere, kako u svijetu tako i u zemljama okruženja. Gojaznost djece i adolescenata je jedan od vodećih problema modernog doba i značajan faktor rizika za razvoj metaboličkih komplikacija, kardiovaskularnih oboljenja i dijabetes melitusa tip 2. Pojava gojaznosti u mlađem životnom dobu povećava rizik za ranu pojavu pomenutih komplikacija što zahtjeva njihovo pravovremeno dijagnostifikovanje i liječenje. Gojaznost je složen metabolički poremećaj koji obuhvata izmjene homeostaze ugljenih hidrata i lipida koji su osnov za razvoj aterosklerotskih promjena. Metaboličke promjene povezane sa gojaznošću, odnosno disfunkcijom masnog tkiva, direktno vode razvoju aterogene dislipidemije i predstavljaju osnovu za razvoj metaboličkog sindroma (18-22).

Gojaznost je povezana sa inflamacijom niskog intenziteta, uzrokovanom progresivnom infiltracijom makrofaga u masno tkivo. Citokini produkovani od strane makrofaga i adipokini produkovani od strane masnih ćelija posledično uzrokuju inflamaciju [23]. Akumulacija makrofaga u masnom tkivu povećava se sa uvećanjem količine masnog tkiva, što uzrokuje povećanu produkciju proinflamatornih citokina i molekula akutne faze i doprinosi pojavi patoloških promjena kod gojaznih. Povećana koncentracija visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hs-CRP), fibrinogena, amiloida A, monocit-hemoatraktantnog proteina-1 (MCP-1), inhibitora plazminogena (PAI-1), citokina (TNF- $\alpha$ , IL-6 i dr.) i drugih bioloških markera inflamacije u krvi gojaznih osoba potvrđuje prisustvo hronične inflamacije [24-27].

Našim istraživanjem obuhvaćeno je 175 ispitanika, oba pola, starosti od 19-21 godine. Prema polnoj zastupljenosti u ispitivanju su učestovala 53 ispitanika (30%) muškog pola i 122 ispitanice (70%) ženskog pola (tabela 1).

Tokom našeg istraživanja izmjerili smo značajno veće vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska ( $p < 0.001$ ) kod ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa abdominalnom gojaznošću i normalno uhranjene (tabela 1). Moguće je da upalna stanja koja se javljaju kod gojaznih mogu doprinjeti porastu krvnog pritiska. Visok krvni pritisak može povećati rizik od kardiovaskularnih oboljenja, uzrokujući hronično oštećenje endotela, što dovodi do strukturnih i funkcionalnih vaskularnih promjena posebno u mikrovaskularnoj mreži [28-30].

Tokom našeg istraživanja izmjerena je veća koncentracija hsCRP u krvi ispitanika sa abdominalnom gojaznošću i ispitanika sa metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa optimalnom tjelesnom težinom ( $p < 0.001$ ) (tabela 3). CRP je protein akutne faze i smatra se da nastaje kao odgovor na povećanu sintezu citokina porijeklom iz masnog tkiva. Analizom rezultata svih ispitanika uključenih u istraživanje utvrđena je značajna pozitivna povezanost koncentracije hsCRP i koncentracije triacilglicerola, kao i negativna povezanost hsCRP i koncentracije HDL-holesterola u serumu (tabela 4). Takođe koncentracija hsCRP, pokazivala je pozitivnu zavisnost sa vrijednostima mjere obima struka kod svih ispitanika (Tabela 4). U krvi ispitanika sa abdominalnom gojaznošću izmjerili smo značajno veću koncentraciju fibrinogena ( $p < 0.001$ ) i značajno višu sedimentaciju eritrocita ( $p < 0.05$ ) u odnosu na normalno uhranjene ispitanike (tabela 3). Ovo ukazuje na postojanje inflamacije blagog stepena u organizmu ispitanika sa abdominalnom gojaznošću. Smatra se da veća koncentracije CRP-a u krvi ukazuje na stepen težine razvoja metaboličkog sindroma, dok redukcija tjelesne težine dovodi do smanjenja koncentracije markera inflamacije (CRP, IL-6, fibrinogena) (16,31,32)

Tabela 4. Korelaciona analiza između vrijednosti koncentracije hsCRP i drugih ispitivanih parametara.

hsCRP (mg/L)	HDL-h (mmol/L)	TAG (mmol/L)	Glukoza (mmol/L)	OS (cm)
<i>r</i>	-0.381*	0.316*	0.041	0.663*
<i>p</i>	<0.001	<0.001	0.587	<0.001

*r* - Pearsonov koeficijent korelacije;

korelacija je statistički značajna na nivou vjerovatnoće od <0.001\*.

Rezultati naše studije pokazuju značajno veću koncentraciju mokraćne kiseline u krvi ispitanika sa metaboličkim sindromom, što je u skladu sa dosadašnjim ispitivanjima. U dosadašnjim ispitivanjima je pokazano da povišena koncentracija mokraćne kiseline u serumu predstavlja nezavisan faktor rizika za razvoj insulinske rezistencije i ateroskleroze kako kod odraslih tako i kod djece. Mokraćna kiselina se danas smatra ne samo biomarkerom već i medijatorom endotelne disfunkcije, kao i medijatorom vaskularne rezistencije na insulin [33].

Lipidni profil gojaznih najčešće odlikuju povećana koncentracija ukupnog holesterola, LDL holesterola i triacilglicerola i niža koncentracija HDL holesterola. tokom našeg istraživanja uočena je i dislipidemija u obliku povećanih koncentracija triacilglicerola, LDL-a, VLDL-a i ukupnog holesterola u krvi gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom ( $p < 0.01$ ). Takođe, gojazne osobe i osobe sa metaboličkim sindromom imale su veće vrijednosti aterogenog indeksa i niže koncentracije HDL holesterola u krvi ( $p < 0.01$ ) (tabela 2). Otkrili smo značajno nižu koncentraciju apoA1 (g/L) ( $p < 0.01$ ) dok su koncentracije apoB (g/L) i vrijednost odnos apoB/apoA1 bili značajno veći ( $p < 0.01$ ) kod gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom ( $p < 0.01$ ) (tabela 2).

Smanjena koncentracija HDL holesterola u krvi smatra se faktorom rizika za razvoj patoloških promjena u kardiovaskularnom sistemu zbog njegove važne uloge u metabolizmu holesterola te njegovih protivupalnih i ateroprotektivnih učinaka. Povišene koncentracije LDL i apoB, povećani odnos apoB/apoA1 i/ili smanjena koncentracija HDL holesterola i apoA1 ukazuje na veći rizik od kardiovaskularnih bolesti. Brojne studije pokazale su da je odnos apoB/apoA1 jači prediktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa koncentracijama drugih lipida i lipoproteina. Vjeruje se da povišene koncentracije apoB u plazmi ili odnos apoB/apoA1 u plazmi mogu biti razlog povećanog visokosenzitivnog CRP-a (34). Studija urađena na našim ispitanicima otkrila je značajno negativnu korelaciju između odnosa apoB/apoA1 i HDL-a te pozitivnu korelaciju između odnosa apoB/apoA1 i koncentracije LDL-a, ukupnog holesterola i triglicerida. Takođe, utvrđena je značajno pozitivna korelacija između odnosa apoB/apoA1 i hsCRP-a indeksa aterogenosti što ukazuje na to da je ovaj odnos apoB/apoA1 povezan ne samo sa koncentracijom lipida već i sa hroničnom inflamacijom uzrokovanom gojaznošću (34,35,36,37).

Tabela 5. Korelacija između odnosa ApoB/ApoA1 i različitih varijabli

ApoB/ApoA1 Ratio	TC mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	TG mmol/L	hs-CRP mmol/L	Aterogeni index
r	0.261**	-0.478**	0.365**	0.465**	0.612**	0.600**
p	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

## ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajne promjene u lipidnom statusu i koncentracijama markera inflamacije kod gojaznih osoba i ispitanika sa metaboličkim sindromom u poređenju sa osobama normalne tjelesne mase. Uočen je porast aterogenih lipoproteina (LDL, VLDL, triacilgliceroli), smanjenje zaštitnih komponenti poput HDL-holesterola i ApoA1, kao i povišene vrijednosti inflamatornih markera (hsCRP, fibrinogen, mokraćna kiselina), što kolektivno ukazuje na povećan kardiometabolički rizik. Posebno se ističe značaj odnosa ApoB/ApoA1 kao potencijalno snažnog prediktora rizika, koji pokazuje povezanost ne samo sa dislipidemijom, već i sa sistemskom inflamacijom.

Ovi nalazi podupiru potrebu za ranom identifikacijom i praćenjem biohemijskih markera u rizičnim populacijama, kako bi se pravovremeno sprovela ciljana prevencija i terapijska intervencija.

## LITERATURA

1. World Health Organization Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894:i-xii, 1-253.
3. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifaz S, Nerstedt A, Smith U. Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity. *PhysioRev*.2018;98:1911-1941.
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20:p11: E2358.
5. de Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clin Chem*. 2008;54:945-955.
6. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and Intrahepatic Fat Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors Above Other Ectopic Fat Depots: The Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2018;131:684-692.e12.
7. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93:359-404.
8. Bojana Kisić, Dragana Puhalo Sladoje, Dijana Mirić, Dragiša Rašić, Tatjana Novaković. Gojaznost i posledične promjene u organizmu. *PRAXIS MEDICA*. 2022; 51(3,4)
9. Gustafson B. J Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb*. 2010 Apr 30;17:332-341.
10. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71-81.
11. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013;7:304-383.
12. Marott SC, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Components of the Metabolic Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3212-3121.
13. Dragsbæk K, Neergaard JS, Laursen JM, Hansen HB, Christiansen C, Beck-Nielsen H, Karsdal MA, Brix S, Henriksen K. Metabolic syndrome and subsequent risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in elderly women: Challenging the current definition. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4806.
14. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MR, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Foraker AD, Ritzenthaler LL, Grundy SM. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1050-1067.
15. Puhalo Sladoje D, Kisić B, Mirić D. The Monitoring of Protein Markers of Inflammation and Serum Lipid Concentration in Obese Subjects with Metabolic Syndrome. *J Med Biochem*. 2017;36(4):366-374. doi: 10.1515/jomb-2017-0009. PMID: 30581334; PMCID: PMC6294090.
16. Puhalo Sladoje D. Koncentracija regulatora apetita i adipocitokina u plazmi adolescenata sa gojaznošću i/ili metaboličkim sindromom. Doktorska disertacija 2018.
17. 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
18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) . Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
19. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.
20. Pekmezović T, Kisić Tepavčević D, Miljuš D, G Marić. Nacionalni podaci vezani za epidemiju gojaznosti u Srbiji. Epidemija gojaznosti u Srbiji. Urednik akademik Dragan Micić. Beograd. Srpska akademija nauka i umetnosti 2017.
21. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116670406. doi: 10.1177/2050312116670406. PMID: 27708778; PMCID: PMC5034461.
22. Sipetić S, Bjegović-Mikanović V, Vlainić H, Marinković J, Janković S, Terzić Z et al. The burden of disease preventable by risk factor reduction in Serbia. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70(5):445-51. doi: 10.2298/vsp111024049s. PMID: 23789282
23. Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70(4):408-17
24. Seyedsadjadi N, Grant R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)* 2020; 10(1):15. doi: 10.3390/antiox10010015. PMID: 33375428; PMCID: PMC7824370.
25. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
26. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603; PMCID: PMC10178199.
27. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G et al. Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 16(1): 378-400.
28. Clayton TL, Fitch A, Bays HE. Obesity and hypertension: Obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS). *Obes Pillars* 2023; 8:100083. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100083. PMID: 38125655; PMCID: PMC10728712
29. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension-Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J* 2023; 17(1):sfad282. doi: 10.1093/ckj/sfad282. PMID: 38186879; PMCID: PMC10768772.
30. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism* 2019;92:98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011. PMID: 30399375.
31. Kojta I, Chacinańska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020; 12(5): 1305. doi: 10.3390/nu12051305. PMID: 32375231; PMCID: PMC7284998
32. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 200:110691. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110691. PMID: 37150407.
33. Choi YJ, Yoon Y, Lee K-Y, Hien TT, Kang KW, Kim K-C, Lee J, Lee M-Y, Lee SM, Kang D-H, Lee B-H. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014; 28: 3197 -3204.
34. Su X, Peng D. The exchangeable apolipoproteins in lipid metabolism and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr;503:128-135. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.015. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981585,
35. Jiang XC. Phospholipid transfer protein: its impact on lipoprotein homeostasis and atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2018;59:764-771.
36. Zannis VI, Fotakis P, Koukos G, Kardassis D, Ehnholm C, Jauhainen M, Chroni A. HDL biogenesis, remodeling, and catabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:53-111.
37. Vaisar T, Tang C, Babenko I, Hutchins P, Wimberger J, Suffredini AF, Heinecke JW. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity. *J Lipid Res*. 2015;56:1519-1530.