



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Докторска дисертација

**КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА X
У БОЛЕСНИКА СА СУБКЛИНИЧКОМ ХИПОТИРЕОЗОМ**

Др Мерсудин Мулић

Крагујевац, 2014.

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме:	Мерсудин Мулић
Датум и место рођења:	31.07.1962. Рожаје
Садашње запослење:	Државни Универзитет у Новом Пазару
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Карактеристике метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом
Број страница:	168
Број слика:	42/31/10
Број библиографских података:	186
Установа и место где је рад израђен:	ЗЦ Нови Пазар
Научна област (УДК):	Клиничка и експериментална Интерна медицина
Ментор:	Проф. др Александар Ђукић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	13.07. 2009.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	49/10 22.01.2010.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник 2. Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан 3. Проф. др Мирослава Замлакар, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан 	
Комисија за оцену докторске дисертације:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија – председник 2. Проф. др Драган Мицић, академик, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина – члан 3. Проф. др Небојша Лалић, академик, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина – члан 	
Комисија за одбрану докторске дисертације:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Снежана Живанчевић-Симоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија – председник 2. Проф. др Драган Мицић, академик, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина – члан 3. Проф. др Небојша Лалић, академик, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина – члан 	
Датум одбране дисертације:	

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	6
1.1. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА.....	6
Системске манифестације субклиничке хипотиреозе	8
Поремећај метаболизма липида у смањеној функцији штитасте жлезде	9
1.2. МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ Х.....	11
Дефиниција МС	14
Етиопатогенеза МС	19
1.3. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ Х.....	25
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	28
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	29
3.1. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	35
4. РЕЗУЛТАТИ	36
4.1. УТИЦАЈ СХ НА ИСПИТИВАНЕ ПАРАМЕТРЕ.....	36
4.1.1. АНТРОПОМЕТРИСКИ ПАРАМЕТРИ.....	39
4.1.2. ЛИПИДНИ СТАТУС	43
4.1.3. ПАРАМЕТРИ ХОМЕОСТАЗЕ ГЛУКОЗЕ И ЛЕПТИН	49
4.1.4. ПАРАМЕТРИ ТИРОИДНОГ СТАТУСА	54
4.1.5. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ	56
4.1.6. КРВНИ ПРИТИСАК (ТА)	59
4.2. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ (СХ И МСХ)	62
4.2.1. АНТРОПОМЕТРИСКИ ПАРАМЕТРИ.....	65
4.2.2. ЛИПИДНИ СТАТУС	73
4.2.3. ПАРАМЕТРИ ХОМЕОСТАЗЕ ГЛУКОЗЕ И ЛЕПТИН	81
4.2.4. ПАРАМЕТРИ ТИРОИДНОГ СТАТУСА	89

4.2.5. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ	92
4.2.6 КРВНИ ПРИТИСАК (ТА)	96
4.3. ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА.....	100
4.3.1 МОДЕЛ 1-ПРЕДИКТИВНА СПОСОБНОСТ: ОС, ТА:С, ТА:Д, ГЛУКОЗЕ, TG, HDL НА ПОЈАВУ СУБКЛИНИЧКЕ ХИПОТИРЕОЗЕ.....	100
4.3.2 MODEL 2 ПРЕДИКТИВНА СПОСОБНОСТ: ОС, ТА:С, ТА:Д, ГЛУКОЗЕ, TG, HDL И ЛЕПТИНА НА ПОЈАВУ СУБКЛИНИЧКЕ ХИПОТИРЕОЗЕ.....	102
5. ДИСКУСИЈА	108
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	129
7. ЛИТЕРАТУРА.....	135
8. ПРИЛОГ	155
8.1. Кључна документацијска информатика	155
8.2. Key word documentation.....	159
9. БИОГРАФИЈА АУТОРА.....	162
9.1. Author's curriculum vitae.....	164

САЖЕТАК

Повећан кардиоваскуларни ризик у дисфункцији штитасте жлезде у вези је са поремећајима метаболизма липида и липопротеина, ендотелијалном дисфункцијом, метаболичким, хормонским, хемодинамским променама и поремећајима коагулације.

Субклиничка хипотиреоза (СХ), карактерише се супранормалним нивом TSH уз нормалне вредности тиреоидних хормона. Удрженост субклиничког хипотиреоидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњен.

Циљ испитивања представља идентификацију параметара код болесника са СХ који могу указати на повећан кардиометаболички ризик, као и процена значаја величине и дистрибуције масне масе, нивоа лептина и степена инсулинске резистенције у идентификацији Метаболичког синдрома X (МСХ).

Метод. Истраживањем ће бити обухваћено 140 болесника узраста 18-65 година и то 105 болесника са СХ и контролна група од 35 здрава, нормално ухрањена испитаника без СХ. Код свих испитаника биће спроведен програм истраживања који укључује: детаљну анамнезу и физикални преглед, антропометриска мерења (мерење телесне масе, телесне висине, обима струка, мерење масне масе тела поступком биоелектричне импедане анализе (БИА), израчунавање индекса телесне масе (ИТМ), лабораториска испитивања (комплетна крвна слика, фибриноген, ЦРП, ацидум урикум, гликемија наше, инсулинемија, лептин, липидни и липопротеински статус, fT3, fT4, TSH), а процена степена инсулинске резистенције спровешће се применом НОМА-IR (НОМА-IR = гликемија наше (mmol/l) x инсулинемија наше ($\mu\text{U/ml}$) / 22.5).

Резултати. Од 105 болесника са СХ, просечне старости $44,15 \pm 11,23$ година, 77 болесника (73,3%) има МСХ. У контролној групи од 35 испитаника, просечне старости $33,80 \pm 10,60$ година, само 3 испитаника (8,6%) има МСХ. Процент просечне величине масне масе тела (%БФТ) (Т тест=8,594, $p < 0,0001$) је био статистички значајно виши код испитаника са СХ ($X \pm SD$: 37,26) у односу на просечне вредности %БФТ у контролној групи ($X \pm SD$: 24,56). Просечна вредност лептина у групи са СХ била је $22,88 \pm 17,76$ mmol/L (Мд=17,30 mmol/L), а код испитаника, контролне групе, без СХ била је $6,82 \pm 4,09$ mmol/L (Мд=5,40 mmol/L), те је тестирањем доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=434,50, $p < 0,0001$), при чему је вредност лептина значајно виша у групи са СХ. Просечна вредност НОМА-IR у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу ($2,86 \pm 2,22$ (Мд=2,01) vs $1,42 \pm 0,63$ (Мд=1,33), Т тест =5,698, $p < 0,0001$).

Средње вредности: ОС, ИТМ, наше глукозе у крви, триглицерида, укупног и LDL-холестерола, систолног и дијастолног крвног притиска били су виши у групи са СХ у односу на контролну групу ($p < 0,0001$). Средња вредност HDL-холестерола била је нижа у групи са СХ у поређењу са контролном групом, (Mann-Whitney U тест =1203, $p < 0,002$).

Закључак. Болесници са СХ, иако благом формом тиреоидне дисфункције, представљају у целини категорију особа са повишеним кардиоваскуларним ризиком.

Кључне речи: *субклиничка хипотиреоза, метаболички синдром*

Abstract

Increased cardiovascular risk in the thyroid dysfunction is related to disorders of lipid and lipoprotein metabolism, endothelial dysfunction, metabolic, hormonal and hemodynamic changes, and coagulation disorders.

Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by supranormal levels of TSH with normal thyroid hormone levels. The association of SH with increased cardiovascular risk is still not fully understood.

Objective of the study was to identify parameters in patients with SH that can indicate increased cardiometabolic risk as well as the assessment of the significance of the extension and distribution of body fat mass, leptin levels and insulin resistance levels in the identification of metabolic syndrome hypothyroidism (MSH).

Method. The research will involve 140 patients aged 18-65 years; of these, 105 patients with SH and a control group of 35 healthy, well-nourished subjects without SH. In all subjects a research program will be conducted involving the following: a detailed anamnesis and physical examination, anthropometric measurements (estimation of body mass, body height, waist circumference, body fat mass estimation by bioelectric impedance analysis (BIA), calculation of body mass index (BMI), laboratory examinations (total blood count, fibrinogen, CRP, uric acid, fasting glucose, insulinemia, leptin, lipids and lipoprotein levels, fT3, fT4, TSH), while the evaluation of insulin resistance levels will be determined by the application of HOMA-IR (HOMA- IR = fasting glucose (mmol/L x fasting insulinemia (μ U/ml)/22.5).

Results. Of 105 patients with SH, of mean age 44.15 ± 11.23 years, 77 (73.3%) had metabolic syndrome X (MSX). In the control group of 35 subjects with mean age 33.80 ± 10.60 years, only 3 (8.6%) had MSH. The mean value of body fat mass (% BFM) (T test=8.594, $p < 0.0001$) was statistically significantly higher in the subjects with SH ($X \pm SD: 37.26$) in relation to mean values % BFM in the control group ($X \pm SD: 24.56$). The mean leptin levels in the group with SH was 22.88 ± 17.76 mmol/L (MD=17.30 mmol/L), and in the control group subjects without SH it was 6.82 ± 4.09 mmol/L (MD=5.40 mmol/L); the testing showed a statistically significant difference between the groups (T test=434.50, $p < 0.0001$), and a considerably higher leptin levels in the group with SH. The mean value of Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in the SH group was considerably higher compared to the control group (2.86 ± 2.22 ; MD=2.01 vs. 1.42 ± 0.63 ; MD=1.33, T test=5.698, $p < 0.0001$).

Mean values: waist circumference, ITM, fasting glucose in blood, triglycerides, total and LDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure were higher in the group with SH as compared to the control group ($p < 0.0001$). The mean value of HDL cholesterol was lower in the group with SH as compared to the control group, (Mann-Whitney U-test = 1203, $p < 0.002$).

Conclusion. The patients with SH, although with a mild form of thyroid dysfunction, generally represent the category of individuals with increased cardiovascular risk.

Keywords. *Subclinical hypothyroidism subclinical, metabolic syndrome*

1. УВОД

Атеросклероза данас представља најзначајнији фактор у настанку обољења крвних судова, узрокујући највећи морбидитет и морталитет код нас и у свету. Повишене вредности укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида као и снижене вредности HDL холестерола се сврставају и у групу фактора ризика за настанак исхемијске болести срца.

Субклиничка тиреоидна болест привлачи пажњу и истраживачи продубљују потребу за могућим значењем овог стања.

1.1. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА

Субклиничка хипотиреоза дефинише се налазом повишене концентрације ТСХ у серуму уз нормалне вредности тиреоидних хормона (1, 2). Концепт о субклиничкој тироидној болести појавио се осамдесетих година прошлог века када су уведени осетљиви поступци за мерење тиреостимулишућег хормона у серуму. Субклиничка тиреоидна болест привлачи пажњу и истраживачи продубљују потребу за могућим значењем овог стања. Још увек је отворено питање да ли субклиничка тиреоидна дисфункција може довести до кобних последица на кардиоваскуларни систем са повећањем ризика од смртности (1-8). Аутори предпостављају да би добробит од терапије л-тироксином код тих пацијената била смањење смртности од кардиоваскуларних болести. Болесници са субклиничком тиреоидном дисфункцијом се не идентификују на основу симптома и знакова чак и када су они дискретно присутни. Ова стања се данас све чешће налазе и постала су предмет озбиљних дискусија у медицинским круговима. Узроци субклиничког хипотироидизма могу да буду ендогени (хронични аутоимунски тироидитис, субакутни тироидитис, постпартусни тироидитис) или егзогени (тироидектомија, терапија радиоактивним јодом, антитироидни лекови, неадекватна надокнада тироидних хормона) (2, 9). Ово је релативно често обољење у општој популацији. У класичној популацијској студији у округу Whickham у Енглеској нађена је преваленца од 75 на 1000 жена и 28 на 1000 мушкараца; (10) слични налази дати су и у другим студијама. Према подацима Националног здравственог и нутритивног свеобухватног истраживања (National Health

and Nutrition Examination Survey – NHANES III) учесталост СХ у популацији САД-а је 4,3% (11). Са друге стране, како је објављено, у појединим серијама испитаника утврђена је чак и већа учесталост СХ. Kvetny и сарадници (12) утврдили су учесталост СХ од 19,7% код 1212 мушких и женских случајева старосне доби од 20-69 година а који нису патили од било каквог тироидног обољења. Ротердамско истраживање је открило 10,8% учесталости код старијих жена а "Фремантле истраживање дијабетеса" (Fremantle Diabetes Strudy; Fremantle, западна Аустралија) открива учесталост код 8,6% жена са дијабетесом типа 2 (13, 14). Пацијенти се могу поделити у две основне групе: особе са позитивним тироидним антителима (антитела према тироидној пероксидази ТРОАт, или према тиреоглобилини ТГАт) и особе које их немају.

Већа учесталост субклиничког хипотироидизма код жена него код мушкараца и старијих у односу на млађу узрасну групу, паралелна је са већом учесталошћу појаве тироглобулинских и тиропероксидаза антитела код жена и старијих особа. Природни ток субклиничког хипотироидизма није сасвим познат јер обично није поуздано утврђен почетак поремећаја. Спонтани опоравак и враћање концентрације тиротропина у нормалне границе виђа се у око 5.5% после једне године (15). Напредовање у манифестну форму хипотироидизма креће се од 7.8% до 17.4% (16). Пацијенти са позитивним аутоантителима вероватно имају аутоимунски тироидитис и велика је вероватноћа да ће субклинички тироидни поремећај да напредује до манифесне тироидне дисфункције, обично по стопи 5-10% годишње (17-19).

Код старијих жена, изнад 80 година, преваленца субклиничког хипотироидизма опада тако да је забележена преваленца од 13.7% у жена од 60 до 68 година док је у старијих од 80 година 6,2% (20-22).

Механизам појаве повишеног ТSH без присуства тироидних аутоантитела је теже објаснити. Ове особе могу имати други тип имунског поремећаја са доминантним учешћем целуларног имунитета. Аутопсијска испитивања показала су знатно учешће хистолошког тироидитиса код особа које нису имале хуморалне показатеље имунске дисрегулације (23). Постоји знатна вероватноћа да у овом типу учествују и други, неимунски чиниоци. Ове подгрупе у мањој мери напредује до манифесне тироидне болести око 2% годишње.

Системске манифестације субклиничког хипотироидизма

Код неких, али не свих, особа са субклиничким хипотироидизмом, упркос одредници „субклинички“, могу се запазити неке од појава наведених у табели 1.

Табела 1. Клиничке сметње у неких особа са субклиничком хипотиреозом

Симптоми	<ol style="list-style-type: none">1. соматске хипотироидне тегобе2. ослабљене когнитивне функције3. депресија, поремаћаји расположења
Знаци	<ul style="list-style-type: none">○ смањено ослобађање енергије у миру○ поремећај енергијског метаболизма у мишићима○ ослабљена миокардна контрактилност○ продужени систолни интервали срца○ поремећај латенце и амплитуде нервнoг провођења○ поремећај стапедијалног рефлекса
Биохемизам	<ul style="list-style-type: none">➤ пораст серумског LDL холестерол➤ низак HDL холестерол у серуму➤ висок проколаген II пептид у серуму➤ повишен миоглобин у серуму➤ повишена активност лактат дехидрогеназе у серуму

Описане промене или сметње су најчешће врло благе, суптилне и знатно су чешће у особа са вишим вредностима TSH у крви (2, 24, 25). Описана је и знатно већа учесталост манифестне или субклиничке депресије у особа са повишеним TSH и нормалним тироидним хормонима у циркулацији (26). Антидепресивна терапија показује слабију ефикасност ако се примењује код особа са субклиничком хипотиреозом (27).

Благи пораст серумског TSH праћен је смањеним ослобађањем енергије у миру. Енергијски метаболизам у мишићима у напору је поремећен, лактати у крви су знатно виши код особа са субклиничком хипотиреозом него код контролних особа. У једној студији (28), систолни срчани интервали као Qcd време (интервал за Q зупца у електрокардиограму до пристизања пулног таласа у брахијалној артерији) и однос PEP/LVET (преејекциони период подељен са ејекционим периодом леве коморе) нису се разликовали у субклиничком хипотироидизму у контролној групи, али се однос PEP/ LVET смањивао када је пацијентима дат тироксин. Вентрикуларна ејекциона функција у миру или умереном напору не мења се ако се тироксин даје особама са субклиничком хипотиреозом; он се мења само код максималних напора (29). Не постоји конзистентних

доказа у погледу ефекта CX на срчане структуре, систолну и дијастолну функцију срца (30-33). Неколико студија је показало значајну асоцијацију CX и срчане инсуфицијенције, посебно у старијих (34, 35) и код болесника код којих је TSH >10 mIU/ml (36).

Поремећај метаболизма липида у смањеној функцији штитасте жлезде

Хипотиреоидизам је, по правилу, удружен с типом IIa HLP, насталим услед успореног катаболизма LDL честица. Далеко је ређи тип IIb, а описани су и типови IV и V, што се покушава објаснити улогом тиреоидних хормона у активисању LPL. Једно испитивање спроведено у Шкотској показало је да 4% испитаника с вредностима укупног холестерола изнад 8,0 mmol/l има хипотиреоидизам, а других 8% повишене вредности TSH у плазми, што говори за субклиничку хипотиреозу (37). Слични резултатати су добијени и у другим студијама (38).

Хипотиреоидизам се може очекивати у око 80% жена старијих од 40 година које имају овакав степен хиперхолестеролемије. Хипотиреоидизам може довести и до настанка HLP типа III у особа с E2 алелом, а може погоршати хиперхолестеролемију у оквиру породичне хиперхолестеролемије, о чему у пракси треба увек водити рачуна. Ваља још споменути да секундарни (хипофизни) и терцијарни хипотиреоидизам изазивају знатно умеренији поремећај крвних липида и липопротеина.

Сматра се да преклинички хипотироидизам може да буде фактор ризика за исхемијску срчану болест због пораста LDL- холестерола плазми ових особа (39-41). Због тога је више пажње посвећено трагањима да ли је субклиничка хипотиреоза удружен са хиперхолестеролемијом и ризиком за коронарну срчану болест (5, 41-43). Ипак су субклиничка хипотиреоза и коронарна болест чешћи код старијих особа. За сада нема доказа директне везе ова два стања. У студији Ладенсона и сарадника у 3410 особа изнад 65 година трагало се за факторима ризика за коронарну болест (44). Код ових особа нађена је значајна удрженост пораста TSH са концентрацијом укупног холестерола, LDL холестерола и триглицерида. Ипак, када је група стратификована према висини TSH, LDL холестерол био је повишен само код особа чији је TSH био изнад 10 mIU/l.

Клиничка анамнеза ангине, инфаркта миокарда, инсуфицијенције срца, периферне васкуларне болести цереброваскуламог инсулта или транзиторних исхемијских напада није се разликовала код особа са субклиничком хипотиреозом и осталих испитаника у овој студији.

Највећи број података указују да укупни холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол нису виши код особа са субклиничком хипотиреозом него код усаглашених контролних особа (45-47); док само мањи број студија налази повишен LDL и снижен HDL-холестерол (39, 48, 49). Праћење у току 20 година у Whickham студији није потврдило претпоставку да су присуство тироидних аутоантитела или субклиничка хипотиреоза фактори ризика за развој исхемијске срчане болести.

Супротно, популацијска студија старијих жена (средњи узраст од 69+7.5 година) у Ротердаму, налази да је субклиничка хипотиреоза праћена већом преваленцијом аортне артериосклерозе и инфарктом миокарда (13).

Фактори који доводе до повећаног ризика развоја кардиоваскуларних болести у субклиничком хипотироидизму нису у потпуности јасни, али се ова повезаност делом доводи у везу са повишеним крвним притиском, атерогеним липидским и липопротеинским статусом, проинфламаторним стањем, ендотелном дисфункцијом и хипркоагулабилношћу крви (2-8). Удрженост субклиничког хипотироидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњена. Неколико проспективних студија је испитивало ову потенцијалну удруженост (6, 13, 47, 50), међутим резултати су конфликтни. CX и кардиоваскуларни ризик испитиван је и у неколико метаанализа (51-53), али резултати су такође конфликтни. Razvi S. и сарадници у метаанализи (54) нису нашли удруженост удруженост субклиничке хипотиреозе и кардиоваскуларних фактора ризика у групи старијих болесника. Rodondi N. и сарадници у метаанализи (7) истичу удруженост CX и коронарне болести. У овој студији CX била је повезана са повећаним ризиком од смрти као и повећаним ризиком за коронарну болест. Ризик за оба узрока смрти био је већи ако је TSH>10 mIU/ml, а смрт као резултат коронарне болести ако је TSH>7 mIU/ml.

Реанализа интервенционих студија између 1976. и 1995. даје основе за следеће закључке :

1. *Субклиничка хипотиреоза је два до три пута чешћа од очекиване учесталости код особа са повишеним укупним и LDL холестеролом у плазми;*
2. *Укупни холестерол је само мало виши, до 30% изнад нормале, у субклиничком хипотироидизму.*

Иако нема клиничких манифестација у субклиничкој тироидној болести тироидна функција није потпуно компензована. Измењена вредност тироотропина показује да периферно дејство тироидних хормона није потпуно. Субклиничка тироидна болест може бити повезана са дисфункцијом различитих органа која може да се ублажи или повуче увођењем терапије тироидне дисфункције. Субклиничка тироидна болест може у дужем трајању да доведе до развоја озбиљних поремећаја функције других органа. Терапија субклиничке тироидне болести је обично једноставна и јефтина без чешће потребе за контролом него кад терапија није уведена. Вероватноћа за спонтани опоравак субклиничке тироидне дисфункције је мала. У трудноћи субклиничка тироидна болест мајке може да буде опасна за фетус (55-58). Данашњи је став да длука о увођењу супституционе терапије ће се доносити не само на основу клиничког налаза и нивоа TSH, већ и на основу додатних фактора као што су пол, узраст, пушење, присуство метаболичког синдрома, хипертензија, ниво холестерола, дијабетес. Активно трагање за оболелима има оправдање нарочито ако се уз повишен TSH нађу тироидна аутоантитела. Трагање за субклиничком хипотиреозом данас је сасвим оправдано у популацији жена старијих од 50 година, код трудница и инфертилних парова.

1.2. МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ X

Кардиометаболички ризик представља свеобухватни ризик развоја типа 2 дијабетеса и кардиоваскуларних болести, као резултат садејства вишеструких фактора ризика као што су атерогена дислипидемија, поремећај гликозне толеранције, хипертензија, повећање интраабдоминалног масног ткива, као и постојање протромбозног и проинфламаторног стања. Бројне епидемиолошке и клиничке студије, идентификовале су карактеристичну удруженост нагомилавања висцералног масног ткива, повишења нивоа триглицерида у плазми, инсулинске резистенције, сниженог HDL-холестерола, поремећаја гликозне толеранције, хипертензије и повећаног кардиоваскуларног ризика дефинишући Метаболички синдром X.

Последњих неколико година израз „метаболички синдром” је постао један од најчешће коришћених у простору медицинских наука. Метаболички синдром (МС) представља скуп метаболичких поремећаја који повећавају ризик за настанак типа 2 шећерне болести

(Т2ДМ) и кардиоваскуларних (КВ) обољења. Ти фактори су повишен крвни притисак, дислипидемија, хипергликемија и централна гојазност (59, 60). Коегзистенција ових поремећаја је много чешћа него што би се очекивало случајно (61), и њихова удружена појава представља много већу опасност за развој кардиоваскуларне болести него што је збир њихових појединачних утицаја (62, 63), што није од свих прихваћено (64). Поред тога, постоји и неколико доказа заједничке патофизиолошке основе синдрома у чијем центру је резистенција на деловање инсулина (65).

Упркос значајним истраживањима у овом пољу током 1990-тих година прошлог века није постојала интернационална и широко прихваћена дефиниција која би прецизно одређивала компоненте синдрома. Због тога постоји и више назива који су коришћени за ознаку овог синдрома, као што су „метаболички синдром” (66), „синдром X” (67) или „синдром инсулинске резистенције” (68). Израз „метаболички синдром” у последње време се најчешће користи, док се остали називи као „синдром инсулинске резистенције” ређе користе и то као синоними. МС има значајну учесталост у развијеним земљама и у земљама у развоју.

Процењује се да око 20–25% светске адолтне популације има МС. Процењује се да у Сједињеним Америчким Државама МС погађа више од 34% становништва (69). У Ирану, 30% мушкараца и 55% жена испуњава дијагностичке критеријуме за МС (70). Ова популација људи изложена је два пута већем ризику од смрти, од акутног инфаркта миокарда (АИМ), односно има три пута већу учесталост оболевања од АИМ и možданог удара. Особе са МС имају пет пута већу учесталост настанка Т2ДМ (71). Скуп фактора ризика који чине МС се данас сматрају водећим узроком епидемије КВ обољења. У досадашњем историјату овог синдрома постоји значајан степен конфузије око прецизне употребе овог термина у клиничким условима, што је довело до потешкоћа у процени корисности читавог концепта. Иако МС представља релативно новији концепт, прва истраживања о повезаности индивидуалних фактора за КВ ризик датирају са почетка друге деценије прошлог века, када је 1923. описана истовремена појава хипергликемије, хипертензије и хиперурикемије у извесној групи особа. Описаном кластеру су 1967. додати још и гојазност и хиперлипидемија. Сам термин МС по први пут уводи Markolf Hanefeld, професор дијабетологије у Дрездену 1981, описујући асоцијацију између дијабетес меллитуса, хиперлипидотемије, гихта, хипертензије, гојазности,

атеросклерозе, стеатозе јетре и холелитијазе. Gerald Reaven, професор ендокринологије са Станфорда у САД, систематизује 1988. цео концепт синдрома ризико фактора, кроз тзв. *Синдром X*, сугеришући да инсулинска резистенција и консеквентна хиперинсулинемија могу механички да објасне већину кластерованих феномена (67). У приступној беседи на Бантинговом меморијалу 1988, Gerald M. Reaven подвлачи да резистенција на деловање инсулина на коришћење гликозе по стоји у скоро истом степену код већине особа са дијабетесом тип 2 и са сниженом толеранцијом гликозе, али да се може наћи и у 25% особа са нормалном толеранцијом гликозе. Он је тада формулисао хипотезу да је инсулинска резистенција заједнички етиолошки фактор за групу поремећаја која се састоји од смањене толеранције гликозе (IGT), хиперинсулинемије, пораста липопротеина врло мале густине (VLDL-триглицерида), снижења липопротеина велике густине (HDL-холестерол) и хипертензије. Збир ових поремећаја Реавен је назвао „синдроме X”, са жељом да подвуче непознате аспекте удружености. Он подвлачи повећан ризик од атеросклерозе у особа са овим синдромом и значај како наследних тако и фактора средине (физичка неактивност, гојазност) у настанку инсулинске резистенције.

Годину дана касније, Карпан поремећајима које је описао Реавен додаје веома значајну компоненту, гојазност (пораст спланхничке и субкутане масти у подручју абдомена), која се од тада сматра типичном компонентом синдрома. Карпан основне компоненте синдрома сумаризује као четири фактора (централна гојазност, IGT, хипертриглицеридемија и хипертензија) и назива их ‘the deadly quartet’ да би подвукао њихов значај у настајању кардиоваскуларних болести.

Професор Ele Ferrannini (италијански дијабетолог), 1991. са сарадницима за наведену асоцијацију фактора ризика предлаже назив *Синдром инсулинске резистенције*. 2005. године се појављује озбиљна критичка анализа МС коју заједно саопштавају америчка и европска асоцијација за проучавање дијабетеса, у којој се закључује да њихова заједничка анализа указује да недостају многе критично важне информације да би уочени кластер добио назив синдрома (72). Након изношења критике, њихов заједнички предлог је био да, док се не заврше сва неопходна истраживања, клиничари треба да евалуирају и третирају све КВ факторе без обзира на то да ли болесник испуњава све критеријуме за дијагнозу МС. Недавно, 2007, Ele Ferrannini износи став да је у деведесетим годинама прошлог века патофизиолошки концепт синдрома инсулинске резистенције био трансмутован у

клинички метаболически синдром, што је вероватно и довело до неслагања и конфузије међу истраживачима (73). Занимљиви су разлози које он наводи за ову промену: један је могући притисак фармацеутске индустрије, други потреба еминентних научних друштава да руше све наменски формиране дефиниције. Наведене дилеме потичу из два различита приступа дефиницији метаболическог синдрома: патофизиолошком и клиничко-епидемиолошком, што неминовно доводи до инсистирања на различитим чињеницама. Vlaha и Elasy су наведене разлике резимирани у табели број 2. (74).

Табела 2. Поређење два приступа метаболическом синдрому

	Патофизиолошки	Клиничко-епидемиолошки
Термин	Синдром инсулинске резистенције	Метаболически синдром
Намена	Омогућавање концептуалног оквира за разумевање кластера фактора ризика и других нежељених клиничких стања	Предвиђање КВБ базирано на присуству кластера фактора ризика
Клинички циљ	Упозорење лекару да је болесник са инсулинском резистенцијом у ризику за мултипла нежељена клиничка стања	1. Прави клиничку дг 2. Ризик стратификација болесника 3. Одлука о терапији према водичу
Тражи стриктну клиничку дефиницију?	Не	Да
Доступне дефиниције*	ААСЕ	WHO, NCEP АТРИИ, IDF
Адвокати	Ендокринолози	Липидолози, Кардиолози
Истраживачка оруђа	Базична наука Клиничке истраживачке лабораторије	Популационе студије

* WHO: World Health Organisation, NCEP АТРИИ: National Cholesterol Education Programme-Adult, ААСЕ: American Association of Clinical Endocrinology, IDF: International Diabetes Federation

Упркос овим терминолошким разликама, општа је сагласност да је израз метаболически синдром прихватљив за стање присуства многоструких метаболических фактора ризика за КВБ и дијабетес (75).

Дефиниција МС

Постоји више различитих дефиниција МС. Прва формализована дефиниција метаболическог синдрома предложена је 1998. од стране групе за дефиницију дијабетеса Светске здравствене организације (76). Ова група је подвукла значај инсулинске резистенције и тражила је доказ инсулинске резистенције у дијагнози. Према овим

критеријумима, дијагноза метаболичког синдрома заснивала се на присуству маркера инсулинске резистенције плус 2 додатна фактора ризика где спадају гојазност, хипертензија, висок ниво триглицерида, смањен ниво HDL-холестерола или микроалбуминурија. Особе са дијабетесом тип 2 нису искључиване из дијагнозе.

Други основни критеријуми потичу од National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (АТР III) (77) из 2001. АТР III критеријуми нису тражили доказ инсулинске резистенције сам по себи. Ниједан појединачни фактор није обавезан за дијагнозу; напротив, АТР III претпоставља налаз 3 од 5 фактора за постављање дијагнозе: абдоминална гојазност (која корелише са инсулинском резистенцијом), пораст триглицерида, смањење HDL-холестерола, хипертензија и базална хипергликемија (суптолеранција гликозе или дијабетес). Ако нема КВБ или дијабетеса, метаболички синдром је предиктор ових стања. Када се појаве КВБ или дијабетес, метаболички синдром већ постоји а број компоненти присутног синдрома доприноси развоју ових болести.

У 2005, International Diabetes Federation (IDF) и American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (АНА/NHLBI) (78) покушавају да уједначе критеријуме клиничке дефиниције. Упркос томе, њихове препоруке се разликују у погледу обима струка. IDF избацује инсулинску резистенцију али поставља обим струка као обавезан од 5 фактора потребних за дијагнозу и подвлачи да је мерење обима струка погодан појединачни поступак за епидемиолошка испитивања. Остали критеријуми су исти као и претходно предложени од стране АТР III. АНА/NHLBI мало модификују АТР III критеријуме и не сматрају да је абдоминална гојазност обавезан фактор. Остала 4 фактора ризика су исти као и код IDF. Поред тога, нема сагласности у погледу дефиниције абдоминалне гојазности. IDF препоручује да је праг обима струка за постављање дијагнозе абдоминалне гојазности ≥ 94 cm у мушкараца и ≥ 80 cm у жена европског порекла; АНА/NHLBI, препоручују вредности од ≥ 102 cm за мушкарце и ≥ 88 cm за жене. Ове вредности се поклапају са дефиницијом абдоминалне гојазности у водичу National Institutes of Health (79) који одговара индексу телесне масе од око 30 kg/m^2 у мушкараца. Вредности које даје IDF одговарају БМИ од око 25 kg/m^2 у мушкараца. IDF критеријуми инсистирају на различитим границама за особе различитог етничког порекла. Најчешће коришћене у клиничкој пракси су дефиниције које су објављене од стране АНА/NHLBI

(American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute) и IDF. Дефиниција WHO, EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) (80) и ACE (American College of Endocrinology) (81) дефинишу гликозну интолеранцију и IR као најважније компоненте MC. Насупрот њима, IR је изостављена као критеријум у дефинисању MC у случају NCEP ATP III и IDF. ACE не обухвата гојазност као компоненту овог синдрома, док је централна (абдоминална) гојазност неопходан критеријум за дијагнозу MC на основу дефиниције IDF. Критеријуми IDF за дијагнозу MC дати су у табели 3.

Табела 3. Критеријуми за дијагнозу MC према IDF (2005)

Централни тип гојазности (дефинисан као обим струка* на основу етнички специфичних вредности) Плус два од доле наведена 4 критеријума	
Повишена вредност триглицерида	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l) Или претходно лечење хипертриглицеридемије
Снижена вредност HDL-холестерола	< 40 mg/dl (1.03 mmol/l) мушкарци < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) жене
Повишена вредност крвног притиска	Систолни притисак > 130 или дијастолни >85mmHg Или претходно лечење хипертензије
Повишена вредност гликемије наше (FPG)	FPG ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) Или претходно дијагностикован Т2ДМ FPG > 100 мг/дл, OGTT се препоручује али није неопходан за дефинисање MC

*Ако је индекс телесне масе (ИТМ) > 30 kg/m², обим струка није неопходан

Централна (абдоминална) гојазност, која се процењује на основу вредности обима струка, у оквиру дефиниције IDF, представља најзначајнију компоненту овог синдрома, која је независно повезана са осталим компонентама синдрома, укључујући и IR. IR, коју није једноставно увек одредити у свакодневной клиничкој пракси, није неопходна за дијагнозу MC, на основу ове дефиниције. Централна гојазност изражена као вредност обима струка је зависна од пола и расне припадности (табела 4).

Табела 4. Етнички специфичне вредности обима струка

Континенти и Региони		Обим струка
Европа	Мушкарци	≥ 94 cm
	Жене	≥ 80 cm
Јужна Азија	Мушкарци	≥ 90 cm
	Жене	≥ 80 cm
Јапан	Мушкарци	≥ 90 cm
	Жене	≥ 80 cm
Кина	Мушкарци	≥ 90 cm
Јужна и Централна Америка	Користе се критеријуми Јужне Азије док не буду доступни специфичнији подаци	
Суб-Сахарска Африка	Користе се европски подаци док не буду доступни специфичнији подаци	
Источни Медитеран и Средњи Исток	Користе се европски подаци док не буду доступни специфичнији подаци	

Атерогена дислипидемија се односи на комбинацију повишених вредности триглицерида (TG), снижену вредност HDL уз повишене вредности аполипопротеина Б (Аpo В), партикула мале густине LDL и HDL, при чему су све ове компоненте независно атерогене и присутне код људи са Т2ДМ и МС (82). Снижена вредност HDL-холестерола и повишена вредност TG се често срећу код особа са IR, са или без Т2ДМ, и представљају факторе ризика за развој коронарне болести (83, 84).

Додатни метаболички параметри повезани са МС

На основу IDF консензуса истичу се и други параметри који су у вези са МС које треба узети у обзир приликом научно-истраживачког рада у циљу испитивања повезаности МС и ризика од настанка КВБ и /или Т2ДМ (табела 5). Употреба ових додатних параметара би у будућности требало да омогући боље сагледавање и дефинисање МС.

Табела 5. Одређивање других параметара повезаних са МС

Поремећај дистрибуције масног ткива	Дистрибуција масног ткива DEXA Централна дистрибуција масног ткива ЦТ/МРИ Биомаркери масног ткива: лептин и адипонектин Масно ткиво јетре (MRS)
Атерогена дислипидемија	Апо В (или non-HDL-холестерол) Мале LDL партикуле
Поремећај гликорегулације	OGTT Инсулин наше/проинсулин НОМА-IR
IR	IR Bergman Minimal Model Повишен ниво слободних масних киселина M index Klamp
Васкуларна дисфункција	Мерење ендотелијалне дисфункције Микроалбуминурија Повишен ниво CRP-а
Проинфламаторно стање	Повишен ниво инфл аматорних цитокина (TNF-alpha, IL-6) Смањење нивоа адипонектина
Протромботичко стање	Фибринолитички фактори (PAI-1) Фактори згрушавања (фибриноген)
Хормонски статус	Хипофизна-адrenalна осовина

Преглед других дефиниција МС дат је у табели 6.

Табела 6. Преглед других критеријума за дијагнозу МС

WHO *: IGT, IFG, T2DM или смањена инсулинска сензитивност* плус два критеријума Однос струк/кук Мушкарци ≥ 0.9 Жене ≥ 0.85 и/или ИТМ $\geq 30 \text{ kg/ m}^2$ TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ и/ или HDL-Н: Мушкарци $< 35 \text{ mg/dl}$ Жене $< 39 \text{ mg/dl}$ ТА: $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ IGT, IFG или T2DM микроалбуминурија
EGIR : Плазма инсулин >75 перцентила плус два критеријума Обим струка Мушкарци $\geq 94 \text{ cm}$ Жене $\geq 80 \text{ cm}$ TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ и/ или HDL-Н $< 39 \text{ mg/dl}$ код жена или мушкараца ТА: $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ IGT или IFG
NCEP ATP III : Ниједан. Али било који од 3 фактора од понуђених 5 Обим струка Мушкарци $\geq 102 \text{ cm}$ Жене $\geq 88 \text{ cm}$ TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ HDL-Н: Мушкарци $\leq 40 \text{ mg/dl}$ Жене $\leq 50 \text{ mg/dl}$ ТА: $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ Glyc.: $> 110 \text{ mg/dl}$

AACE: IGT ili IFG.Плус било који од понуђених на основу клиничке процене
ИТМ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$
TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ HDL-Н: Мушкарци $< 40 \text{ mg/dl}$ Жене $< 50 \text{ mg/dl}$
ТА: $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
IGT ili IFG
Друге карактеристике IR

AHA/NHLBI: Ниједан. Али било који од 3 фактора од понуђених 5
Обим струка Мушкарци $\geq 102 \text{ cm}$ Жене $\geq 88 \text{ cm}$
TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$ HDL-Н: Мушкарци $\leq 40 \text{ mg/dl}$ Жене $\leq 50 \text{ mg/dl}$
ТА: Систолни 130 mmHg или дијастолни $\geq 85 \text{ mmHg}$
Glyc.: $\geq 100 \text{ mg/dl}$

*WHO: World Health Organisation, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programme-Adult, AACE: American Association of Clinical Endocrinology, AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute, IR: инсулинска резистенција, IGT: impaired glucose tolerance (оштећена гликозна толеранција), IFG: impaired fasting glucose (оштећена гликозна толеранција наште), WHR: waist-hip ratio (однос струк/кук), WC: waist circumference (обим струка), TG: триглицериди, * Инсулинска сензитивност мерена у току хиперинсулинемског еугликемијског клампа • Неки мушкарци могу да имају више метаболичких фактора ризика када је обим струка гранично повишен нпр. 94-102 cm. Такви пацијенти обично имају значајан генетски фактор у развоју IR. • Позитивна породична анамнеза Т2ДМ, полицистични оваријални синдром, мањак физичке активности, старење и етничка припадност групи код које се чешће јавља Т2ДМ.

Етиопатогенеза МС

Сакупљено је довољно доказа који потврђују да је метаболички синдром повезан са већом опасношћу за појаву дијабетеса тип 2 и кардиоваскуларних болести. Препознавањем стварне величине глобалне епидемије дијабетеса тип 2 и гојазности, очекује се знатан пораст преваленце метаболичког синдрома на чијем ће таласу доћи и до пораста преваленце кардиоваскуларних болести, водеће опасности по здравље и живот људи на прелазу векова.

Последњих година се са знало да су запаљено масно ткиво, вишак висцералне масти и инсулинска резистенција критични елементи који утичу на испољавање особности метаболичког синдрома. Сада се упознају последице које дисфункционо масно ткиво има на ектопичну акумулацију масти и развој атерогенезе као основног поремећаја у настанку кардиоваскуларне болести. Идентификација интрацелуларних сигналних елемената и регулаторних фактора непосредне метаболичке судбине липида кључна је за откривање утицаја метаболичког синдрома на атерогену дислипидемију. Неколико липидних метаболита играју кључну улогу у регулацији инсулинског сигналног пута који има за последицу деловање на ендотелну функцију и почетак васкуларног оштећења. Концепт да

дисфункционо масно ткиво не може правилно да распоређује вишак енергије пореклом из претераног калоријског уноса у комбинацији са смањеном енергијском потрошњом поставља оквир за упознавање основних детерминанти метаболичког синдрома у различитим популацијама. Решење тих непознаница неопходно је за оптимални поступак са метаболичким синдромом и смањењем глобалне опасности од кардиоваскуларне болести (85). Масно ткиво се некада сматрало инертним, чија је улога само депоновање вишка енергије. Откриће многих биоактивних протеина које луче адипоцити дало је много значајнију улогу овом ткиву, посебно у погледу инсулинске резистенције и метаболичког синдрома. То је касније подвучено налазом да многи од тзв. адипокина имају способност да утичу на метаболизам липида и гликозе, не само локално, у масном ткиву већ и у скелетним мишићима и јетри. Поред тога, нађено је да неки адипокини имају улогу у регулацији апетита или имају значајан утицај на запаљење и васкуларну биологију (86).

Масно ткиво сисара састоји се од светлог и мрког масног ткива, али постоје и мешана подручја. Оба ткива имају заједничких метаболичких особина али, док је светло ткиво углавном депо вишка енергије, мрко масно ткиво има улогу органа који троши енергију. Адипогенеза је процес којим се усмеравају ћелије претходнице (преадипоцити) у правцу зрелих адипоцита. Диференцијација адипоцита значи структурне промене, ћелијски застој, акумулацију липида и стицање рецептора за инсулин и експресију адипокинина.

Преадипоцити се усмеравају ка развоју у адипоците али се они морфолошки не разликују од фибробласта. Преадипоцити из сисарских ткива могу да спроведу терминалну диференцијацију без додатних деоба (87). Претходници адипоцита, преадипоцити могу да имају фагоцитну активност тако да под одређеним условима имају сличност са макрофагима. Пролиферишући преадипоцити имају способност фагоцитозе и без спољне стимулације, али ова способност нестаје када се заустави пролиферација. Макрофаги могу да преузму и депонују липиде (88).

Поремећај инсулинске сензитивности и/или хиперинсулинемија су присутни код већине људи са МС. Сматра се да је IR најзначајнији етиопатогенетски фактор за настанак МС, односно за развој већине метаболичких поремећаја повезаних са овим синдромом (89, 90). Насупрот овој хипотези о улози IR, NHLBI/АНА је предложила још најмање два етиолошка фактора која поред IR имају значајну улогу: *гојазност и поремећај функције масног ткива и констелација независних фактора који утичу на развој специфичних*

компоненти МС, укључујући проинфламаторно стање и неколико ендокриних фактора повезаних са масним ткивом (91). Треба напоменути да је по неким ауторима IR значајнија за развој МС него гојазност (92). Овакав став се види у дефиницији МС од стране WHO, која захтева много прецизније показатеље за присуство IR. На основу ових критеријума захтева се присуство повећане вредности гликемије, хиперинсулинемија или смањена инсулинска сензитивност мерена у условима хиперинсулинемијског еугликемијског клампа. За сада није могуће дати прецизан одговор о нивоу значајности IR, односно гојазности на развој МС поготово када се узме у обзир да су они међусобно веома уско повезани. Код особа које немају T2DM, преваленца МС и број фактора који се групишу у оквиру овог синдрома расту у функцији повећања вредности FPG, док инсулинска сензитивност опада са повећањем броја ових фактора. Резултати ових студија указују да је већина особа са МС инсулин резистентна, али постоје и студије које не потврђују ову везу између IR и МС. У студији која је обухватила недијабетичаре са повећаном телесном тежином, 78% испитаника са МС су имали IR, али је од њих не више од 52% са IR задовољавало критеријуме за дијагнозу МС (93). Улога гојазности у настанку МС се може видети на основу корелације између пораста преваленце МС и гојазности у САД и другим земљама (94-96). Али треба напоменути да само трећина људи који су гојазни задовољава критеријуме за присуство МС. Ова чињеница указује на то да и други фактори, као што је генетско наслеђе, имају значајну улогу у настанку МС (97-99).

IR има централно место у етиопатогенези МС и она представља ефективни трандуктор спољашњих утицаја, као што су гојазност (нарочито висцерални тип), стрес и кардиореспираторна активност. С друге стране, под утицајем наведених фактора, инсулин остварује значајне ефекте на метаболизам гликозе, липида, контролу крвног притиска и васкуларну активност (неглукозна активност инсулина). Оно што је значајно истаћи је да IR пер се није довољна да поремети гликозни метаболизам, јер је за то потребна и β -ћелијска дисфункција, а то исто важи и за утицај IR на метаболизам липида, вредности крвног притиска и васкуларну функцију. Сваки од ових хомеостатских система је под мултифакторијалним утицајем и потребан је поремећај на једном или више нивоа да би дати хомеостатски систем остао без контроле.

Повезаност МС са благим степеном инфламације је до сада документована у више наврата, међутим, још увек није довољно јасно у којој мери је хронична инфламација последица

односно узрок МС (100, 101). ЦРП, TNF- α , ϕ и бриноген и IL-6 су повезани са МС, али постоје и подаци који показују да повишен ниво ЦРП-а јесте добар предиктор развоја МС, мада се ово опажање односи пре свега на женски пол (102). Прекомерна исхрана, физичка неактивност и процес старења су повезани са повећањем количине масног ткива и нивоа цитокина, што фаворизује развој IR, МС и Т2ДМ (103). Пораст количине масног ткива доприноси развоју IR преко метаболичких и хормонских механизма (104, 105). Један од најзначајнијих фактора у развоју IR је повећање нивоа циркулишућих слободних масних киселина (FFA). Флуks FFA расте у функцији повећања количине масног ткива. FFA у плазми, највећим делом, настају из триглицерида депонованих у масном ткиву деловањем хормонски сензитивне липазе. Масне киселине, такође, настају и процесом липолизе из триглицеридима богатих липопротеина деловањем липопротеинске липазе. Инсулин је подједнако битан фактор у процесу контроле антилиполизе, као и стимулације липопротеинске липазе. Најважнији механизам деловања инсулина је инхибиција процеса липолизе у масном ткиву. Пораст IR доводи до интензивирања процеса липолизе из триглицерида у масном ткиву, што повећава ниво FFA и самим тим додатно доприноси инхибицији антилиполитичког ефекта инсулина, узрокујући липолизу. У јетри, FFA стимулише глуконеогенезу, синтезу триглицерида и VLDL, фаворизујући на тај начин снижење нивоа HDL и повећање нивоа LDL. У мишићима, FFA инхибира инсулин-посредовано преузимање гликозе, смањује стварање гликогена и повећава ниво интрамиоцелуларних липида. Акумулација FFA у панкреасним острвцима доприноси настанку поремећаја инсулинске секреције, што доводи до настанка гликозне интолеранције (106). Поред ових метаболичких ефеката, адипоцити могу да утичу на инсулинску сензитивност посредством ослобађања различитих пептида. Адипоцити и моноцити, пореклом из макрофага који се налазе у масном ткиву, доводе до производње проинфламаторних цитокина као што су IL-6, резистин и TNF- α . У хуманом субкутаном масном ткиву постоји снажна позитивна веза између генске експресије CD68 (маркер макрофага) и TNF- α продукције и IL-6. Такође, уочена је значајна инверзна корелација између CD68 mRNA и инсулинске сензитивности (107). Код људи, TNF- α се не ослобађа у циркулацију, али делује на локалном нивоу инхибирајући инсулинску сигнализацију (108). Повишен ниво TNF alfa i IL 6 су разарајући за нормалне преадипоците а у зрелим адипоцитима ови цитокини оштећују пренос инсулинског сигнала због чега се блокира

фосфорилизација тирозина (109). Хумане масне ћелије, за разлику од мишијих, не производе резистин, хормон који је повезан са IR у гојазности. Из тих разлога резистин, вероватно, не утиче на инсулинску сензитивност код људи. IL-6 и адипокини, као што су лептин и адипонектин, се ослобађају у циркулацију. Повишен ниво IL-6 је значајно повезан са IR. Макрофаги и адипоцити продукују IL-6 који стимулише хепатичну синтезу CRP-а, серумског амилоида А, фибриногена и PAI-1. Такође, IL-6 стимулише хепатичну продукцију глукозе, синтезу BLDL у јетри и повећава IR на нивоу мишића. Плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1) јесте инхибитор фибринолитичког система и повишен је у запаљенским стањима, као што су гојазност или метаболички синдром. Иако првенствено потиче из тромбоцита и ендотелних ћелија, неколико студија је показало да повишен ниво PAI-1 у гојазности потиче највише из производње у масном ткиву (103, 110-112).

Мада је лептин пре свега хормон ситости, показано је да он такође има проинфламаторни и тромбоцитно проагрегациони ефекат. Њега највише производе и луче адипоцити, али је његова секреција, за разлику од адипонектина, у позитивној корелацији са величином адипоцита и гојазношћу. Лептин има сличности са проинфламаторним цитокинима IL-6 и IL-12. Важан је за регулацију апетита и потрошњу енергије; повишен ниво лептина у гојазности последица је резистенције на његово деловање. Лептин је повезан са хипертензијом у гојазних преко деловања на централне симпатичке регулаторне путеве. Повезан је и са неоинтималним задебљањем после оштећења крвних судова (113). Адипонектин има антиинфламаторни ефекат и повећава инсулинску сензитивност. Концентрација адипонектина у плазми је нижа код особа са MC. Адипонектин повећава инсулинску сензитивност, транспорт гликозе у мишиће, као и оксидацију масних киселина а смањује хепатичну гликозну продукцију и ниво интрацелуларних триглицерида (103, 114-118).

. Према томе, IR није само повезана са инфламацијом, већ активација инфламаторног процеса може да утиче на развој IR односно MC. MC са својим карактеристикама (IR, T2DM, дислипидемија, хипертензија, удружени са абдоминалним типом гојазности) веома подсећа на Cushingov синдром. Међутим, код обичне гојазности ниво кортизола у плазми је у границама нормале. Ензим 11β-хидроксистероид дехидрогеназа тип 1 (11β-HSD1) у зрелим адипоцитима и хепатоцитима, конвертује неактивне циркулишуће 11-кето стероиде у активне глукокортикоиде, појачавајући локални глукокортикоидни ефекат. 11β-HSD1 је

повишен у масном ткиву код гојазних људи и експерименталних мишева. Трансгенетски мишеви код којих постоји појачана експресија 11 β -HSD1 у масном ткиву развијају МС. Насупрот њима, мишеви који немају 11 β -HSD1 експресију су резистентнији на метаболичке последице стреса и висококалоричну исхрану (119). Дефицит 11 β -HSD1 у масном ткиву има протективни ефекат у смислу развоја метаболичког фенотипа, што у будућности може да буде и мета за терапијске интервенције, јер би снижење нивоа овог ензима могло имати повољан ефекат у терапији МС.

С обзиром на то каква је комплексна природа метаболичког синдрома, за успешну терапију неопходан је мултидисциплинарни приступ лечењу, који обухвата све компоненте метаболичког синдрома. Када се постави дијагноза МС, лечење мора бити агресивно и без компромиса у циљу смањења ризика од настанка КВ компликација и Т2ДМ. Сви пацијенти са овим синдромом би требало да прођу комплетну процену присуства КВ ризика, укључујући пушачки статус.

IDF препоручује као примарну меру у лечењу МС промену животног стила.

Здрав начин живота подразумева:

- Умерену калоријску рестрикцију (у циљу смањења телесне тежине од 5 до 10% у току прве године),
- Умерено повећање физичке активности, и
- Промену у начину исхране (120-126).

Код особа код којих промена животног стила није била довољна у терапији МС, а који се сматрају високо ризичном популацијом за развој КВ компликација, неопходно је применити медикаментозну терапију у циљу лечења МС. Данас постоји велика потреба за применом терапије која би пре свега утицала на етиопатогенетски механизам МС и на тај начин довела до нормализације свих фактора ризика, а самим тим и до превенције настанка метаболичких и КВ компликација. За сада, етиопатогенеза МС није довољно јасна, па се зато овакав вид специфичне фармаколошке терапије још увек не може применити. Терапија МС се данас базира на индивидуалном лечењу сваке компоненте МС са циљем да нормализација сваке компоненте *per se* утиче на смањење ризика за развој КВ компликација и дијабетеса (127-135).

1.3. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ X

Лептин, као продукт адипоцита учествује у регулацији телесне масе супресијом уноса хране и/или повећањем енергетске потрошње. Тиреоидни хормони који повећавају ниво базалног метаболизма и термогенезе су један од лептинских регулаторних фактора, тако да дисфункција штитасте жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина. Код болесника са смањеном функцијом штитасте жлезде верификован је повишен ниво лептина у односу на здраве особе са идентичним степеном ухрањености, док друге студије овај резултат нису потврдиле.

Повезаност субклиничког хипотиреоидизма и кардиометаболичког ризика испитивана је у веома малом броју студија (42, 43, 49, 136, 137). Фактори који доводе до повећаног ризика развоја кардиоваскуларних болести у субклиничком хипотиреоидизму нису у потпуности јасни, али се ова повезаност делом доводи у везу са повишеним крвним притиском, атерогеним липидским и липопротеинским статусом, проинфламаторним стањем, ендотелном дисфункцијом и хипркоагулабилношћу крви (2-8). Удрженост субклиничког хипотиреоидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњена. Неколико проспективних студија је испитивало ову потенцијалну удруженост (6, 13, 47, 50), међутим резултати су конфликтни. CX и кардиоваскуларни ризик испитиван је и у неколико метаанализа (51-53), али резултати су такође конфликтни. Razvi S. и сарадници у метаанализи (54) нису нашли удруженост удруженост субклиничке хипотиреозе и кардиоваскуларних фактора ризика у групи старијих болесника. Rodondi N. и сарадници у метаанализи (7) истичу удруженост CX и коронарне болести. У овој студији CX била је повезана са повећаним ризиком од смрти као и повећаним ризиком за коронарну болест. Ризик за оба узрока смрти био је већи ако је $TSH > 10$ mIU/ml, а смрт као резултат коронарне болести ако је $TSH > 7$ mIU/ml.

Данас је јасно показано да лептин секретован од стране масног ткива у повећаној концентрацији представља фактор ризика настанка кардиоваскуларних болести а дисфункција штитасте жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина (138-140). Истовремено, увећање масне масе тела код болесника са субклиничком хипотиреозом може допринети порасту нивоа лептина и развоју инсулинске резистенције (141-148), што поред ранијег схватања узрока повећаног кардиоваскуларног ризика може имати уплива у објашњењу ових етиопатогенетских повезаности. Teixeira PF. и сарадници

у групи од 55 особа са субклиничком хипотиреозом показали су постојање повишених вредности лептина (138).

МС се може дефинисати на различите начине, али централни тип гојазности, дислипидемија, поремећај гликозне толеранције и хипертензија представљају његове главне карактеристике. Ови критеријуми су конзистентни са подацима добијеним на основу INTERHEART студије, која је показала да се дислипидемија, хипертензија, абдоминална гојазност и дијабетес налазе међу девет најзначајнијих фактора ризика који заједно чине 90% популационог ризика за настанак инфаркта миокарда (149). Масно ткиво има важну улогу у патогенези МС, промовишући инфламацију, хипертензију и дислипидемију, који заједно доприносе развоју Т2ДМ, атеросклерози и тромбози. Абдоминално масно ткиво је главни извор FFA, за које је показано да имају проаритмијски ефекат. Продужено ослобађање FFA је повезано са развојем Т2ДМ, с обзиром на то да је показано да оне промовишу IR и да су повезане са развојем поремећаја функције бета-ћелија панкреаса. Абдоминална гојазност јесте важан предиктор лошег клиничког исхода, као што је изненадна смрт. У Париској Проспективној Студији И, која је обухватила 7079 асимптоматских мушкараца, старости од 43 до 52 године, који нису имали исхемијску болест срца на почетку, показано је да што је био већи сагитални абдоминални дијаметар (мера абдоминалне гојазности), то је био већи ризик од изненадне смрти. Ова повезаност је била независна од ИТМ и познатих КВ фактора ризика (150).

Постоји доста радова који показују да МС повећава ризик настанка КВ и других узрока смрти (151, 152). У Ботниа студији, која је обухватила 4483 особе са нормалном гликозном толеранцијом, оштећеном толеранцијом на гликозу или Т2ДМ, који су праћени у просеку 6.9 година, присуство МС је утростручило ризик за настанак коронарне болести и шлога. Такође, треба напоменути и популациону проспективну кохортну студију која је обухватила 1209 Финаца, старости 42–60 година, без КВ обољења и Т2ДМ на почетку студије, која је показала да присуство МС повећава ризик за настанак коронарне болести више од четири пута, као и да присуство МС удвостручује настанак осталих узрока смрти. Особе које су имале више фактора ризика за МС биле су изложене и већем ризику. Оваква повезаност је била евидентна и у Јапанској студији, која је обухватила 808 особа без хипертензије, дислипидемије или Т2ДМ на почетку студије. Ова студија је показала да мушкарци са најмање три карактеристике МС имају два пута већу инциденцу настанка

коронарне болести (153). У САД Сан Антонио Хеарт Студија је показала да истовремено присуство дијабетеса и МС повећава КВ ризик, нарочито код жена (154).

Повећан ризик од настанка КВ обољења у МС је повезан са више фактора ризика, али дислипидемија има вероватно најзначајнију улогу. МС и Т2ДМ су повезани са дислипидемијом која се карактерише повишеним нивоом триглицерида и LDL, и сниженим нивоом HDL-холестерола. Ниво LDL-холестерола је углавном у границама нормале. Овакав профил липида се често означава као атерогени дислипидемијски фенотип. Анализом података, добијених из Енглеске проспективне студије о дијабетесу (UKPDS), показано је да је поремећај липида најзначајнији фактор ризика за развој коронарне болести у Т2ДМ, нарочито код жена (155). Снижен ниво HDL-холестерола ($< 1.04 \text{ mmol/l}$) и повишен ниво триглицерида ($> 1.7 \text{ mmol/l}$), су јасни маркери повећаног КВ ризика, што је јасно назначено у садашњим терапијским водичима. Подаци добијени из кардиоваскуларне студије из Квебека такође показују да је повећан ниво LDL-холестерола повезан са повећаним ризиком од настанка исхемијске болести срца (156). Повећан ниво LDL-а повезан је и са настанком Т2ДМ, *пер се*.

Оригиналност ове студије огледа се у идентификацији кардиометаболичког ризика код болесника са СХ, каои посебном разматрању ефекта величине масне масе тела, нивоа лептина и инсулинске резистенције у свеобухватном ризику. Повезаност субклиничког хипотиреозидизма и Метаболичког синдрома Х испитивана је у веома малом броју студија, док у нашој средини овакве студије нису спроведене.

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ испитивања је одређивање учесталости Метаболичког синдрома X и кардиоваскуларних фактора ризика које он са собом носи у популацији болесника са субклиничком хипотиреозом. У складу са основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Учесталост Метаболичког синдрома X (у складу са дефиницијом IDF из 2005. године) у популацији болесника са субклиничком хипотиреозом.
2. Учесталост појединих клиничких и лабораториских маркера Метаболичког синдрома X који имају проатерогени потенцијал у болесника са субклиничком хипотиреозом: ИТМ, процентуални удео масне масе тела, дистрибуција масне масе тела (обим струка, однос обима струк/кук), артеријска тензија, липидни профил, ниво ацидум урикум, серумски ниво лептина и степен резистенције на инсулин.
3. Индентификација параметара који могу указати на повећан кардиометаболички ризик код болесника са субклиничком хипотиреозом.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање представља клиничку, неинтервентну студију пресека. Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета ЗС Нови Пазар и спроведено у ЗС Нови Пазар. У истраживање је укључено 140 болесника узраста 18-65 година и то 105 болесника са субклиничком хипотиреозом и контрола група од 35 здрава, нормално ухрањена испитаника без субклиничког хипотиреоидизма.

Истраживање је спроведено по следећем протоколу:

1. Потписивање информисаног пристанка. Пре било ког поступка везаног за студију, пацијент је информисан о карактеру студије, прочитао је информисани пристанак и исти потписао.
2. Узимање анамнестичких података. Анамнестички подаци су узимани путем структурисаног анамнестичког упитника.
3. Физикални преглед
4. Антропометријска мерења. Пацијенти су на преглед долазили у стању на таште (нису узимали храну 12 до 14h).
5. Лабораторијске анализе: узети су биолошки узорци за лабораторијске анализе: 1 епрувета са ситратом за SE, једна епрувета са ЕДТА (5ml) за ККС, 2 епрувете за издвајање серума (од по 10ml) за одређивање биохемијских анализа (гликемија, HDL, LDL) и имунометријске анализе (инсулин, лептин, fT4, fT3, TSH).

У студију су укључени пацијенти који су задовољавали све укључујуће критеријуме и нису имали ни један искључијући критеријум.

Укључујући критеријуми:

1. потписан информисани пристанак
2. старост пацијента 18-65 година

Искључујући критеријуми:

1. присуство акутних инфекција у протекле 2 недеље

2. позитиван биохуморални синдром запаљења (убрзана SE i леукоцитоза уз повишен ЦРП и фибриноген).
3. вредности fT3 i fT4 у референтним опсезима
4. примена лекова који могу да утичу на испитиване параметре (гlikоcортикоиди, препрати јода, амиодарон, диуретици, литијум, цитостатици, антидепресиви, естрогени, андрогени).
5. присуство хроничних болести које могу да утичу на испитиване параметре (системске аутоимунске болести, малигне болести, хронична бубрежна слабост, инсуфицијенција јетре, акутни кардиоваскуларни и цереброваскуларни инзулти и инзулти у претходних 6 месеци).
6. Претходна употреба радиоактивног јода, хируршке интервенције штитасте жлезде и спољашње зрачење регије врата.

Током истраживања примењене су следеће методе:

1. Узимање анамнестичких података је извршено путем структурисаног анамнестичког упитника.

Анамнестички упитник садржи: административне податке испитаника (име и презиме, ЈМБГ, пол, место рођења, место становања, професија), анамнезу по системима, личну, породичну и социјално-епидемиолошку.

Из личне анамнезе узети подаци о ранијим болестима, повредама и хируршким интервенцијама. Добијени су и подаци о евентуалном коришћењу лекова и њиховом утицају на испитиване параметре и искључујуће критеријуме. Из анамнестичких података по системима добијени су подаци о евентуалном присуству акутних и хроничних обољења која би утицала на испитиване параметре током истраживања.

2. Физикални преглед обухвата: општу инспекцију и систематски преглед: главе и врата, грудног коша и плућа, срца и крвних судова (мерење артериског крвног притиска индиректном методом над a.brachialis помоћу живиног манометра у mmHg), трбуха и трбушних органа, урогениталног система, коштаног-зглобног и мишићног система, нервног и ендокриног система.

2. Антропометријска мерења:

- 2.1. Мерење телесне масе вршиће се медицинском децималном вагом, са покретним теговима, прецизношћу од 0,1kg.
- 2.2. Телесна висина ће се мерити антропометром по Мартину са прецизношћу од 0,1 cm.
- 2.3. Мерење обима струка вршиће се у стојећем ставу у нивоу средине растојања између ребарног лука и спине илијак антериор супериор.
- 2.4. BMI – Body Mass Index ће се рачунати као количник телесне масе (kg) и телесне висине (m²),
- 2.5. Мерење величине масне масе тела применом поступка биоелектричне импедане анализе. С обзиром на то да се поменута метода заснива на индиректној процени телесне композиције мерењем укупног отпора и отпора појединих делова тела протоку слабе струје, а зависи од степена хидрираности, испитаницама ће бити препоручено да ништа не једу, нити пију, најмање четири часа пре мерења, да физичку активност избегавају 12 сати пре мерења, да не уносе алкохол 48 сати пре мерења, да не узимају диуретике седам дана пре мерења, као и да 30 минута пре мерења испразне мокраћну бешику. Мерење количине масне масе у телу ће бити вршено Tanita Body Composition Analyzer BC-418 MA III, (Tanita Corporation, MADE IN P.R.C.2004.) који омогућује сегментну анализу телесног састава, те ће бити добијени следећи параметри: укупна телесна маса (ТМ), укупна масна маса у процентима и килограмима (BF%, BF kg). Техничке карактеристике апарата: Max 136 kg, делта=0.1kg, %Body fat increments: 0.5%.

3. Лабораторијска испитивања

- 3.1. Комплетна крвна слика (KKS) подразумева одређивање осам параметара и то WBC (леукоцити), RBC (eritrociti), HGB (хемоглобин), HCT (хематокрит), MCV (средња запремина еритроцита), MCH (средњи садржај хемоглобина), MCHC (средња концентрација хемоглобина у еритроцитима) и PLT (тромбоцити). Метода одређивања: проточна цитометрија. Апарат: ABX, Roche, аутоматизован хематолошки бројач. Коефицијент варијације: мање од 5%. Референтне вредности

су: WBC: мушкарци и жене, одрасли $3.50-10.00 \times 10^6/L$; RBC мушкарци, одрасли $3.50-6.20 \times 10^{12}/L$; жене $3.00-5.80 \times 10^{12}/L$. HGB одрасли, мушкарци 120-165g/L; жене 110-155g/L. MCV 80-103 fL; MCH 26.50-33.50pg; MCHC 315.00-360.00g/L; PLT $150-390 \times 10^9/L$.

3.2.Фибриноген је одређиван методом имунопреципитације у течној фази са нефелометријском детекцијом на апарату CIATRON каогулометар, Turboх фибриноген тест, ORION diagnostic; референтне вредности 2.00-4.50 g/L

Коефицијент варијације: 3.40%.

3.3.CRP је одређиван метода одређивања: имунохемијски поступак на принципу **суве хемије**.

Апарат: Vitros 250 аутоматски биохемијски аналајзер

Референтне вредности: 0.00-10.00 mg/L

Коефицијент варијације: 4.60%

3.4.Мокраћна киселина, (acidum uricum) метода одређивања је колориметријско одређивање где је интезитет боје добијеног хромогена пропорционалан концентрацији мокраћне киселине у узорку. Потрбно је присуство ензима уриказе који разлаже мокраћну киселину на алантоин и водоник-пероксид који уз присуство пероксидазе и одговарајућег хромогена даје обојени оксидациони спој и воду.

Апарат: Vitros 250, аутоматизован биохемијски аналајзер

Референтне вредности: мушкарци $210-430 \mu\text{mol}/L$; жене, $160-360 \mu\text{mol}/L$

Коефицијент варијације: 1.60%

3.5.Гликемија наше, метод одређивања је референтна метода прилагођења принципима **суве хемије** која подразумева присуство хексокиназе, превођења глукозе до глукозе-6-фосфата а затим до 6-фосфоглуконата и NADPH. Апсорбанција овог последњег анализата је пропорционална концентрацији глукозе у испитиваном узорку – спектрофотометријска метода мерења апсорбанције редукованог коензима NADPH.

Апарат: Vitros 250 аутоматски биохемијски аналајзер

Референтне вредности: 3.60-6.10 mmol/L

Коефицијент варијације: 2.00%

3.7. Липидни статус холестерол, триглицериди, LDL, , dHDL метода одређивања свих параметара је колориметријски поступак заснован на принципу **крајње тачке**. Метода је прилагођена принципима **суве хемије**.

Апарат: Vitros 250, аутоматизовани биохемијски аналјзер

Референтне вредности: Холестерол: 0.00-5.20mmol/L; Триглицериди: 0.40-1.62mmol/L; dHDL: 1.00-2.80mmol/L ;LDL 2.80-4.10mmol/L;

Коефицијент варијације: dHDL 3.50% , Hol 2.50% , Trig 1.30%

Индекс атеросклерозе (ASI) одређен је односом: LDL/HDL-h. Референтне вредности: 1.61-3.11

3.6. Инсулин одређује се хемилуминисцентним имунохемијским поступком

Апарат: IMMULITE® DPC

Референтне вредности: 6-27µIU/ml

Коефицијент варијације: 4.30%

3.8. Лептин се одређује поступком Лептин E077 који је изузетно осетљив, специфичан и поуздан. Заснива се на **sandwich assay** методи у којој се користе два специфична Ат високог афинитета везивања. Лептин из испитиваног узорка се веже за прво антитело везано за чврсту подлогу, на микротитарској плочи. Затим, се у испитивану смешу додаје секундарно специфично антитело, обележено ензимом *пероксидазом*, које одваја првобитно везан лептин при чему настаје комплекс лептин-Ат1-Ат2-обележено ензимом који сада разара специфичан супстрат додат у реакциону смешу. Као производ реакције добија се обојено једињење чији интензитет боје одговара концентрацији лептина у узорку. За овај поступак се користе одговарајући реагенси, калибратори и контролни серуми. Реагенси: DRG International, Inc. USA. Концентрација лептина биће одређивана у плазми пацијената, а количина узорка је 15µL. Вредности концентрације лептина у серуму углавном зависе од садржаја масти у организму и код гојазних особа су оне више а код потхрањених (мршавих) су ниже. Апарат: DRG® (EIA-2395, verzija 7.0).

Референтне вредности: мушкарци : од 2.00-5.60 ng/ml, жене: од 3.70 -11.10 ng/ml.

Коефицијент варијације: 5.95%

3.9. Хормони тиреодне осовине: TSH, T3, fT3, T4 и fT4.

TSH, T3, T4 и fT4 се одређују имунохемијском методом и то хемилуминисцентним поступком уз присуство хемилуминисцентног супстрата. Метода је аутоматизована.

Апарат: IMMULITE® DPC

Референтне вредности: TSH: 0.27-4.20 mIU/ml T3: 1.10-3.10 nmol/L T4: 58-161 nmol/L fT4: 10-22 pmol/L

Коефицијент варијације: T3: 9.70% , fT4: 6.20%, TSH: 5.50%

Хормон fT3 се одређује ензимским флуориметријским поступком ELFA на миниVIDAS имунохемијском аналјзеру . Референтне вредности су 4.00-8.30 pmol/L.Коефицијент варијације: 5.30 %

- 3.10. Процену степена инсулиске резистенције (Homeostasis assessment model, HOMA – IR index, HOMA – IR = гликемија наше (mmol/l) x инсулинемија наше $\mu\text{U/ml}/22.5$ (Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28: 412-419,1985).
Референтне вредности: 0-4.65

Формирање група: Крутеријум за увршћивање пацијената у групу са Субклиничком хипотиреозом је вредност TSH >4.2 IU/mL, а у контролну групу вредност TSH \leq 4.2 IU/mL.

Дијагноза MC је постављена на основу критеријума IDF : неопходно је постојање централног типа гојазности (који се код становника Европе дефинише као обим струка > 94cm код мушкараца а > 80cm у жена) плус било која два следећа фактора:

- Крвни притисак већи од 130/85mmHg или лечена претходно дијагностикована артериска хипертензија
- Триглицериди већи од 1,7mmol/l или специфични третман ове липидне абнормалности
- HDL-холестерол мањи од 1,03mmol/l код мушкараца и 1,29mmol/l у жена или специфичан третман ове липидне абнормалности
- Јутарња гликемија наше (FPG) > 5,6mmol/l или претходно дијагностикована шећерна болест типа 2.

3.1. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Пре започињања статистичке анализе лабораторијски извештаји са резултатима анализа пацијената су анонимизирани и додељен им је истраживачки број (ради заштите приватности пацијената, код је познат само истраживачу). Формирана је електронска база података у програму *SPSS* верзија 20.0.

Одређена је средња вредност, стандардна девијација (*SD*), медијана, минимална и максимална вредност, као и нормалност расподеле свих испитиваних континуалних варијабли (нормалност расподеле вредности унутар група је анализирана Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестовима). Континуалне варијабле са нормалном расподелом су презентоване као средња вредност $\pm SD$ у тексту и табелама, а оне са расподелом која није била нормална као медијана и распон минимална-максимална вредност. Категоријске променљиве су представљене у аполутним вредностима и као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли коришћена је једнофакторска *ANOVA* понављаних мерења и Т-тест за везане узорке код нормалне расподеле, односно алтернативно *Friedman*-ов тест (непараметарска алтернатива једнофакторској *ANOVA* поновљених мерења), *Mann-Whitney*-ов *U* тест (непараметарски тест, алтернатива Т-тесту) и *Wilcoxon*-ов тест еквивалентних парова за исходе који не следе нормалну расподелу, као и χ^2 тест за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских (дихотомних) варијабли. Испитивање два терапијска модалитета у две групе испитаника анализирано је путем комбиноване анализе варијансе (mixed between-within subjects ANOVA).

Статистички значајним сматрали смо све резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијене резултате истраживања смо приказали табеларно и графички. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета *SPSS* верзија 20.0.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. УТИЦАЈ СХ НА ИСПИТИВАНЕ ПАРАМЕТРЕ

У табели 1 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, као и резултат анализе варијанси (АНОВА тест), као и резултат тестирања разлика про-сечних вредности Студентовим Т тестом испитиваних параметара како у експери-менталној групи, тако и у групи без СХ. Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације ($> 30\%$) доказано је да серија има нормалну расподелу :

Табела 7. Просечна старост укупно

	Укупно		
	Број	Средња вредност	СД
Старост	140	41,56	11,92

Табела 8. Просечна старост у односу на групе и Т тест

	Са СХ			Без СХ		
	Број	Медиана	Skewness	Број	Медиана	Skewness
Старост	105	43,00	0,09	35	33,00	0,49
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
Старост	105	44,15	11,23	35	33,80	10,60
Анализа варијансе						
Старост	Ф=22,91, p<0,0001***					
Студ.Т тест						
Старост	Т, p<0,0001***					

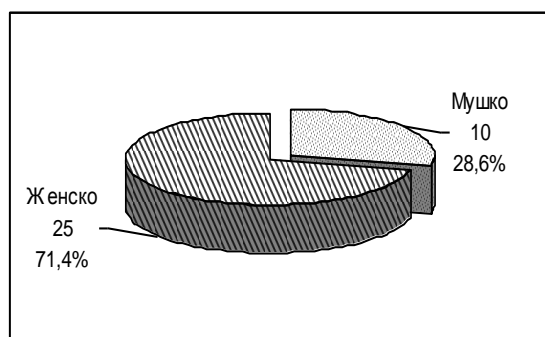
Просечна старост укупног броја испитаника била је $41,56 \pm 11,92$ година (мин 18, а мах 65, Мд=40 година). Просечна старост испитаника са СХ била је $44,15 \pm 11,23$ година (Мд=43 год.), а код испитаника без СХ била је $33,80 \pm 10,60$ година (Мд=33 год.).

Просечна старост 105 испитаника из експерименталне групе била је статистички значајно већа у односу на просечну вредност у 35 испитаника из групе без СХ (анализирано АНОВА тестом, $p < 0,0001$).

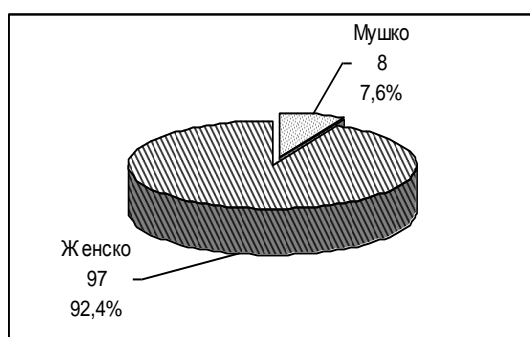
Према подацима из литературе учесталост субклиничке хипотиреозе у општој популацији областима суфицијентним јодом, креће се 2.8% код мушкараца и 7.8% код жена, са тенденцијом значајног пораста учесталости код старијих жена код којих овај поремећај достиже преваленцу и преко 15% (10). Слични резултати дати су и у другим студијама (11-14).

Табела 8а. Заступљеност према полу међу групама и просечна старост у односу на групе

	без СХ		са СХ		Укупно		Унутар пола	
	Број	%	Број	%	Број	%	χ^2	Сиг.
Мушко	10	28,6%	8	7,6%	18	12,9%	0,222	0,637
Женско	25	71,4%	97	92,4%	122	87,1%	42,492	0,000
Укупно	35	25,0%	105	75,0%	140	100,0%	35,00	0,000
У групама према полу χ^2	6,429		75,438		10,285		Значајно су бројније жене у групи без СХ ($p<0,011$), као и у групи са СХ ($p<0,011$). Међу женама су бројније оне са СХ, док међу мушкарцима нема разлике у заступљености.	
Сиг р	$p<0,011$		$p<0,000$		$p<0,001$			
Просечна старост	38,17±12,04		44,15±11,23		41,56±11,92			



Слика 1. Заступљеност према полу у групи без СХ



Слика 2. Заступљеност према полу у групи са СХ

Статистички значајно су бројније жене у групи без СХ ($p<0,011$), такође и у групи са СХ ($p<0,011$) у односу на мушкарце.

Када се анализира заступљеност унутар пола доказано је да су међу женама бројније оне са СХ, док међу мушкарцима нема разлике у заступљености болесника

у односу на појаву СХ ($p=0,637$). Према подацима из литературе СХ је чешћа код жена (157), тако се је и у нашем истраживању показала већа учесталост код женских болесника.

Просечна старост укупног броја мушких испитаника била је $38,17 \pm 12,05$ година (мин 19, а мах 63, година). Просечна старост испитаника мушког пола без СХ била је $34,3 \pm 10,47$ година (мин. 19, а мах. 53 година), а код испитаника са СХ била је $43,00 \pm 12,77$ година (мин. 30, а мах. 63 година).

Просечна старост 18 испитаника мушког пола није била статистички значајно различита у односу на СХ (анализирано АНОВА тестом, $p=0,131$).

Просечна старост укупног броја жена била је $42,06 \pm 11,87$ година (мин. 18, а мах. 65 година). Просечна старост испитаника женског пола са СХ била је $44,25 \pm 11,17$ година (мин. 21 а мах. 65 година), а код испитаника без СХ била је $33,60 \pm 10,86$ година (мин. 18, а мах. 56 год.).

Просечна старост 97 испитаника женског пола била је статистички значајно већа у односу на просечну вредност у 25 испитаника из групе без СХ (анализирано АНОВА тестом, $p < 0,0001$).

4.1.1. АНТРОПОМЕТРИСКИ ПАРАМЕТРИ

Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације (> 30%) доказано је да следеће серије параметара који су праћени имају нормалну расподелу :

Табела 9. УТИЦАЈ ПРИСУСТВА СХ НА АНТРОПОМЕТРИСКЕ ПАРАМЕТРЕ

	Са СХ			Без СХ			Студ.Т тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Т тест	Сиг.
ОС:cm	105	90,88	11,53	35	77,66	8,24	6,262	0,0001***
ОС/ОК	105	0,88	0,06	35	0,89	0,06	-0,946	0,346
ОС/ТВ	105	0,55	0,07	35	0,45	0,04	7,372	0,0001***
БМИ	105	28,89	5,02	35	22,35	2,11	7,465	0,0001***
%BFT	105	37,26	7,73	35	24,56	7,07	8,594	0,0001***

Код 105 испитаника из групе са СХ антропометриски параметри: обим струка је износио $90,88 \pm 11,53$ cm, а у групи без СХ обим струка је био статистички значајно мањи, а износио је $77,66 \pm 8,24$ cm (Т тест=6,262, $p < 0,0001$), однос обима струка и телесне висине ОС/ТВ износио $0,55 \pm 0,07$, а у групи без СХ обим струка је био знатно нижи и износио је $0,45 \pm 0,04$ (Ттест=7,372, $p < 0,0001$).

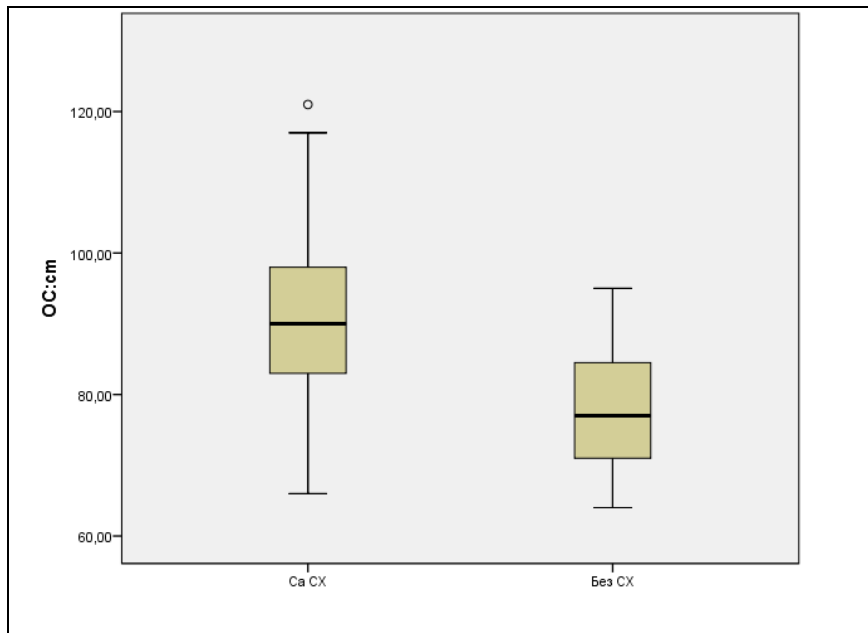
Индекс телесне масе је у групи са СХ износио $28,89 \pm 5,02$ и био статистички значајно виши него у групи без СХ где је износио $22,35 \pm 2,11$ (Т тест=7,465, $p < 0,0001$), проценат просечне величине масне масе тела масти (% BFT) (Т тест=8,594, $p < 0,0001$) је био статистички значајно већи код испитаника са СХ (37,26) у односу на просечне вредности %BFT у 35 испитаника из групе без СХ (24, 56).

Однос обим струка са обимом кука ОС/ОК код групе са СХ износио $0,88 \pm 0,06$ и био виши него у групи без СХ износио је $0,89 \pm 0,06$, али не статистички значајно (Т тест=-0,946, $p = ns$).

Просечна вредност ОК са СХ била је $103,62 \pm 11$ см (Мд=102см.), а код испитаника без СХ била је $87,49 \pm 6,64$ cm (Мд=89см.), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=6,262, $p < 0,0001$) ,ОК је значајно већа у групи са СХ. Просечна вредност ТВ са СХ била је $166,47 \pm 7,74$ см (Мд=166см.), а код испитаника без СХ била је

171,14±8,99 cm (Мд=170см.), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=-2,969, p<0,004), ТВ је значајно мања у групи са СХ.

Просечна вредност ТТ у групи са СХ била је 80,18±14,26kg (Мд=80,6kg.), а код испитаника без СХ ТТ је износила 65,81±10,42kg (Мд=63,8kg.), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама(Т тест=5,490, p<0,0001), ТТ је значајно већа у групи са СХ.

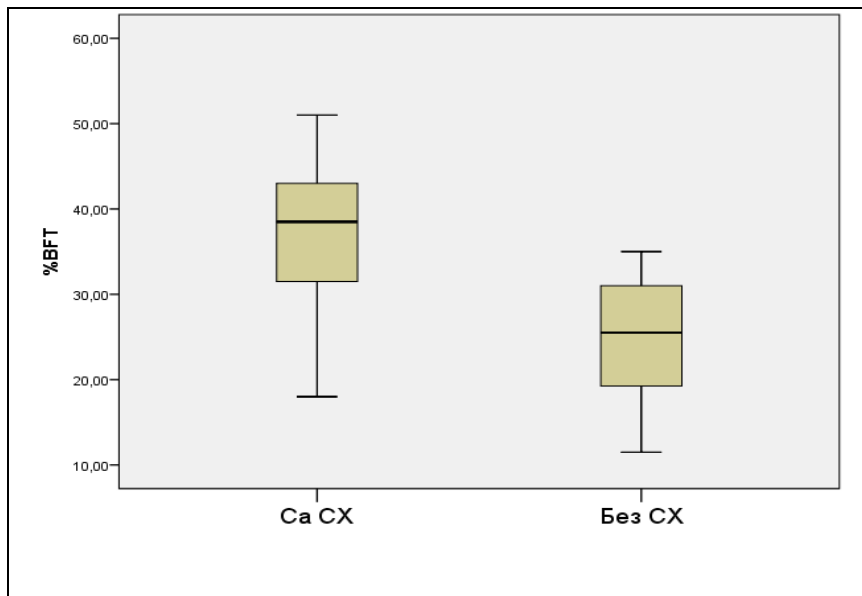


Слика 3. Просечне вредности ОС у односу на СХ

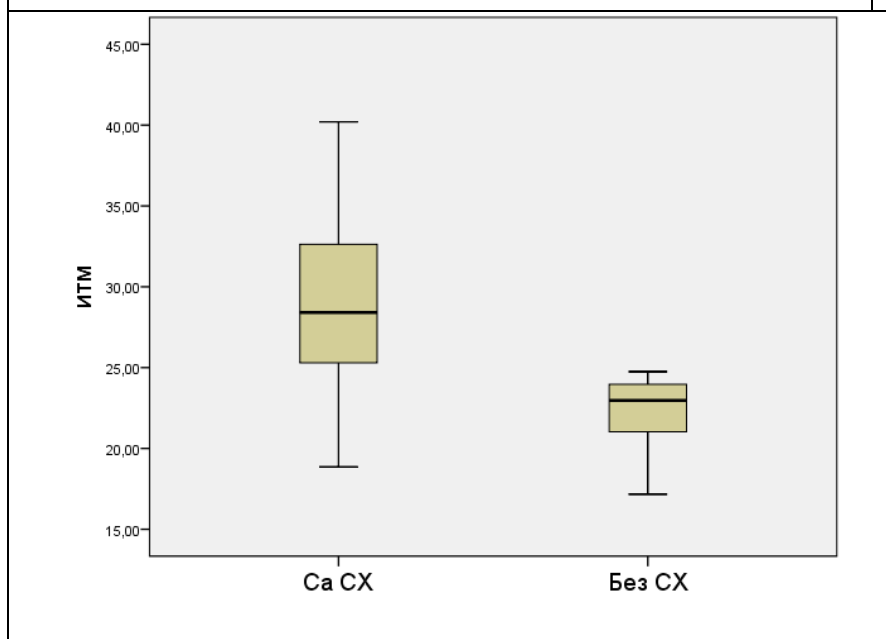
Вредности ОС биле су статистички значајно већи код испитаника из групе са СХ у односу на просечне вредности истих параметара у испитаника из групе без СХ (Т тест=6,262, p<0,0001). Корелација са висином лептина је директна, статистички значајна (Ркоэф.=0,342, p<0,0001)

У групи са СХ било је 19 (18,1%) са ОС у референтним вредностима, док је 86 (81,9%) пацијената имало повишене вредности обима струка. У групи без СХ било је 29 (82,9%) са ОС у референтним вредностима, док је 6 (17,1%) испитаника имало повишене вредности обима струка.Анализом односа референтних и повишених вредности ОС у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=48,865$ p<0,0001), значајно је веће учешће испитаника са повишеним ОС у групи са СХ.

Према препорукама од стране International Diabetes Federation (IDF) из 2005.године за дијагнозу Метаболичког синдрома Х неопходно је постојање централног типа гојазности(који се код становника Европе дефинише као обим струка > 94cm код мушкараца а > 80cm у жена) (158, 159).



Слика 4. Просечне вредности %ВФТ у односу на присуство СХ
 Вредности %ВФТ биле су статистички значајно веће код испитаника из групе са СХ у односу на просечне вредности истих параметара у испитаника из групе без СХ (Т тест=8,594, $p < 0,0001$). Корелација са висином лептина је директна, статистички значајна (Ркоэф.=0,491, $p < 0,0001$)



Слика 5. Просечне вредности ИТМ у односу на СХ
 Вредности ИТМ биле су статистички значајно већи код испитаника из групе са СХ у односу на просечне вредности истих параметара у испитаника из групе без СХ (Т тест=7,462, $p < 0,0001$). Корелација са висином ИТМ је директна, статистички значајна (Ркоэф.=0,468, $p < 0,0001$)

Када се анализира однос ОС/ОК групи са СХ било је 43 (41%) са ОС/ОК у референтним вредностима, док је 62 (59%) пацијената имало повишене вредности ОС/ОК. У групи без СХ било је 17 (48,6%) са ОС/ОК у референтним вредностима, док је 18 (51,4%) испитаника имало повишене вредности ОС/ОК. Анализом односа референтних и повишених вредности ОС/ОК у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци нису потврдили статистичку значајност ($\chi^2=0,622, p=0,430$), иако је нешто веће учешће испитаника са повишеним односом ОС/ОК у групи са СХ.

Однос кук/струк је индекс који нам лако разграничава два типа гојазности, неједнако значајна, у смислу представљања потенцијалног ризика од морбидитета. Уколико је овај однос мањи од 0,9 код жена, и мањи од 1,0 код мушкараца, гојазност је абдоминална (160). У групи са СХ било је 25 (23,8%) са ОС/ТВ у референтним вредностима, док је 80 (76,2%) пацијената имало повишене вредности ОС/ТВ. У групи без СХ било је 30 (85,7%) са ОС/ТВ у референтним вредностима, док је 5 (14,3%) испитаника имало повишене вредности обима струка. Анализом односа референтних и повишених вредности односа ОС/ТВ у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=39,175, p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са повишеним ОС/ТВ у групи са СХ.

Однос обима струка и висине бољи је индикатор болести срца и дијабетеса него индекс телесне масе, према новом истраживању, које је недавно представљено од стране др Margaret Ashwell, на 19. Конгресу о гојазности у француском граду Лиону 12. маја 2012. године. Одржавање обима струка испод половине висине може да помогне у порасту очекиване дужине живота. На овом скупу Ешвелова је представила резултате студије у којој је анализирано здравље 300.000 људи и откривено да однос обима струка и висине боље предвиђа висок крвни притисак, срчани и мождани удар него индекс телесне масе, пошто он не узима у обзир распоређивање масти у организму.

Када се анализира ИТМ групи са СХ било је 23 (21,9%) у референтним вредностима до 25, док је 82 (59%) пацијената имало вредности ИТМ преко 25. У групи без СХ било је 35 (100%) са ИТМ у референтним вредностима. Анализом односа референтних и повишених вредности у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=35,977, p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са ИТМ преко 25 у групи са СХ.

Према критеријумима Светске здравствене организације, вредности ИТМ , између 18,5 и 24,9 kg/m² одговарале су нормалној ухрањености (161).

У групи са СХ било је 28 (26,7%) са %ВФТ у референтним вредностима , док је 77 (73,3%) пацијената имало повишене вредности %ВФТ. У групи без СХ било је 32 (91,4%) са %ВФТ у референтним вредностима , док је 3 (8,6%) испитаника имало повишене вредности обима струка.Анализом односа референтних и повишених вредности односа %ВФТ у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=44,956$, $p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са повишеним %ВФТ у групи са СХ.

За процену величине укупне масне масе користили смо референтне вредности по Брауну: препоручене вредности %ВФТ за мушкарце су 12–20%, а за жене 20–30% (162).

4.1.2. ЛИПИДНИ СТАТУС

Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације (> 30%) доказано је да следеће серије параметара који су праћени немају нормалну расподелу : HDL у групи са СХи однос УХ/ HDL холестерола у групи са СХ и триглицериди у групи без СХ.

Табела 10. Параметри липидног статуса у односу на групе

	Са СХ			Без СХ			Анализа варијансе		Студ.Т тест/ Mann-Whitney U тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Ф	сиг.	Т тест/ U тест	Сиг.
Холестерол: mmol/l	105	6,06	0,88	35	4,98	1,06	35,884	0,0001***	5,990	0,0001***
TG: mmol/l*	105	2,17	0,84	35	1,22	0,51	40,214	0,0001***	551,00	0,0001***
HDL: mmol/l*	105	1,23	0,33	35	1,39	0,29	6,392	0,013*	1206,00	0,002*
non HDL	105	4,84	0,89	35	3,59	1,13	45,422	0,0001***	6,740	0,0001***
LDL: mmol/l	105	3,98	0,79	35	3,04	0,97	32,464	0,0001***	5,698	0,0001***
ASI:LDL/HDL	105	3,43	1,21	35	2,33	1,01	23,351	0,0001***	4,832	0,0001***
UH/HDL*	105	5,25	1,6	35	3,75	1,19	26,192	0,0001***	760,00	0,0001***

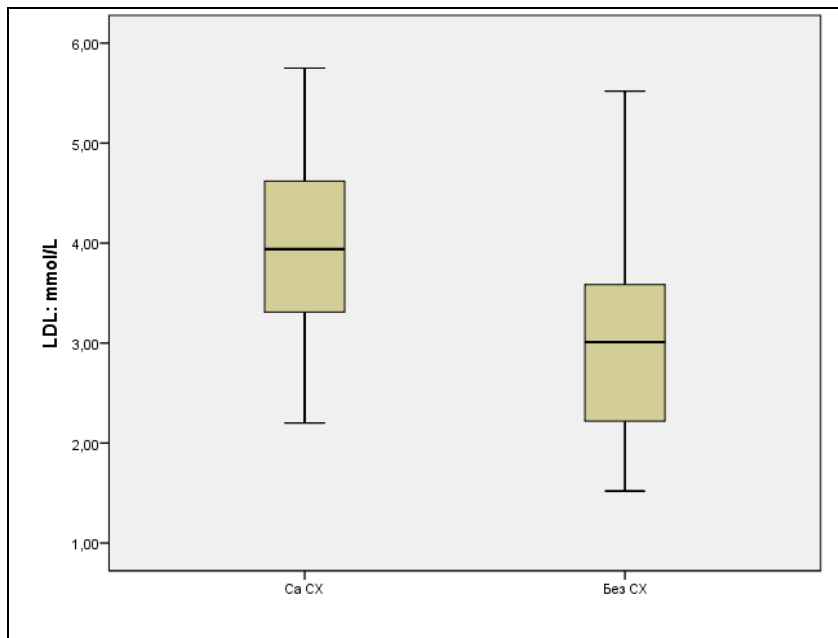
Просечна вредност холестерола у групи са СХ била је 6,06±0,88 mmol/l (Мд=6 mmol/l), а код испитаника без СХ била је 4,98±1,06 mmol/l (Мд=4,83mmol/l), а тестирањем је

доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=35,884, $p < 0,0001$) , вредност холестерола је значајно већа у групи са СХ. Просечна вредност триглицерида у групи са СХ била је $2,17 \pm 0,84$ mmol/l (Мд=2,15 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $1,22 \pm 0,51$ mmol/l (Мд=1,14mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =-551, $p < 0,0001$), вредност триглицерида је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност HDL холестерола у групи са СХ била је $1,23 \pm 0,33$ mmol/l (Мд=1,15 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $1,39 \pm 0,29$ mmol/l (Мд=1,38mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1203, $p < 0,002$) , вредност HDL холестерола је значајно нижа у групи са СХ.

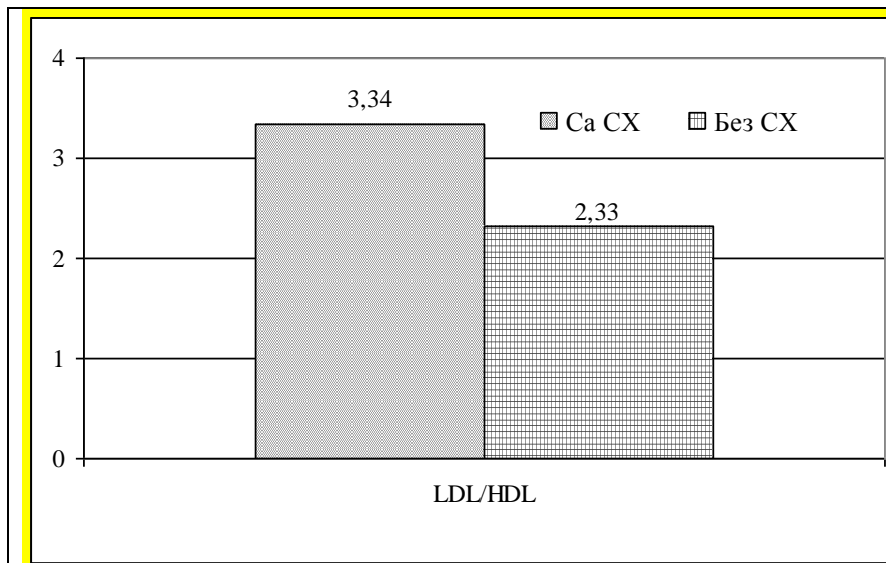
Просечна вредност LDL холестерола у групи са СХ била је $3,98 \pm 0,79$ mmol/l (Мд=3,94mmol/l), а код испитаника без СХ била је $3,04 \pm 0,97$ mmol/l (Мд=3,01 mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =5,698, $p < 0,0001$) , вредност LDL холестерола је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност нон HDL холестерола у групи са СХ била је $4,84 \pm 0,89$ (Мд=4,90), а код испитаника без СХ била је $3,59 \pm 1,13$ (Мд=3,40), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =6,740, $p < 0,0001$), вредност нон HDL холестерола је значајно виша у групи са СХ.



Слика 6. Вредности LDL холестерола у односу на CX

Вредности LDL холестерола биле су статистички значајно веће код испитаника из групе са CX у односу на просечне вредности истих параметара у групи без CX (Т тест =5,698 , $p < 0,0001$).



Слика7. Просечне вредности ASI:LDL/HDL у односу на присуство CX

Вредности LDL/ HDL холестерола биле су статистички значајно веће код испитаника из групе са CX у односу на просечне вредности истих параметара у групи без CX (Т тест =4,822, $p < 0,0001$).

Просечна вредност ASI: LDL/ HDL холестерола у групи са CX била је $3,43 \pm 1,21$ (Мд=3,27), а код испитаника без CX била је $2,33 \pm 1,01$ (Мд=2,26), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =4,822, $p < 0,0001$) , вредност ASI: LDL/ HDL холестерола је значајно виши у групи са CX.

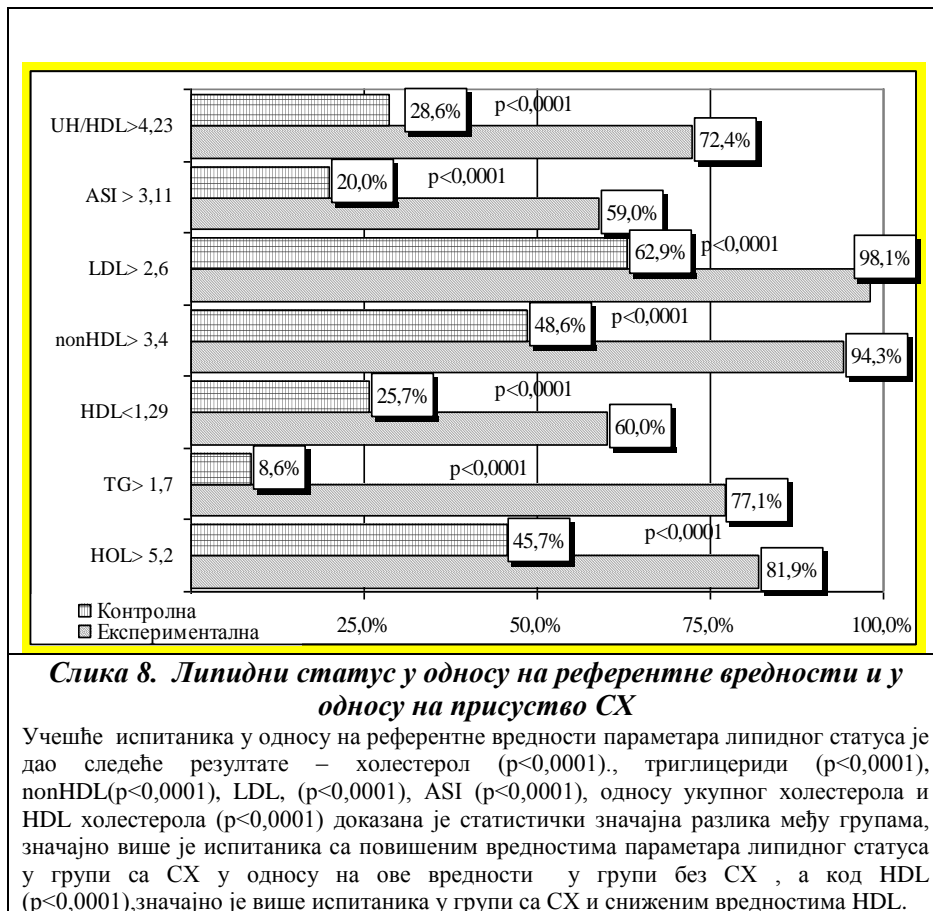
Просечна вредност UH/HDL холестерола у групи са CX била је $5,25 \pm 1,6$ (Мд=5), а код испитаника без CX била је $3,75 \pm 1,19$ (Мд=3,60), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =760, $p < 0,0001$), вредност UH/HDL холестерола је значајно виша у групи са CX.

У групи са CX било је 19 (18,1%) са холестеролом у референтним вредностима (до 5,2 mmol/l), док је 86 (81,9%) пацијената имало повишене вредности холестерола. У групи без CX било је 19 (54,3%) са холестеролом у референтним вредностима (до 5,2 mmol/l), док је 16 (45,7%) испитаника имало повишене вредности холестерола.

Анализом учешћа испитаника са референтним и повишеним вредности холестерола у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=17,386$, $p < 0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са холестеролом $> 5,2$ mmol/l у групи са CX.

Када се анализира висина триглицерида у групи са CX било је 24 (22,9%) са вредностима до 1,7mmol/l, док је 81 (77,1%) пацијената имало повишене вредности триглицерида. У групи без CX било је 32 (91,4%) са вредностима до 1,7mmol/l, док је 3 (8,6%) испитаника имало повишене вредности триглицерида.

Анализом односа референтних и повишених вредности триглицерида у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци су потврдили статистичку значајност ($\chi^2=51,429$, $p < 0,0001$), знатно је веће учешће испитаника са TG $> 1,7$ mmol/l у групи са CX.



У групи са CX било је 42 (40%) са HDL у референтним вредностима > 1,29 mmol/l, док је 63 (60%) пацијената имало снижене вредности HDL < 1,29 mmol/l. У групи без CX било је 26 (74,3%) са HDL > 1,29 mmol/l у референтним вредностима, док је 9 (25,7%) испитаника имало снижене вредности HDL < 1,29 mmol/l. Анализом односа референтних и повишених вредности HDL у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=12,353$, p<0,0001), значајно је веће учешће испитаника са висином HDL < 1,29 mmol/l у групи са CX.

Када се анализира non HDL у групи са CX било је 6 (5,7%) са non HDL < 3,4 mmol/l, док је 99 (94,3%) пацијената имало вредности non HDL > 3,4 mmol/l. У групи без CX било је 18 (51,4%) са non HDL < 3,4 mmol/l, док је 17 (48,6%) пацијената имало вредности non HDL > 3,4 mmol/l. Анализом односа референтних и повишених вредности non HDL у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=38,621$, p<0,0001), значајно је веће учешће испитаника са non HDL > 3,4 mmol/l у групи са CX.

Када се анализира LDL у групи са CX било је 2 (1,9%) са LDL <2,6 mmol/l, док је 103 (98,1%) пацијената имало вредности LDL > 2,6 mmol/l. У групи без CX било је 13 (37,1%) са LDL <2,6 mmol/l, док је 22 (62,9%) пацијената имало вредности LDL > 2,6 mmol/l. Анализом односа референтних и повишених вредности LDL у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=34,073$, $p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са LDL > 2,6 mmol/l у групи са CX.

Када се анализира ASI:LDL/HDL у групи са CX било је 43 (41,0%) са LDL/HDL<3,11 mmol/l, док је 62 (59%) пацијената имало вредности LDL/ HDL > 3,11 mmol/l. У групи без CX било је 28 (80%) са LDL/HDL <3,11 mmol/l, док је 7 (20%) пацијената имало вредности LDL/HDL > 3,411 mmol/l. Анализом односа референтних и повишених вредности нон HDL у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=16,013$, $p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са LDL/HDL > 3,11 mmol/l у групи са CX.

Када се анализира УН/HDL у групи са CX било је 29 (27,6%) са УН/HDL <4,23, док је 76 (72,4%) пацијената имало вредности УН/HDL >4,23. У групи без CX било је 25 (71,4%) са УН/HDL <4,23, док је 10 (28,6%) пацијената имало вредности УН/HDL > 4,23. Анализом односа референтних и повишених вредности нон HDL у групи са CX у односу на групу без CX добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=21,263$, $p<0,0001$), значајно је веће учешће испитаника са УН/HDL > 4,23 у групи са CX.

Према подацима из литературе хипотиреоидизам је, по правилу, удружен с типом IIa HLP, насталим услед успореног катаболизма LDL честица. Далеко је ређи тип IIb, а описани су и типови IV и V, што се покушава објаснити улогом тиреоидних хормона у активисању LPL (липопротеинска липаза) (163). Због тога је више пажње посвећено трагањима да ли је субклиничка хипотиреоза удружена са хиперхолестеролемијом и ризиком за коронарну срчану болест (5, 41-43). Највећи број података указују да укупни холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол нису виши код особа са субклиничком хипотиреозом него код усаглашених контролних особа (45-47); док само мањи број студија налази повишен LDL и снижен HDL-холестерол (38, 39, 48, 49, 164). Ниво TSH у серуму >10 mIU/ml (165) и инсулинска резистенција (166) су повезани са повећаним ризиком за дислипидемијом у CX.

4.1.3. ПАРАМЕТРИ ХОМЕОСТАЗЕ ГЛУКОЗЕ И ЛЕПТИН

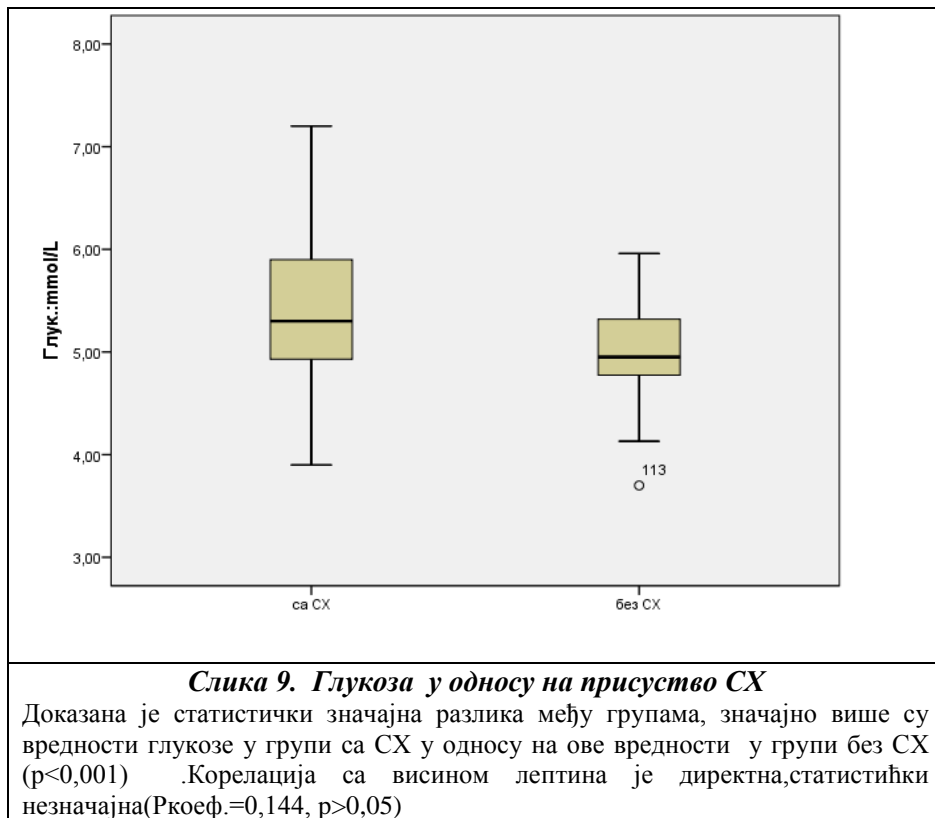
Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације (> 30%) доказано је да следеће серије параметара који су праћени немају нормалну расподелу :лептин,инсулин, НОМА-IR и НОМА β.

Просечна вредност глукозе у групи са СХ била је $5,42 \pm 0,74$ mmol/l (Мд=5,30 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $4,98 \pm 0,47$ mmol/l (Мд=4,95 mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=3,306, $p < 0,0001$), вредност глукозе је значајно већа у групи са СХ.

Када се анализира глукоза у групи са СХ било је 66 (62,9%) са глюкозом до 5,6mmol/l, док је 39 (37,1%) пацијената имало вредности глукоза > 5,6mmol/l. У групи без СХ било је 32 (91,4%) са глюкозом до 5,6mmol/l, док је 3 (8,6%) пацијената имало вредности глукоза > 5,6mmol/l. Анализом односа референтних и повишених вредности глукозе у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци потврдили су статистичку значајност ($\chi^2=10,204$, $p < 0,001$), значајно је веће учешће испитаника са глюкоза > 5,6mmol/l у групи са СХ.

Табела 11. Параметари хомеостазае гликозе у односу на СХ

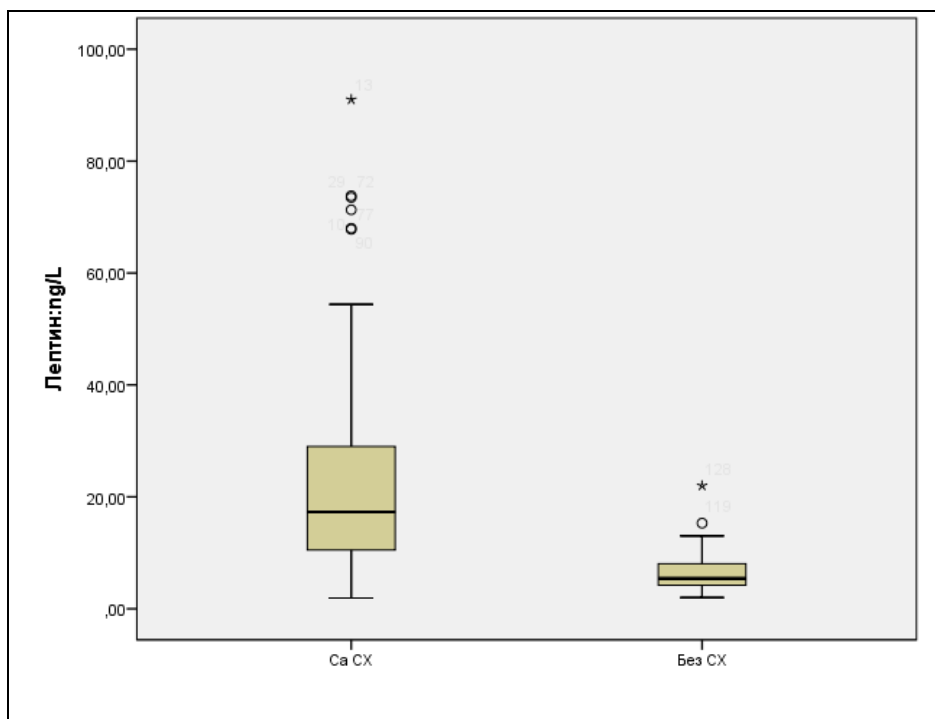
	Са СХ			Без СХ			Анализа варијансе		Студ.Т тест/ U тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Ф	сиг.	Т тест/ U тест	Сиг.
Глук.:mmol/l	105	5,42	0,74	35	4,98	0,47	10,929	0,001**	3,306	0,001**
Лептин:нг/Л*	105	22,88	17,76	35	6,82	4,09	27,999	0,0001***	434,50	0,0001***
Инсулин: μIU/мл*	105	11,6	8,56	35	6,34	2,57	12,795	0,0001***	1112,00	0,0001***
НОМА-IR*	105	2,86	2,28	35	1,42	0,63	13,630	0,0001***	1048,00	0,0001***
НОМА β*	105	133,61	108,89	35	98,98	59,9	3,206	0,076	1490,00	0,094



Као референтна вредност глукозе узета је вредност према препорукама од стране International Diabetes Federation (IDF) из априла 2005.године где је за дијагнозу Метаболичког синдрома X поред других фактора неопходно је да и вредност јутарње гликемије наше (FPG) $> 5,6 \text{ mmol/l}$ или је претходно дијагностикована шећерна болест типа 2 (158, 159). “Фремантле истраживање дијабетеса” (Fremantle Diabetes Study;) открива учесталост CX код 8,6% жена са дијабетесом типа 2 (14). Sathyapalan, T. и сарадници у својој студији испитивали су повезаност CX и ДМТ2 и ризик за повећану смртност (167).

Просечна вредност лептина у групи са CX била је $22,88 \pm 17,76 \text{ mmol/l}$ (Мд=17,30 mmol/l), а код испитаника без CX била је $6,82 \pm 4,09 \text{ mmol/l}$ (Мд=5,40 mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=434,50, $p < 0,0001$), вредност лептина је значајно виша у групи са CX.

Данас је јасно показано да лептин секретован од стране масног ткива у повећаној концентрацији представља фактор ризика настанка кардиоваскуларних болести а дисфункција штитасе жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина (138-140).

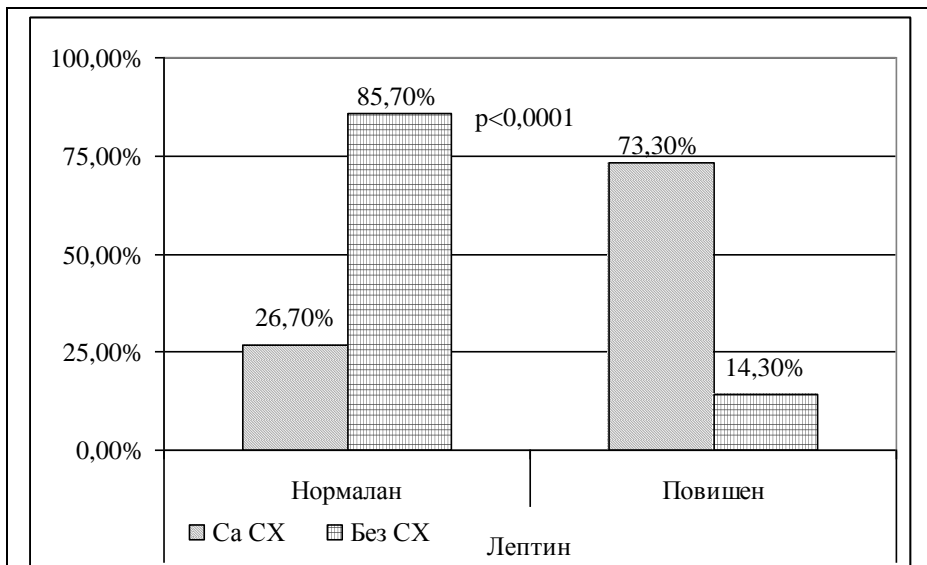


Слика 10. Лептин у односу на присуство СХ

Доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више су вредности лептина у групи са СХ у односу на ове вредности у групи без СХ ($p < 0,0001$)

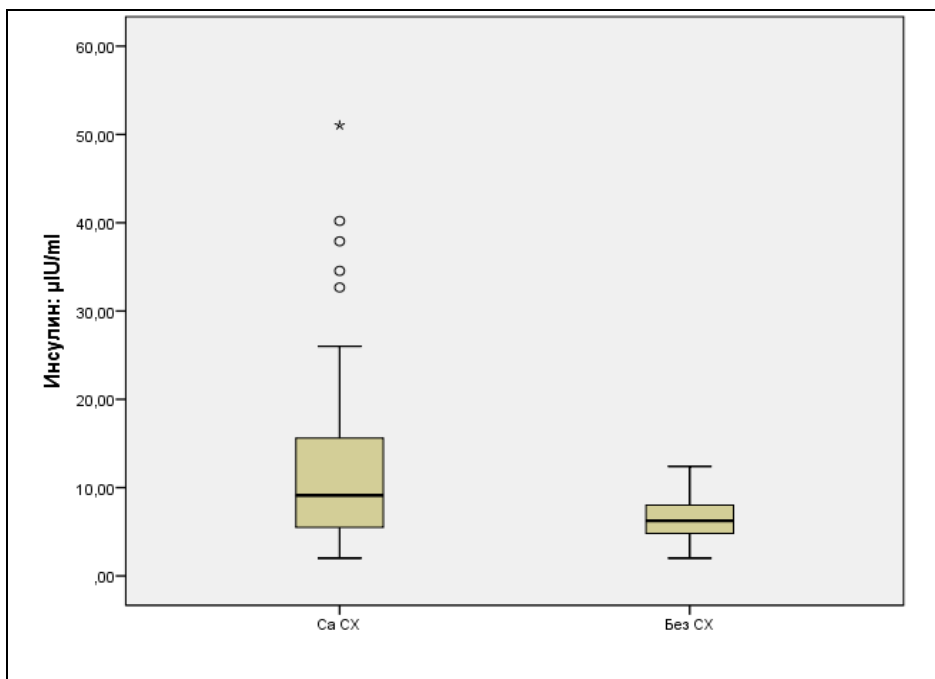
Табела 12. Висина лептина у односу на референтне вредности и у односу на присуство СХ

		Са СХ		Без СХ		χ^2
		Број	%	Број	%	sign
Лептин	Нормалан	28	26,7%	30	85,7%	37,718
	Повишен	77	73,3%	5	14,3%	0,0001***



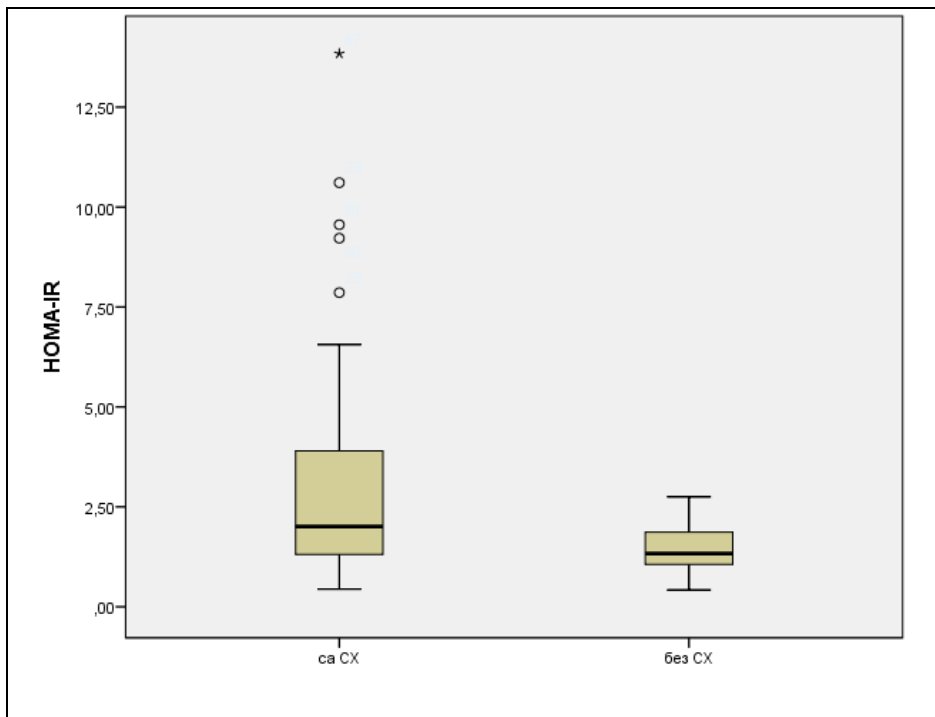
Слика 11. Лептин у односу на референтне вредности и у односу на присуство CX

Учешће испитаника у односу на референтне вредности лептина ($p < 0,0001$) доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним вредностима лептина у групи са CX у односу на ове вредности у групи без CX.



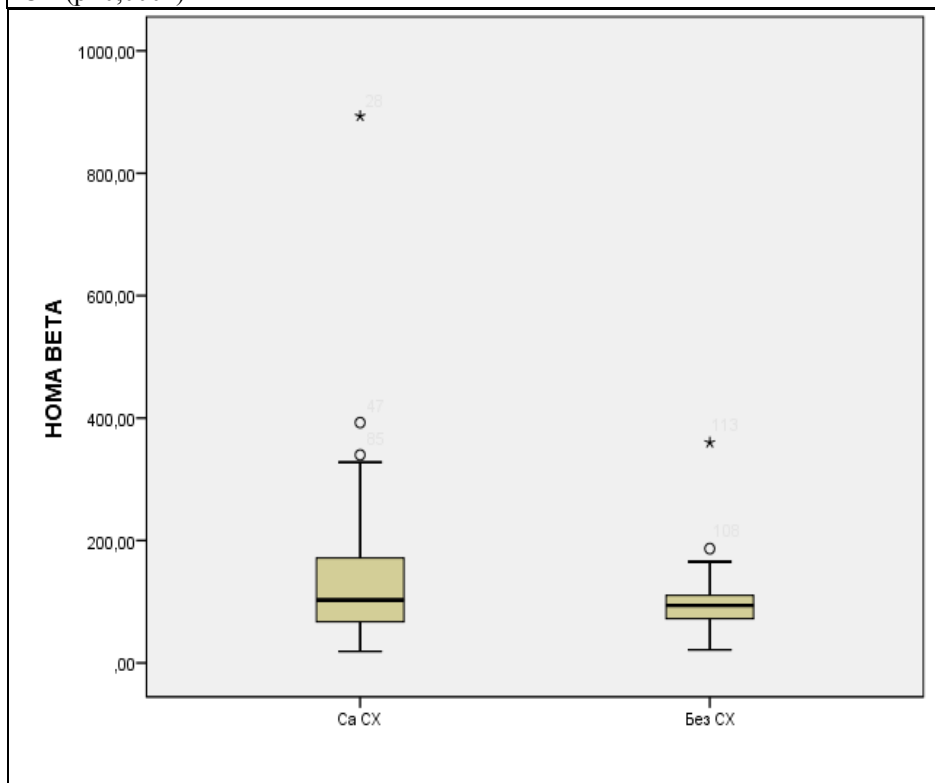
Слика 12. Инсулин у односу на присуство CX

Доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више су вредности инсулина у групи са CX у односу на ове вредности у групи без CX ($p < 0,0001$). Корелација са висином лептина је директна, статистички значајна (Коеф. = 0,311, $p < 0,0001$)



Слика 13. HOMA –IR у односу на присуство CX

Доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више су вредности HOMA- IR у групи са CX у односу на ове вредности у групи без CX ($p < 0,0001$)



Слика 14. HOMA β у односу на присуство CX

Није доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1490, $p=0,094$), вредност HOMA β је виша у групи са CX, без значајности.

Просечна вредност инсулина у групи са СХ била је $11,6 \pm 8,56 \mu\text{IU/ml}$ (Мд=9,12 $\mu\text{IU/ml}$), а код испитаника без СХ била је $6,34 \pm 2,57 \mu\text{IU/ml}$ (Мд=6,25 $\mu\text{IU/ml}$), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1112,00, $p < 0,0001$), вредност инсулина је значајно виша у групи са СХ.

Када се анализира вредност инсулина у групи са СХ било је 100 (95,2%) са нормалним инсулином, док је 5 (4,8%) пацијената имало повишене вредности. У групи без СХ било је 35 (100%) са нормалним инсулином. Анализом односа референтних и повишених вредности инсулина у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци нису потврдили статистичку значајност.

Просечна вредност НОМА-IR у групи са СХ била је $2,86 \pm 2,22$ (Мд=2,01), а код испитаника без СХ била је $1,42 \pm 0,63$ (Мд=1,33), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =5,698, $p < 0,0001$), вредност НОМА-IR је значајно виша у групи са СХ.

Из литературних података данас је показано да увећање масне масе тела код болесника са СХ може допринети порасту нивоа лептина и развоју инсулинске резистенције (141-148), што поред ранијег схватања узрока повећаног кардиоваскуларног ризика може имати уплива у објашњењу ових етиопатогенетских повезаности. Показано је да је и IR повезана са повећаним ризиком за појаву дислипидемије у СХ (166).

Просечна вредност НОМА β у групи са СХ била је $133,61 \pm 108,89$ (Мд=102,83), а код испитаника без СХ била је $98,98 \pm 59,9$ (Мд=93,75), а тестирањем није доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1490, $p = 0,094$), вредност НОМА β је виша у групи са СХ, без значајности.

4.1.4. ПАРАМЕТРИ ТИРОИДНОГ СТАТУСА

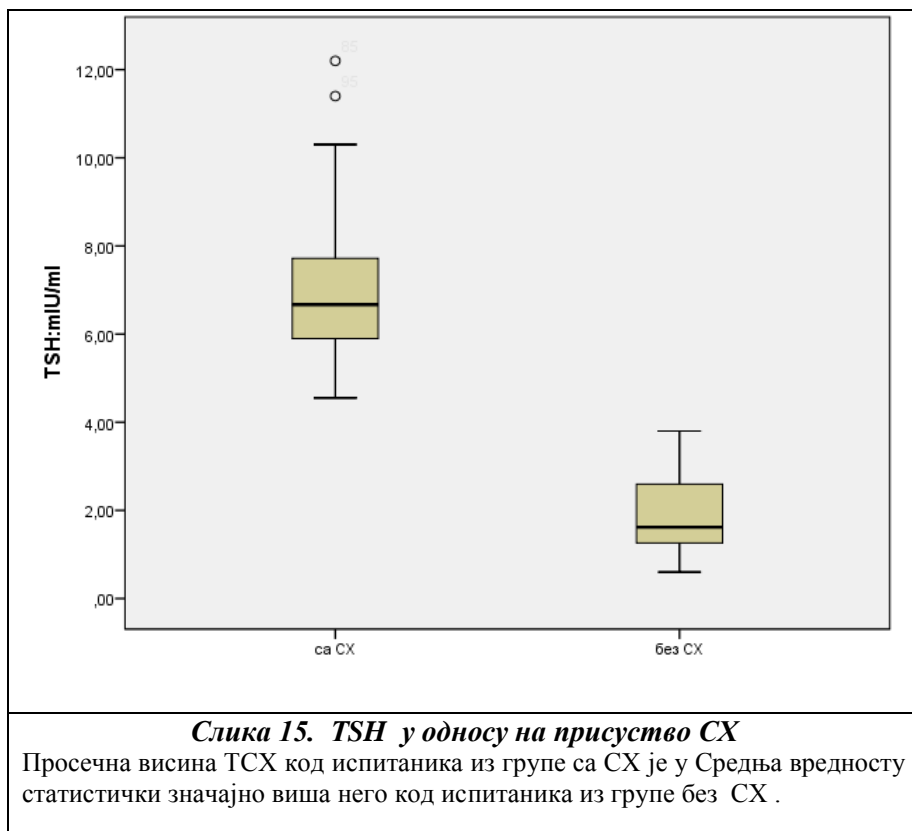
Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације ($> 30\%$) доказано је да следеће серије параметара који су праћени немају нормалну расподелу : TSH у групи са СХ групи.

Субклиничка хипотиреоза (СХ), карактерише се супранормалним нивом ТСХ уз нормалне вредности тиреоидних хормона (1). Референтне вредности: TSH: 0.27-4.20 mIU/ml.

Табела 13. Параметри тироидног статуса у односу на присуство СХ

	Са СХ			Без СХ			Анализа варијансе		Студ.Т тест/ U тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Ф	сиг.	Т тест/ U тест	сиг
fT3 pmol/L	105	4,98	0,86	35	4,71	0,64	2,851	0,094	1,688	0,094
fT4: pmol/L	105	14,45	2,37	35	14,94	2,38	1,118	0,292	-1,057	0,292
TSH:m IU/ml*	105	6,87	1,34	35	1,9	0,88	419,612	0,0001***	630,00	0,0001***

Просечна висина fT3 и fT4 код испитаника из групе са СХ нису статистички значајно различити у односу на групу испитаника из групе без СХ .



Просечна висина TSH код испитаника из групе са СХ има средњу вредност статистички значајно вишу него код испитаника из групе без СХ .

4.1.5. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ

Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације (> 30%) доказано је да следеће серије параметара који су праћени немају нормалну расподелу : фибриногена, мокраћне киселине, вредност ЦРП-а.

Просечна вредност фибриногена у групи са СХ била је $3,29 \pm 0,79$ g/l(Мд=3,2 г/Л), а код испитаника без СХ била је $2,91 \pm 0,47$ g/l(Мд=2,9 г/Л), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест=1269, $p < 0,006$), вредности фибриногена су значајно више у групи са СХ.

Табела 14. Маркери инфламације у односу присуство СХ

	Са СХ			Без СХ			Анализа варијансе		U тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Ф	сиг.	U тест	Сиг.
фибриноген: g/l	105	3,29	0,79	35	2,91	0,47	7,292	0,008**	1269,00	0,006**
ац.урикум $\mu\text{mol/l}$	105	275,44	53,28	35	288,21	49,51	1,561	0,214	1507,00	0,112
ЦРП:mg/l	105	4,33	3,87	35	3,82	2,48	0,526	0,470	1829,00	0,967

Просечна вредност Мокраћне кис.у групи са СХ била је $275,44 \pm 53,28$ $\mu\text{mol/l}$ (Мд=265 $\mu\text{mol/l}$), а код испитаника без СХ била је $288,21 \pm 49,51$ $\mu\text{mol/l}$ (Мд=281 $\mu\text{mol/l}$), а тестирањем није доказана статистички значајна разлика међу групама(Mann-Whitney U тест=1507, $p = \text{ns}$), вредности Мокраћне кис.нису значајно више у групи са СХ.

Просечна вредност ЦРП у групи са СХ била је $4,33 \pm 3,87$ mg/l(Мд=3,6 mg/l), а код испитаника без СХ била је $3,82 \pm 2,48$ mg/l(Мд=3,9 mg/l), а тестирањем није доказана

статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест=1829, p=ns), вредности ЦРП нису значајно више у групи са СХ.

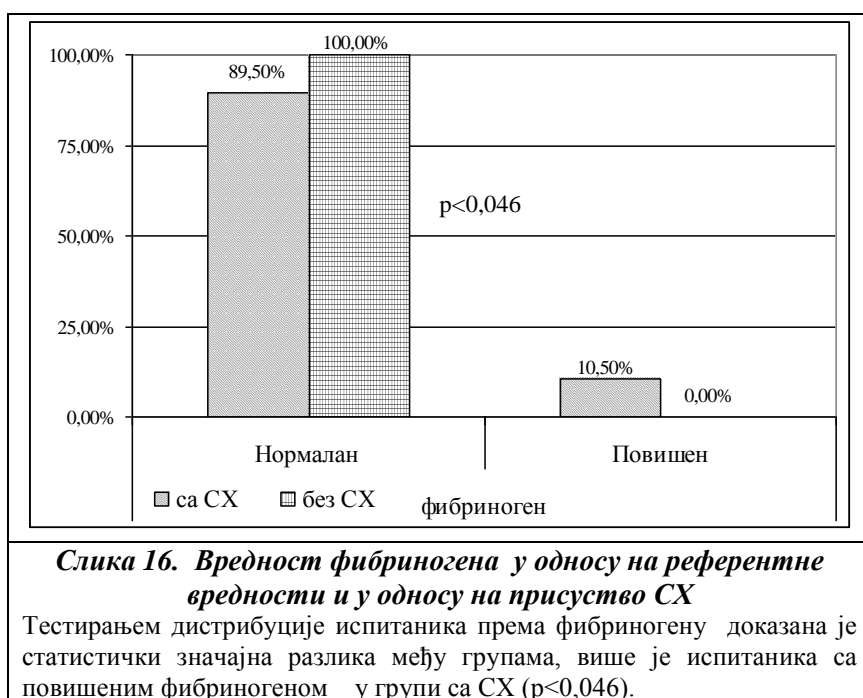
Студија пресека је показала да испитаници са субклиничком хипотиреозом имају повећане вредности Ц-реактивног протеина (13). Kventy J и сарадници су у студији која је спроведена у мушкараца испод 50 година показали да пацијенти са субклиничком хипотиреозом имају растуће вредности триглицерида и знаке инфламације ниског нивоа (повећане вредности Ц-реактивног протеина) и да субклиничка хипотиреоза може бити фактор ризика за развијање кардиоваскуларног обољења у млађих мушкараца (168). Сличне резултате показале су Индиска и Тајванска студија (169, 170).

Када се анализира вредност фибриногена до и преко 2 у групи са СХ било је 94 (89,5%) са фибриногеном до 2, док је 11 (10,5%) пацијената имало повишене вредности фибриногена. У групи без СХ било је 35 (100%) са фибриногеном до 2. Анализом односа референтних и повишених вредности фибриногена у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци су потврдили статистичку значајност Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=3,979$ $p<0,046$), знатно је веће учешће испитаника са фибриногеном преко 2 у групи са СХ.

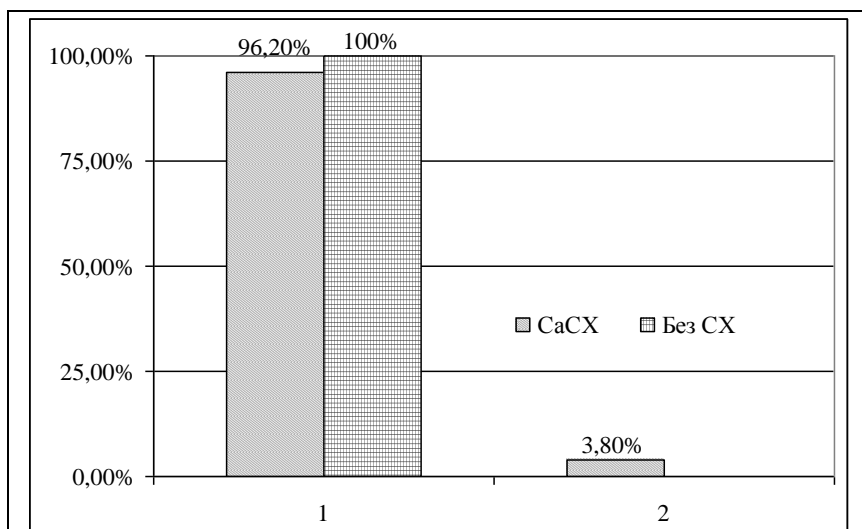
Табела 15. Фибриноген у односу на референтне вредности и присуство СХ

		Са СХ		Без СХ		χ^2
		Број	%	Број	%	sign
фибриноген	Нормалан до 2	94	89,5%	35	100,0%	3,979
	Повишен преко 2	11	10,5%	0	0,0%	0,046*
фибриноген	Нормалан до 5	101	96,2%	35	100,0%	1,373
	Повишен преко 5	4	3,8%	0	0,0%	0,241

Када се анализира вредност ЦРП у групи са СХ било је 32 (30,5%) са ЦРП до 2, док је 73(69,5%) пацијената имало повишене вредности ЦРП . У групи без СХ било је 10 (28,6%) са ЦРП до 2 а 25 (71,4%) пацијената имало повишене вредности ЦРП . Анализом односа референтних и повишених вредности ЦРП у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци нису потврдили статистичку значајност Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=0,04$, $p=0,831$), незнатно је веће учешће испитаника са ЦРП преко 2 у групи без СХ.



Када се анализира вредност фибриногена до и преко 5 у групи са СХ било је 104 (92,2%) са фибриногеном до 5, док је 4 (3,8%) пацијената имало повишене вредности фибриногена. У групи без СХ било је 35 (100%) са фибриногеном до 5. Анализом односа референтних и повишених вредности фибриногена у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци нису потврдили статистичку значајност тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=1,373$, $p > 0,05$), незнатно је веће учешће испитаника са фибриногеном до 5 у групи без СХ.



Слика 17. Вредност фибриногена до и преко 5 у односу на референтне вредности и у односу на присуство CX

Добијени подаци нису потврдили статистичку значајност тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=1,373$, $p>0,05$), незнатно је веће учешће испитаника са фибриногеном до 5 у групи без CX

4.1.6. КРВНИ ПРИТИСАК (ТА)

Тестирањем нормалности серија (Skewness тест), као и одређивањем коефицијента варијације (> 30%) доказано је све серије параметара који су праћени имају нормалну расподелу .

Табела 16. Дескриптивна статистика крвног притиска у односу на групе

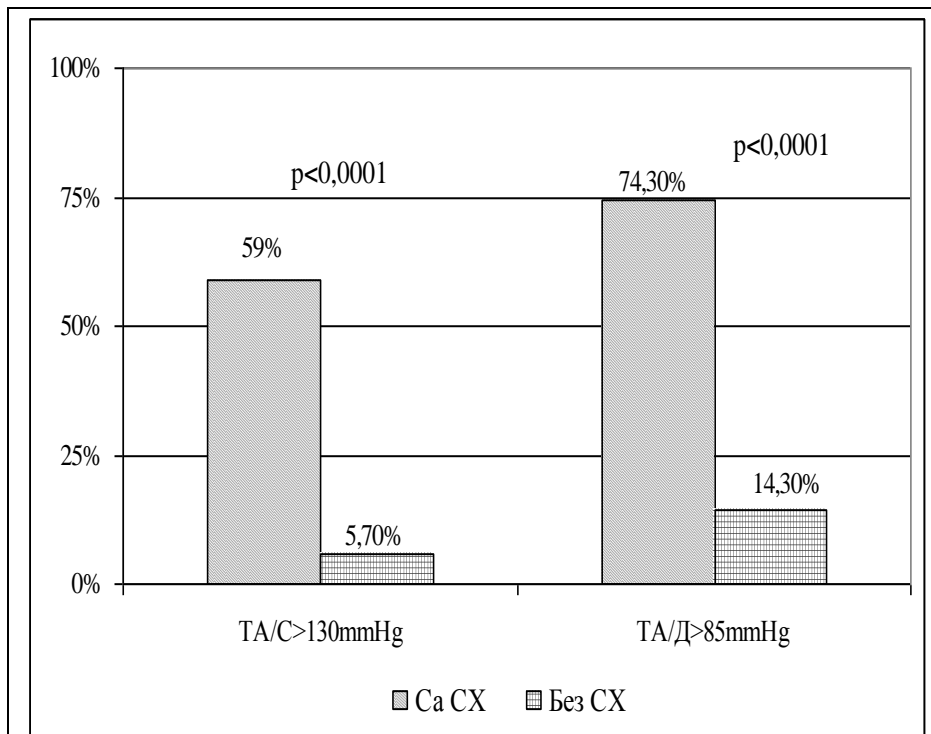
	Са CX			Без CX			Анализа варијансе		Студ.Т тест	
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Ф	сиг.	Т тест	Сиг.
ТА: С/ mmHg	105	138,48	16,96	35	119	11,49	39,949	0,0001***	6,321	0,0001***
ТА:Д/ mmHg	105	92,38	10,61	35	78,29	7,47	52,912	0,0001***	6,146	0,0001***

Просечна вредност систолног крвног притиска(ТАС) у групи са СХ била је $138,48 \pm 16,96$ mmHg (Мд=140 mmHg), а код испитаника без СХ била је $119 \pm 11,49$ mmHg (Мд=120 mmHg), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама(Т тест=6,321, $p < 0,0001$), вредност систолног притиска су значајно више у групи са СХ.

Просечна вредност дијастолног крвног притиска(ТАД) у групи са СХ била је $92,38 \pm 10,61$ mmHg (Мд=100mmHg), а код испитаника без СХ била је $78,29 \pm 7,47$ mmHg (Мд=80mmHg), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=6,145, $p < 0,0001$) , вредност дијастолног притиска су значајно више у групи са СХ. За референтне вредности крвог притиска узете су вредности према препорукама од стране International Diabetes Federation (IDF) из априла 2005. године где за дијагнозу Метаболичког синдрома Х неопходно је постојање крвног притиска већег од 130/85mmHg или лечена претходно дијагностикована артериска хипертензија (158, 159). Према подацима из литературе у СХ је повећан крвни притисак (2-8).

Када се анализира вредност систолног притиска у групи са СХ било је 43 (41%) са нормалним ТАС, док је 62 (59%) пацијената имало повишене вредности систолног притиска(>130 mmHg). У групи без СХ било је 33 (94,3%) са нормалним ТАС а 2 (5,7%) пацијената имало повишене вредности систолног притиска(>130 mmHg) . Анализом односа референтних и повишених вредности систолног притиска (>130 mmHg)у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци су потврдили статистичку значајност тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=30,088$, $p < 0,001$), знатно је веће учешће испитаника са повишеним ТА систолним у групи са СХ.

Када се анализира вредност дијастолног притиска у групи са СХ било је 27 (27,5%) са нормалним ТАД, док је 78 (74,3%) пацијената имало повишене вредности дијастолног притиска(>85mmHg). У групи без СХ било је 30 (85,7%) са нормалним ТАД а 5 (14,3%) пацијената имало повишене вредности дијастолног притиска(>85mmHg) . Анализом односа референтних и повишених вредности дијастолног притиска (>85mmHg) у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци су потврдили статистичку значајност тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=39,15$, $p < 0,0001$), знатно је веће учешће испитаника са повишеним ТА дијастолним у групи са СХ.



Слика 18. Систолни и дијастолни притисак у односу на референтне вредности и у односу на присуство CX

Тестирањем дистрибуције испитаника према висини систолног и дијастолног крвног притиска доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним крвним притиском у групи са CX ($p < 0,0001$)

4.2. СУБКЛИНИЧКА ХИПОТИРЕОЗА И МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ (СХ И МСХ)

За дијагнозу Метаболичког синдрома X, у овој студији, узете су препоруке од стране IDF из априла 2005.године : неопходно је постојање централног типа гојазности (који се код становника Европе дефинише као обим струка > 94cm код мушкараца а > 80cm у жена) плус било која два следећа фактора:

- Крвни притисак већи од 130/85mmHg или лечена претходно дијагностикована артериска хипертензија
- Триглицериди већи од 1,7mmol/l или специфични третман ове липидне абнормалности
- HDL-холестерол мањи од 1,03mmol/l код мушкараца и 1,29mmol/l у жена или специфичан третман ове липидне абнормалности
- Јутарња гликемија наше (FPG) > 5,6mmol/l или претходно дијагностикована шећерна болест типа 2.

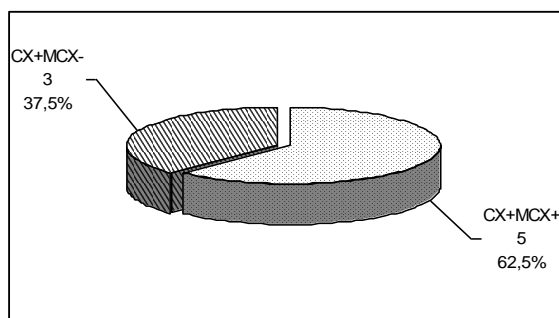
На основу IDF консензуса истичу се и други параметри који су у вези са МС које треба узети у обзир приликом научно-истраживачког рада у циљу испитивања повезаности МС и ризика од настанка КВБ и /или Т2ДМ (видети табелу 5). Употреба ових додатних параметара би у будућности требало да омогући боље сагледавање и дефинисање МС.

На основу ових критеријума у групи са СХ било је значајно више оболелих од метаболичног синдрома, њих 77 (73,3%).

Табела 17.Субклиничка хипотиреоза и метаболички синдром

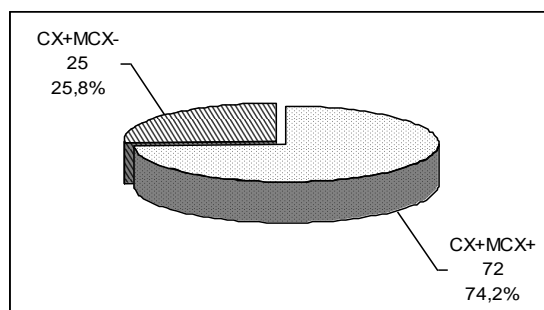
		СХ+МСХ+		СХ+МСХ-		Укупно	%
		Број	%	Број	%		
Пол	Мушко	5	6,5%	3	10,7%	8	7,6%
	Женско	72	93,5%	25	89,3%	97	92,4%
укупно		77	73,3%	28	26,7%	105	100,0%

Од укупно 77 испитаника са СХ и МСХ има 72 (93,5%) жена и 5 (6,5%) мушкараца. Жене су статистички значајно бројније од мушкараца ($\chi^2=58,299$, $p<0,0001$). Од укупно 97 жена са СХ било је 72(74,2%) са СХ и МС, а од укупно 8 мушкараца са СХ било је 5 (62,5%) са СХ И МС. Тестирањем дистрибуције испитаница према групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ доказана је статистички значајна разлика ($p<0,0001$), док међу мушкарцима није доказана је статистички значајна разлика.



Слика 19. Дистрибуција жена у односу на присуство СХ и МС

Тестирањем дистрибуције испитаница према групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ доказана је статистички значајна разлика ($p<0,0001$).



Слика 20. Дистрибуција мушкараца у односу на СХ и МС

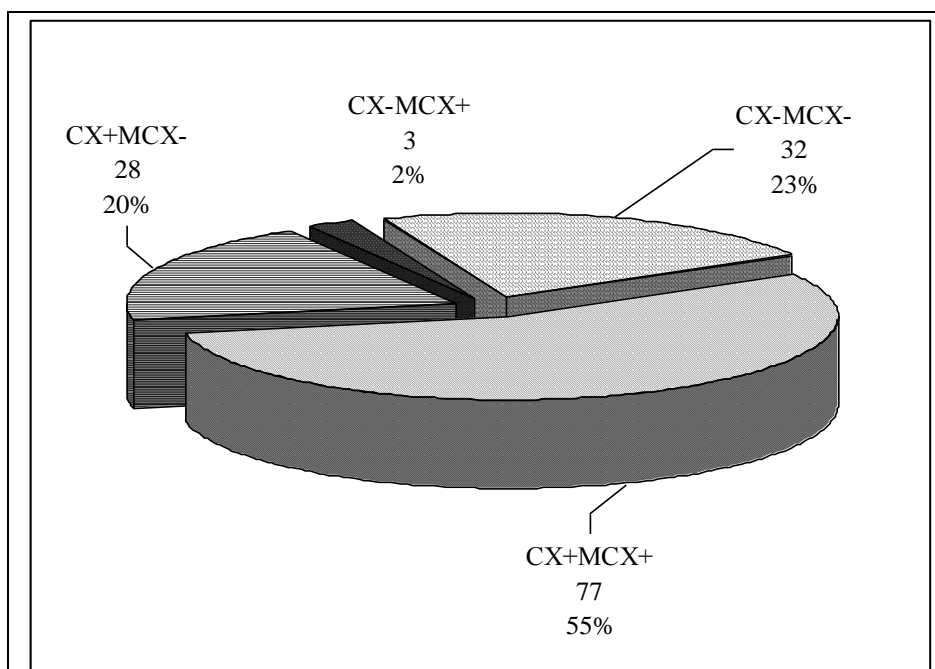
Тестирањем дистрибуције испитаника према групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ није доказана је статистички значајна разлика ($p=нс$).

Табела 17а. Субклиничка хипотиреоза и метаболички синдром

		Са СХ		Без СХ	
		Број	%	Број	%
Групе	СХ+МСХ+	77	73,3%		
	СХ+МСХ-	28	26,7%		
	СХ-МСХ+			3	8,6%
	СХ-МСХ-			32	91,4%
Укупно		105	100%	35	100%

Процењује се, да око 20–25% светске адултне популације има МС, а у Сједињеним Америчким Државама МС погађа више од 34% становништва (69). У Ирану, 30%

мушкараца и 55% жена испуњава дијагностичке критеријуме за MS (70). Ова популација људи изложена је два пута већем ризику од смрти од акутног инфаркта миокарда (АИМ) односно да има три пута већу учесталост оболевања од АИМ и možданог удара. Особе са МС имају пет пута већу учесталост настанка Т2ДМ (171). Скуп фактора ризика који чине МС се данас сматрају водећим узроком епидемије КВ обољења. Преваленца МС је обично већа у оним студијама које су користиле IDF критеријуме у односу на преваленцу која је добијена коришћењем NCEP критеријума. Ова разлика је несумњиво последица ниже вредности коришћене за обим струка у циљу дефинисања абдоминалне гојазности у IDF критеријумима.



Слик 21. Дистрибуција испитаника у односу на присуство CX и MS
Тестирањем дистрибуције испитаника према групама формираним у односу на присуство CX и MSX доказана је статистички значајна разлика међу групама, контролној и експерименталној ($\chi^2=140$, $p<0,0001$).

4.2.1. АНТРОПОМЕТРИСКИ ПАРАМЕТРИ

Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да серије имају нормалну расподелу у свим групама, осим у групи СХ-МСХ+ за параметре обима струка и БМИ као и % ВФТ.

У табели 13 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на субклиничку хипотиреозу и метаболички синдром.

Табела 18. УТИЦАЈ ПРИСУСТВА СХ И МСХ НА АНТРОПОМЕТРИСКЕ ПАРАМЕТРЕ

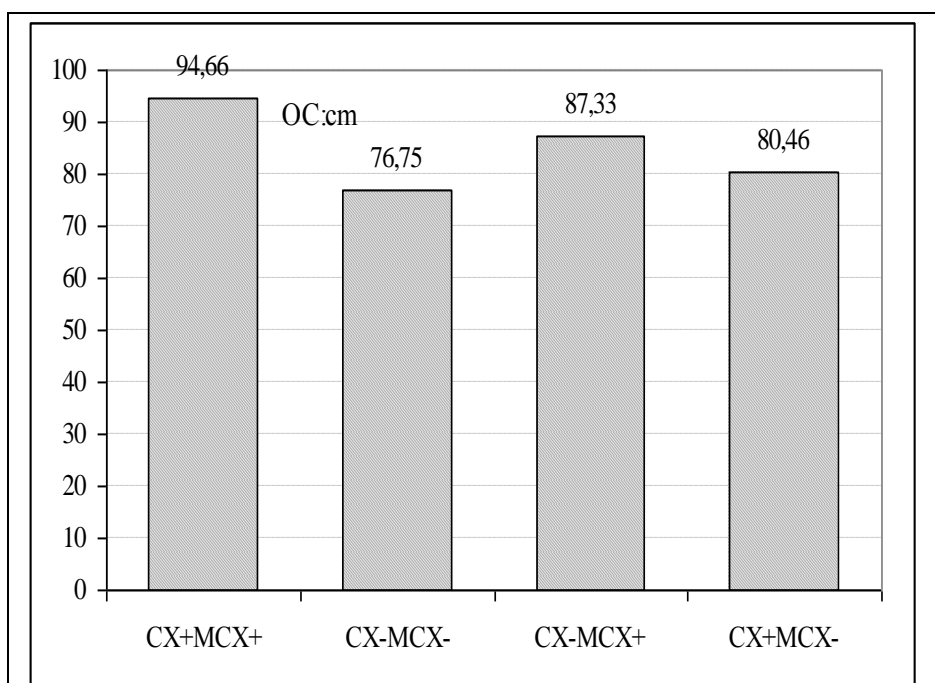
	СХ+МСХ+			СХ-МСХ-			СХ-МСХ+			СХ+МСХ-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
старост	77	47,12	10,77	32	33,19	10,73	3	40,33	7,51	28	36	8,11
ОС:cm	77	94,66	10,14	32	76,75	7,85	3	87,33	6,66	28	80,46	8,34
ОС/ОК	77	0,89	0,06	32	0,88	0,06	3	0,93	0,04	28	0,85	0,06
ОС/ТВ	77	0,57	0,06	32	0,45	0,04	3	0,49	0,02	28	0,48	0,04
БМИ	77	30,58	4,58	32	22,26	2,17	3	23,33	0,98	28	24,23	2,72
%ВФТ	77	39,99	6,27	32	24,33	7,05	3	27	8,23	28	29,75	6,3

Просечна старост 77 испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х, као и обим струка и обим кука, били су статистички значајно већи у односу на просечне вредности истих параметара у друге три групе док су ови параметри били значајно најнижи у групи 32 испитаника са негативним СХ и са негативним МС-Х.

Код 77 испитаника из групе са СХ и МС-Х обим кука је износио $106,9 \pm 10,5$ cm, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника обим кука је био статистички значајно мањи, а

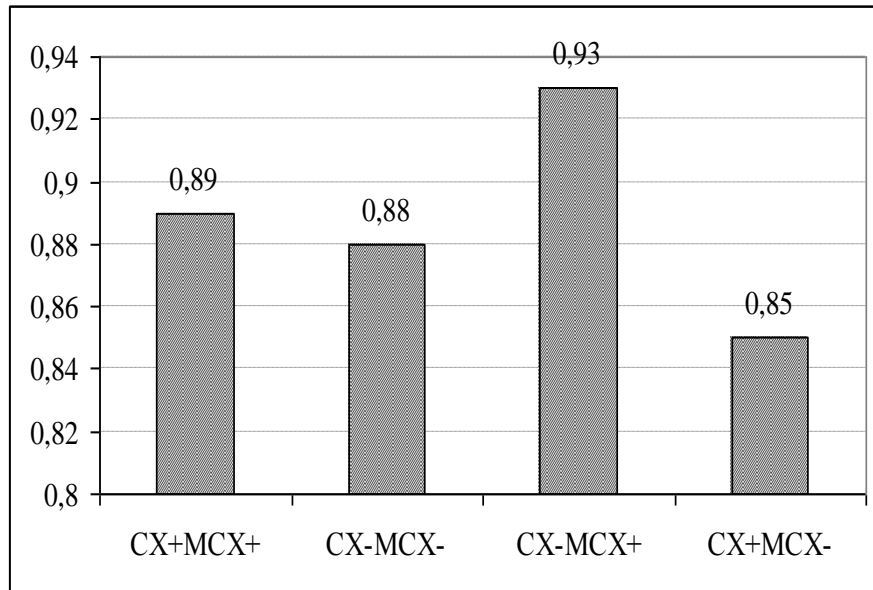
износио је $86,88 \pm 6,5 \text{ cm}$ ($p < 0,016$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ обим кука је износио $94 \pm 5 \text{ cm}$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ обим кука није био статистички значајно различит и износио је $94,7 \pm 6,52 \text{ cm}$ ($p > 0,05$). Вредности ОК у групи са СХ и МСХ био статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ И МС-Х ($p < 0,0001$).

Код 77 испитаника из групе са СХ и МС-Х обим струка је износио $94,66 \pm 10,14 \text{ cm}$, а у групи без СХ и без МС-Х код 32 испитаника обим струка је био статистички значајно мањи, а износио је $76,75 \pm 7,85 \text{ cm}$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МС-Х обим струка је износио $87,33 \pm 6,66 \text{ cm}$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МС-Х обим струка није био статистички значајно различит и износио је $80,46 \pm 8,34 \text{ cm}$ ($p > 0,05$). Вредности ОС у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ И МС-Х ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p > 0,05$).



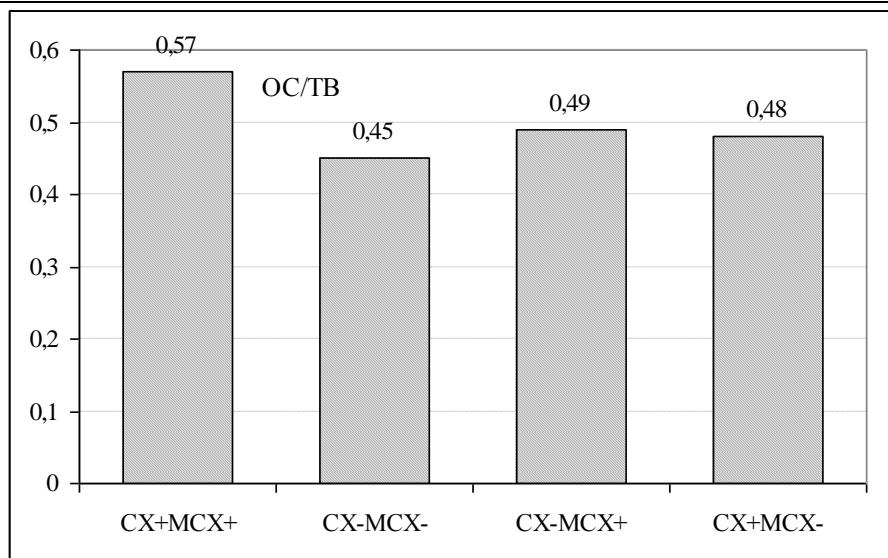
Слика 22. ОС у односу на присуство СХ и МС

Вредности ОС у групи са СХ и МСХ је статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ И МСХ ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).



Слика 23. OC/OK у односу на присуство CX и MC

Вредности OC/OK у групи са CX и MCX је статистички значајно виши у односу на групу са CX и без MCX ($p < 0,004$), а нема значајности у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

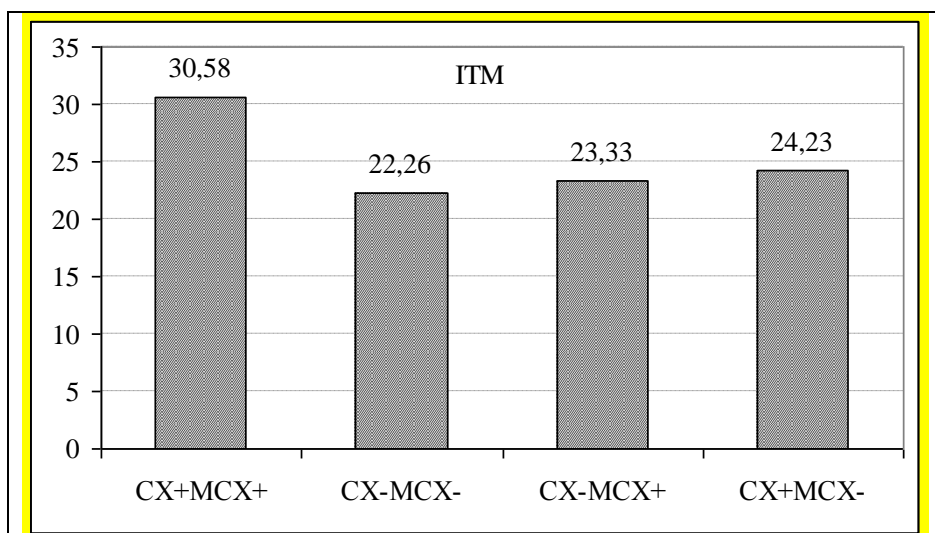


Слика 24. OC/TB у односу на присуство CX и MC

Тестирањем дистрибуције испитаника према групама формираним у односу на присуство CX и MCX доказана је статистички значајна разлика међу групама, у односу на CX и MCX ($\chi^2 = 140$, $p < 0,0001$).

Однос обима кука и обима струка OC/OK код 77 испитаника из групе са CX и MC-X је износио $0,89 \pm 0,06$, а у групи без CX и без MC-X код 32 испитаника OC/OK је био

незнатно мањи, а износио је $0,88 \pm 0,06$ ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МС-Х, ОС/ОК је износио $0,93 \pm 0,04$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ ОС/ОК био статистички значајно мањи и износио је $0,85 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). Вредности описаног параметра у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p < 0,004$), а нема значајности у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p > 0,05$).

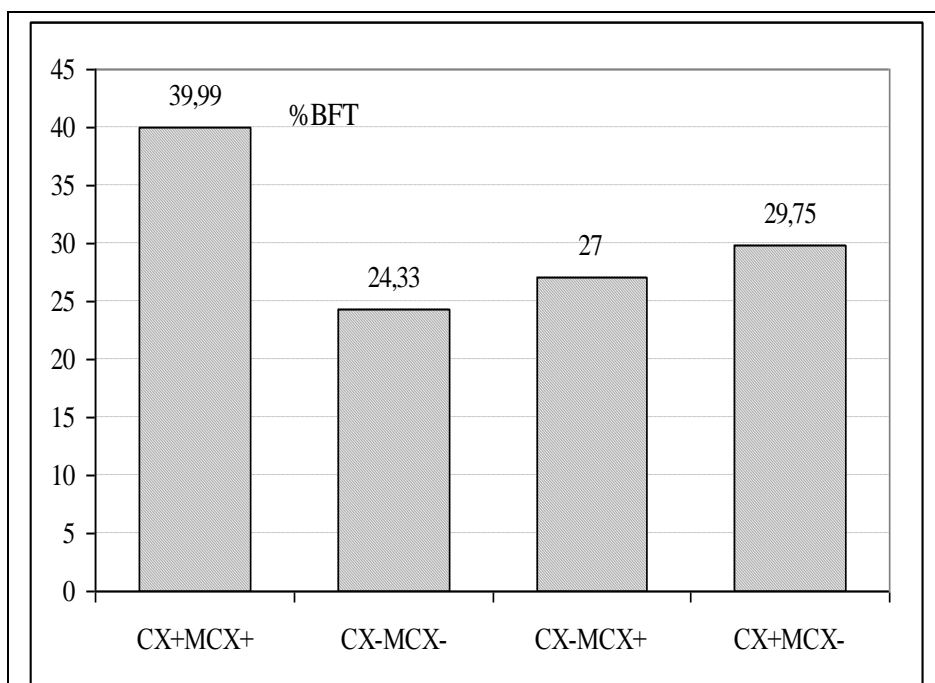


Слика 25. ИТМ у односу на присуство СХ и МС

БМИ је у групи са СХ и МСХ статистички значајно виши у групи без СХ и са МСХ ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МСХ ($p < 0,0001$).

Однос обима струка и телесне висине ОС/ТВ код 77 испитаника из групе са СХ и МС-Х је износио $0,57 \pm 0,06$, а у групи без СХ и без МС-Х код 32 испитаника ОС/ТВ је био статистички знатно мањи, износио је $0,45 \pm 0,06$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МС-Х, ОС/ТВ је износио $0,49 \pm 0,02$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МС-Х ОС/ТВ био незнатно мањи и износио је $0,48 \pm 0,04$ ($p > 0,05$). Вредности ОС/ТВ у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p < 0,05$), као и у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p < 0,0001$).

Висина ИТМ код 77 испитаника из групе са СХ и МС-Х је износио $30,58 \pm 4,58$, а у групи без СХ и без МС-Х код 32 испитаника ИТМ је био статистички знатно мањи, износио је $22,26 \pm 2,17$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МС-Х, ИТМ је износио $23,33 \pm 0,98$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МС-Х ИТМ био незнатно већи и износио је $24,23 \pm 2,72$ ($p > 0,05$). Вредности ИТМ у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p < 0,0001$).



Слика 26. %BFT у односу на присуство СХ и МС

Вредности описаног параметра у групи са СХ и МСХ је статистички значајно виши у односу на групу без СХ и са МСХ ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МСХ ($p < 0,0001$). Док је у групи са СХ и без МСХ %БТФ био незнатно већи него у групи без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

Вредност процента масне масе тела (%BFT) код 77 испитаника из групе са СХ и МСХ је износио $39,99 \pm 6,27$, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника %BFT је био статистички знатно мањи, износио је $24,33 \pm 7,05$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ, %BFT је износио $27 \pm 8,23$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ %BFT био незнатно већи и износио је $29,75 \pm 6,3$ ($p > 0,05$). Вредности %BFT у групи са СХ и МСХ био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МСХ ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МСХ ($p < 0,0001$).

Табела 19. Тестирање антропометријских параметара према присуству СХ и МСХ

	Φ	дф	Сиг.	К-W	дф	Сиг.
старост	17,45	3	0,0001***	39,06	3	0,0001***
ОС:cm	35,02	3	0,0001***	62,701	3	0,0001***
ОС/ОК	3,72	3	0,013**	9,993	3	0,019*
ОС/ТВ	47,94	3	0,0001***	80,925	3	0,0001***
БМИ	45,53	3	0,0001***	78,245	3	0,0001***
%BFT	50,59	3	0,0001***	73,002	3	0,0001***

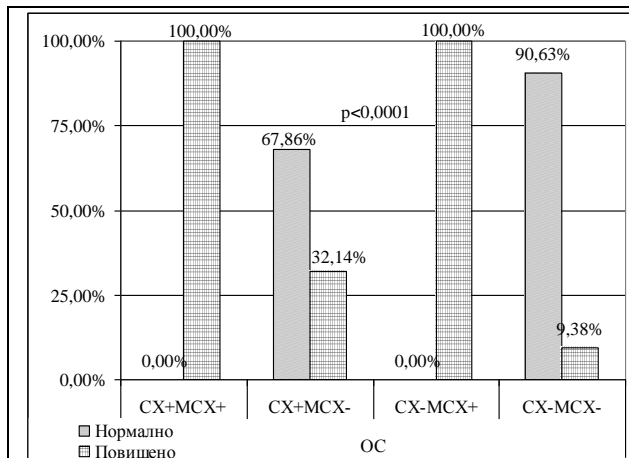
Осим код обима струка и БМИ као и % BFT, код свих антропометријских параметара унутар група серије су имале нормалну дистрибуцију. Код обима струка и БМИ као и % BFT сигнификантност је тестирана и Kruskal-Wallis тестом.

Табела 20. Post Hoc тест према присуству СХ и МСХ

Групе према присуству СХ и метаб.синдрома		Сигнификантност p међу групама				
		ОС:cm	ОС/ОК	ОС/ТВ	БМИ	%BFT
СХ+МСХ+	СХ+МСХ-	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000
	СХ-МСХ+	0,182	0,250	0,013	0,001	0,001
	СХ-МСХ-	0,000	0,826	0,000	0,000	0,000
СХ+МСХ-	СХ+МСХ+	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000
	СХ-МСХ+	0,225	0,030	0,656	0,697	0,487
	СХ-МСХ-	0,124	0,020	0,047	0,046	0,002
СХ-МСХ+	СХ+МСХ+	0,182	0,250	0,013	0,001	0,001
	СХ+МСХ-	0,225	0,030	0,656	0,697	0,487
	СХ-МСХ-	0,061	0,232	0,193	0,640	0,497
СХ-МСХ-	СХ+МСХ+	0,000	0,826	0,000	0,000	0,000
	СХ+МСХ-	0,124	0,020	0,047	0,046	0,002
	СХ-МСХ+	0,061	0,232	0,193	0,640	0,497

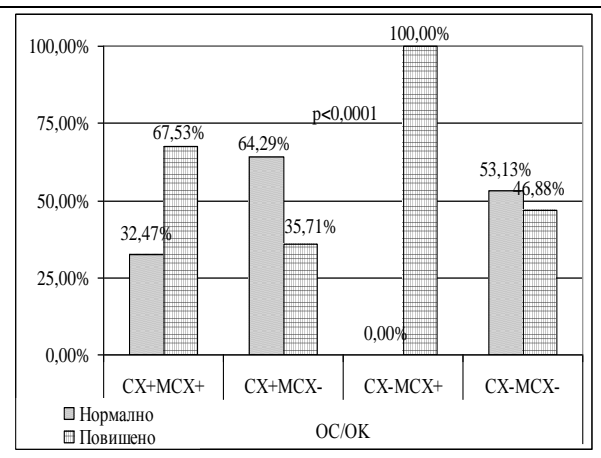
У групи СХ+МС-Х+ било је 77 (100%) са повишеним ОС, у групи СХ+МС-Х- било је 19 (67,9%) са нормалним ОС, док је 9 (32,1%) било са повишеним ОС. У групи СХ-МС-Х+ било је 3 (100%) са повишеним ОС, а у групи СХ-МС-Х- било је 29 (90,6%) са нормалним

ОС ,док је 3 (9,4%) било са повишеним ОС. Тестирањем дистрибуције испитаника према обиму струка доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним обимом струка у групама са позитивним метаболичким синдромом Х тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=100,827$, $p<0,0001$).



Слика 27 . ОС у односу на CX и MC

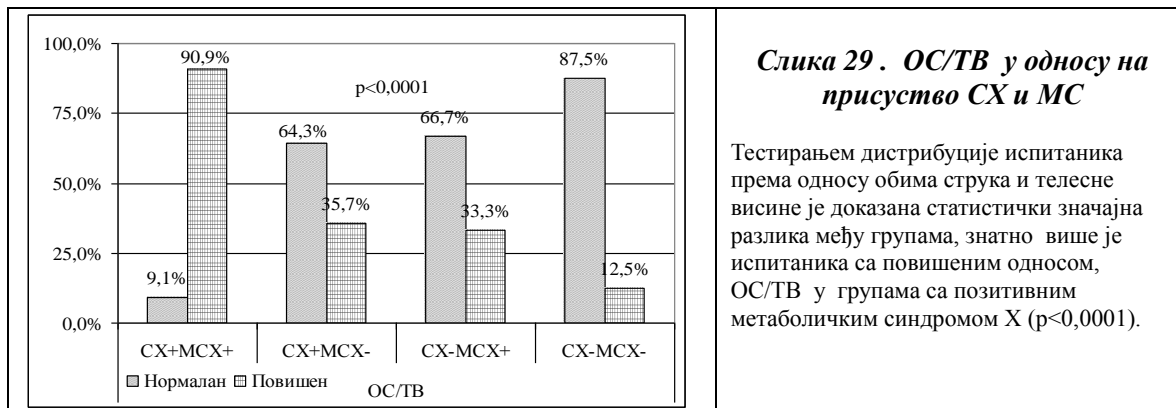
Значајно више је испитаника са повишеним обимом струка у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($p<0,0001$)



Слика 28. ОС/ОК у односу на CX и MC

значајно више је испитаника са ОС/ОК у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($p<0,007$).

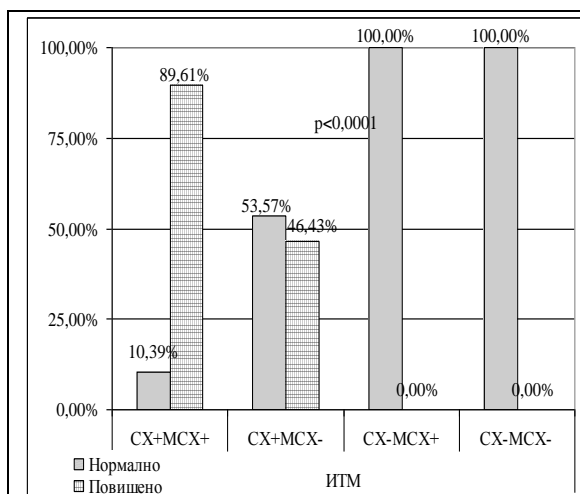
У групи CX+MCX+ било је 25 (32,5%) са нормалним ОС/ОК, а 52(67,5%) је било са повишеним ОС/ОК, у групи CX+MCX- било је 18 (64,3%) са нормалним ОС/ОК, док је 10 (35,7%) било са повишеним ОС/ОК. У групи CX-MCX+ било је 3 (100%) са повишеним ОС/ОК, а у групи CX-MCX- било је 17 (53,1%) са нормалним ОС/ОК, док је 15 (46,9%) било са повишеним ОС/ОК. Тестирањем дистрибуције испитаника према односу обима струка и обима кука је доказана статистички значајна разлика међу групама, знатно је више испитаника са повишеним ОС/ОК у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($\chi^2=12,272$, $p<0,007$).



Слика 29 . ОС/ТВ у односу на присуство CX и MC

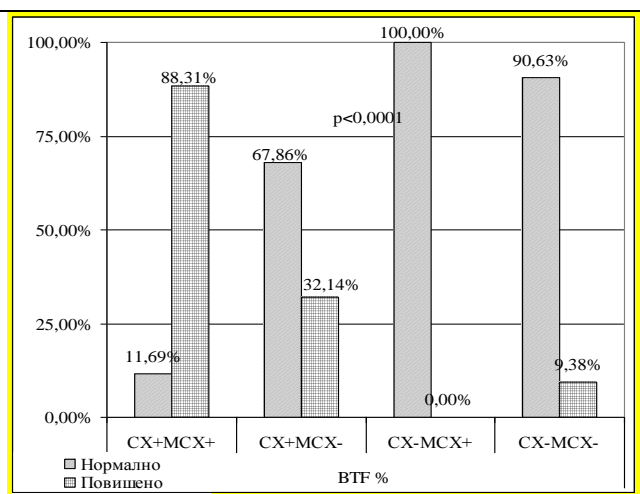
Тестирањем дистрибуције испитаника према односу обима струка и телесне висине је доказана статистички значајна разлика међу групама, знатно више је испитаника са повишеним односом, ОС/ТВ у групама са позитивним метаболичким синдромом X ($p < 0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 7 (9,1%) са нормалним ОС/ТВ, а 70 (90,9%) је било са повишеним ОС/ТВ, у групи CX+MCX- било је 18 (64,3%) са нормалним ОС/ТВ, док је 10 (35,7%) било са повишеним ОС/ТВ. У групи CX-MCX+ било је два (66,7%) са нормалним и 1 (33%) са повишеним ОС/ТВ, а у групи CX-MCX- било је 15 (53,6%) са нормалним ОС/ТВ, док је 13 (46,3%) било са повишеним ОС/ТВ. Тестирањем дистрибуције испитаника према односу обима струка и ТВ је доказана статистички значајна разлика међу групама, знатно је више испитаника са повишеним ОС/ТВ у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=68,90$ $p < 0,0001$).



Слика 30 . ИТМ у односу на CX и MC

Значајно више је испитаника са повишеним ИТМ у групама са субклиничком хипотиреозом, без обзира на присуство метаболичког синдрома X ($p < 0,0001$).



Слика 31 . %BFT у односу на CX и MC

Значајно више је испитаника са повишеним % BFT у групама са субкл. хипотиреозом, без обзира на присуство метаболичког синдрома X ($p < 0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 8 (10,4%) са нормалним ИТМ, а 69 (89,6%) је било са повишеним ИТМ, у групи CX+MCX- било је 15 (53,6%) са нормалним ИТМ, док је 13

(46,4%) било са повишеним ИТМ. У групи СХ-МСХ+ било је три (100%) са нормалним ИТМ, а у групи СХ-МСХ- било је 32 (100%) са нормалним ИТМ. Тестирањем дистрибуције испитаника према односу ИТМ је доказана статистички значајна разлика међу групама, знатно је више испитаника са повишеним ИТМ у групама са субклиничком хипотиреозом, без обзира на присуство метаболичког синдрома Х тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=81,756$, $p<0,0001$).

У групи СХ+МСХ+ било је 9 (11,7%) са нормалним %ВФТ масти, а 68 (88,3%) је било са повишеним %ВФТ, у групи СХ+МСХ- било је 19 (67,9%) са нормалним %ВФТ, док је 9(32,1%) било са повишеним %ВФТ. У групи СХ-МСХ+ било је 3 (100%) са нормалним %ВФТ, а у групи СХ-МСХ- било је 29 (90,6%) са нормалним %ВФТ, док је 3 (9,4%) било са повишеним %ВФТ. Тестирањем дистрибуције испитаника према %ВФТ доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним % ВФТ у групама са субклиничком хипотиреозом, без обзира на присуство метаболичког синдрома Х тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=71,506$, $p<0,0001$).

На основу података из литературе у МС нађене су повећане вредности ИТМ који носи са собом и већи ризик за КВБ (101, 172, 173).

4.2.2. ЛИПИДНИ СТАТУС

Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да серије немају нормалну расподелу у некој од група, осим нон HDL као и LDL холестерола који имају нормалну дистрибуцију у свим групама. У табели 16 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на присуство субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома.

Табела 21. Параметари липидног статуса према субклиничкој хипотиреози и метаболичком синдрому

	CX+MCX+			CX-MCX-			CX-MCX+			CX+MCX-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
Холестерол	77	6,22	0,9	32	4,86	0,99	3	6,23	1,23	28	5,62	0,65
TG:mmol/l	77	2,38	0,72	32	1,17	0,49	3	1,7	0,53	28	1,59	0,89
HDL:mmol/l	77	1,18	0,35	32	1,41	0,29	3	1,2	0,19	28	1,37	0,24
nonHDL	77	5,06	0,84	32	3,45	1,05	3	5,03	1,13	28	4,24	0,72
LDL: mmol/l	77	4,1	0,79	32	2,92	0,9	3	4,32	0,81	28	3,65	0,71
LDL/HDL	77	3,71	1,19	32	2,21	0,96	3	3,63	0,62	28	2,68	0,93
УХ/HDL	77	5,62	1,63	32	3,61	1,12	3	5,23	0,86	28	4,23	0,93

Код 77 испитаника из групе са CX и MCX холестерол је износио $6,22 \pm 0,9$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $4,86 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,002$), у групи од три испитаника без CX и са MCX холестерол је износио $6,23 \pm 1,23$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX холестерол није био статистички значајно различит и износио је $5,62 \pm 0,65$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

У групи са CX и MCX триглицериди су износили $2,38 \pm 0,72$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника триглицериди су били статистички значајно нижи и износио је $1,17 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX триглицериди су износили $1,7 \pm 0,53$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX триглицериди нису били статистички значајно различити и износили су $1,59 \pm 0,89$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност триглицерида у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да су триглицериди статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

Табела 22. Мултипла компарација, Post Нос тестирање параметара липидног статуса према присуству CX и MCX

		Хол:	TG	HDL	нон HDL	LDL	ASI:LDL/ HDL	УХ/HDL
CX+MCX+	CX+MCX-	0,002	0,000	0,007	0,000	0,013	0,000	0,000
	CX-MCX+	0,989	0,102	0,929	0,965	0,642	0,907	0,636
	CX-MCX-	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
CX+MCX-	CX+MCX+	0,002	0,000	0,007	0,000	0,013	0,000	0,000
	CX-MCX+	0,253	0,807	0,361	0,141	0,173	0,152	0,239
	CX-MCX-	0,001	0,024	0,654	0,001	0,001	0,098	0,088
CX-MCX+	CX+MCX+	0,989	0,102	0,929	0,965	0,642	0,907	0,636
	CX+MCX-	0,253	0,807	0,361	0,141	0,173	0,152	0,239
	CX-MCX-	0,011	0,224	0,267	0,003	0,005	0,032	0,056
CX-MCX-	CX+MCX+	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
	CX+MCX-	0,001	0,024	0,654	0,001	0,001	0,098	0,088
	CX-MCX+	0,011	0,224	0,267	0,003	0,005	0,032	0,056

У групи са CX и MCX HDL холестерол је износио $1,18 \pm 0,35$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника HDL холестерол је био статистички значајно виши и износио је $1,41 \pm 0,29$ mmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX HDL холестерол је износио $1,2 \pm 0,19$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX HDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $1,37 \pm 0,24$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност HDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је HDL холестерол статистички значајно нижи него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

У групи са CX и MCX nonHDL холестерол је износио $5,06 \pm 0,84$, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника nonHDL холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $3,45 \pm 1,05$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX nonHDL холестерол је износио $5,03 \pm 1,13$, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX nonHDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $4,24 \pm 0,72$ ($p > 0,05$). Вредност nonHDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је nonHDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ LDL холестерол је износио $4,1 \pm 0,79$ mmol/l, а у групи без СХ и без МСХ LDL холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $2,9 \pm 0,9$ mmol/l ($p < 0,001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ LDL холестерол је износио $4,32 \pm 0,81$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ LDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $3,65 \pm 0,71$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност LDL холестерола у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је LDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ LDL/HDL холестерол је износио $3,71 \pm 1,19$, а у групи без СХ и без МСХ LDL/HDL холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $2,21 \pm 0,96$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ LDL/HDL холестерол је износио $3,63 \pm 0,62$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ LDL/HDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $2,68 \pm 0,93$ ($p > 0,05$). Вредност LDL/HDL холестерола у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је LDL/HDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ УН/HDL холестерол је износио $5,62 \pm 1,63$, а у групи без СХ и без МСХ УН/HDL холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $3,61 \pm 1,12$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ УН/HDL холестерол је износио $5,23 \pm 0,86$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ УН/HDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $4,23 \pm 0,93$ ($p > 0,05$). Вредност УН/HDL холестерола у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је УН/HDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

Код свих параметара липидног статуса сигнификантност је тестирана и Kruskal-Wallis тестом.

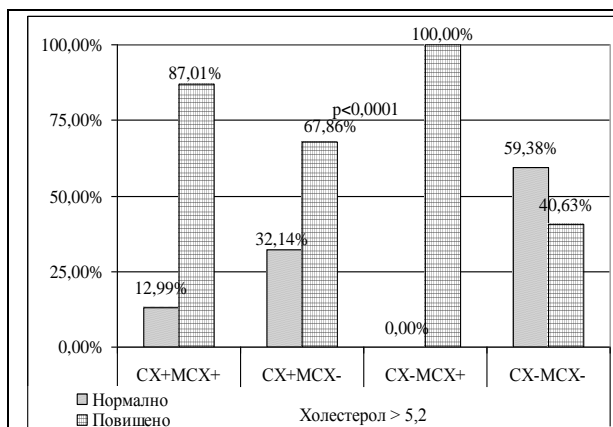
Просечна висина холестерола, као и просечна висина триглицерида је код испитаника са позитивним CX и са позитивним MC-X је статистички значајно виша него код испитаника из других група, док су ови параметри били значајно најнижи у групи 32 испитаника са негативним CX и са негативним MC-X.

Табела 23. Тестирање параметара липидног статуса према присуству CX и MCX

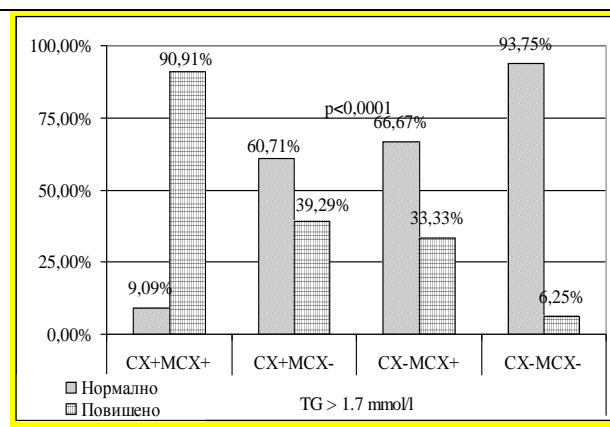
	F	df	Sig.	K-W	df	Sig.
Холестерол	18,66	3	0,0001***	38,44	3	0,0001***
TG:mmol/l	24,92	3	0,0001***	59,286	3	0,0001***
HDL:mmol/l	5,2	3	0,002**	23,269	3	0,0001***
non HDL	26,68	3	0,0001***	49,336	3	0,0001***
LDL: mmol/l	16,69	3	0,0001***	36,786	3	0,0001***
LDL/HDL	16,65	3	0,0001***	41,012	3	0,0001***
UH/HDL	18,18	3	0,0001***	46,763	3	0,0001***

Просечна висина HDL холестерола је код испитаника са позитивним CX и са позитивним MC-X је статистички значајно најнижа, док је HDL значајно највиши у групи 32 испитаника са негативним CX и са негативним MC-X.

Просечна висина LDL холестерола, као и однос LDL/HDL холестерола, и однос укупног холестерола UH/ HDL холестерола је значајно најнижи у групи 32 испитаника са негативним CX и са негативним MC-X.



Слика 32. Холестерол у односу на референтне вредности у односу на CX и MC
Значајно више је испитаника са повишеним холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X ($\chi^2=26,085$, $p<0,0001$).



Слика 33. Триглицериди у односу на референтне вредности у односу на CX и MC
Значајно више је испитаника са повишеним триглицеридима у групама са позитивним метаболичким синдромом X ($\chi^2=75,067$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 10 (13%) са нормалним холестеролом(<5,2mmol/l), а 67 (87%) је било са повишеним холестеролом (>5,2mmol/l), у групи CX+MCX- било је 9 (32,1%) са нормалним холестеролом(<5,2mmol/l), а 19 (67,9%) је било са повишеним холестеролом (>5,2mmol/l). У групи CX-MCX+ било је 3 (100%) је било са повишеним холестеролом (>5,2mmol/l), а у групи CX-MCX- било је 19 (59,4%) са нормалним холестеролом(<5,2mmol/l), а 13 (40,6%) је било са повишеним холестеролом (>5,2mmol/l). Тестирањем дистрибуције испитаника према холестеролу доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=26,085$, $p<0,0001$).

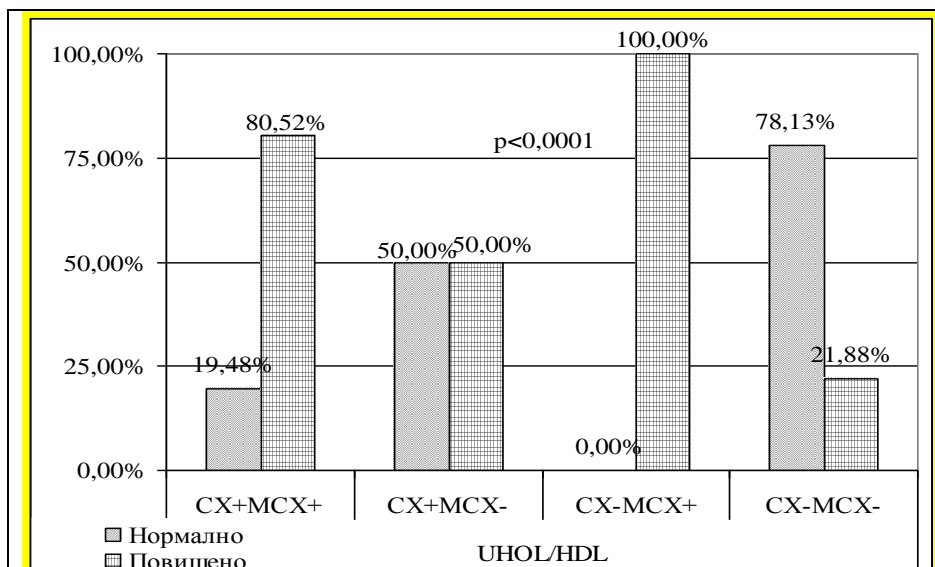
У групи CX+MCX+ било је 7 (9,1%) са нормалним триглицеридима (<1,7mmol/l), а 70 (90,9%) је било са повишеним триглицеридима (>1,7mmol/l), у групи CX+MCX- било је 17 (60,7%) нормалним триглицеридима(<1,7mmol/l), а 11 (39,3%) је било са повишеним триглицеридима (>1,7mmol/l). У групи CX-MCX+ било је 2 (66,7%) нормалним триглицеридима(<1,7mmol/l), а један (30,3%) је било са повишеним триглицеридима (>1,7mmol/l), а у групи CX-MCX- било је 32 (93,7%) нормалним триглицеридима(<1,7mmol/l), а 2 (6,3%) је било са повишеним триглицеридима (>1,7mmol/l). Тестирањем дистрибуције испитаника према триглицеридима доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним триглицеридима у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=75,067$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 22 (28,6%) са нормалним HDL холестеролом, а 55 (71,4%) је било са сниженим HDL холестеролом, у групи CX+MCX- било је 20 (71,4%) нормалним HDL холестеролом, а 8 (28,6%) је било са сниженим HDL холестеролом. У групи CX-MCX+ било је један (30,3%) нормалним HDL холестеролом, а 2 (66,7%) је било са сниженим HDL холестеролом, а у групи CX-MCX- било је 32 (93,7%) нормалним HDL холестеролом, а 2 (6,3%) је било са сниженим HDL холестеролом. Тестирањем дистрибуције испитаника према HDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са сниженим HDL холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=29,654$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 2 (2,6%) са нормалним LDL холестеролом, а 75 (97,4%) је било са повишеним LDL холестеролом, у групи CX+MCX- било је 28 (100%) је било са повишеним LDL холестеролом. У групи CX-MCX+ било је 3 (100%) је било са повишеним LDL холестеролом, а у групи CX-MCX- било је 13 (40,6%) са нормалним LDL, као и 19 (59,4%) је било са повишеним LDL холестеролом. Тестирањем дистрибуције испитаника према LDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно најмање је испитаника са повишеним LDL холестеролом у групи са негативним CX и негативним MCX тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=38,95$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 2 (2,6%) са нормалним nonHDL холестеролом, а 75 (97,4%) је било са повишеним nonHDL холестеролом, у групи CX+MCX- било је 4 (14,3%) нормалним nonHDL холестеролом, 24 (85,7%) је било са повишеним nonHDL холестеролом. У групи CX-MCX+ било је 3 (100%) је било са повишеним nonHDL холестеролом, а у групи CX-MCX- било је 18 (56,3%) нормалним nonHDL холестеролом, а 14 (43,7%) је било са повишеним nonHDL холестеролом. Тестирањем дистрибуције испитаника према nonHDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним nonHDL холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=46,706$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 25 (32,5%) са нормалним LDL/HDL холестеролом, а 52 (67,5%) је било са повишеним LDL/HDL холестеролом, у групи CX+MCX- било је 18 (64,3%) нормалним LDL/HDL холестеролом, а 10 (35,7%) је било са повишеним LDL/HDL холестеролом. У групи CX-MCX+ било је један (30,3%) нормалним LDL/HDL холестеролом, а 2 (66,7%) је било са повишеним LDL/HDL холестеролом, а у групи CX-MCX- било је 27 (84,4%) нормалним LDL/HDL холестеролом, а 5 (15,6%) је било са повишеним LDL/HDL холестеролом. Тестирањем дистрибуције испитаника према LDL/HDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним LDL/HDL холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X ($\chi^2=27,189$, $p<0,0001$).



Слика 34. УН/НДЛ у односу на присуство СХ и МС

Доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним УН/НДЛ холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($\chi^2=36,401$, $p<0,0001$).

У групи СХ+МСХ+ било је 15 (19,5%) са нормалним УН/НДЛ холестеролом, а 62 (80,5%) је било са повишеним УН/НДЛ холестеролом, у групи СХ+МСХ- било је 14 (50%) нормалним УН/НДЛ холестеролом, а 14 (50%) је било са повишеним УН/НДЛ холестеролом. У групи СХ-МСХ+ било је 3 (100%) је било са повишеним УН/НДЛ холестеролом, а у групи СХ-МСХ- било је 25 (78,1%) нормалним УН/НДЛ холестеролом, а 7 (21,9%) је било са повишеним УН/НДЛ холестеролом. Тестирањем дистрибуције испитаника према УН/НДЛ доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним УН/НДЛ холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом Х тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=36,401$, $p<0,0001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према односу укупног холестерола и НДЛ холестерола ($p<0,0001$), нон НДЛ ($p<0,0001$), АСИ ($p<0,0001$), доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним вредностима у групама са позитивним метаболичким синдромом Х, са и без присуства субклиничке хипотиреозе. Најмање је учешће пацијената са вредностима изван референтних у групи

испитаника која нема ни присуство субклиничке хипотиреозе, нити метаболички синдромом X (CX-MC-X-).

Такође је најмање је учешће пацијената са вредностима триглицерида и LDL холестерола изван референтних у групи испитаника која нема ни присуство субклиничке хипотиреозе, нити метаболички синдромом X (CX-MCX-). Значајно више је испитаника са повишеним вредностима триглицерида ($p < 0,0001$) и LDL холестерола ($p < 0,0001$) у групама са позитивним метаболичким синдромом X и са присуством субклиничке хипотиреозе.

Резултати више студија су показали да у MC-X постоји атерогена дислипидемија која се односи на комбинацију повишених вредности триглицерида (ТГ), снижену вредност HDL уз повишене вредности аполипопротеина Б (АпоБ), партикула мале густине LDL и HDL, при чему су све ове компоненте независно атерогене и присутне код људи са T2DM и MC (82,174). Снижена вредност HDL-холестерола и повишена вредност ТГ се често срећу код особа са IR, са или без T2DM, и представљају факторе ризика за развој коронарне болести (83, 84).

4.2.3. ПАРАМЕТРИ ХОМЕОСТАЗЕ ГЛУКОЗЕ И ЛЕПТИН

Сакупљено је довољно доказа који потврђују да је метаболички синдром повезан са већом опасношћу за појаву дијабетеса тип 2 и кардиоваскуларних болести.

Поремећај инсулинске сензитивности и/или хиперинсулинемија су присутни код већине људи са MC. Сматра се да је IR најзначајнији етиопатогенетски фактор за настанак MC, односно за развој већине метаболичких поремећаја повезаних са овим синдромом (89, 90). Насупрот овој хипотези о улози IR, NHLBI/АНА је предложила још најмање два етиолошка фактора која поред IR имају значајну улогу: *гојазност и поремећај функције масног ткива и констелација независних фактора који утичу на развој специфичних компоненти MC*, укључујући проинфламаторно стање и неколико ендокриних фактора повезаних са масним ткивом (91). Треба напоменути да је по неким ауторима IR значајнија за развој MC него гојазност (92). Овакав став се види у дефиницији MC од стране WHO, која захтева много прецизније показатеље за присуство IR. На основу ових критеријума захтева се присуство повећане вредности гликемије, хиперинсулинемија или смањена

инсулинска сензитивност мерена у условима хиперинсулинемијског еугликемијског клампа. За сада није могуће дати прецизан одговор о нивоу значајности IR, односно гојазности на развој MC поготово када се узме у обзир да су они међусобно веома уско повезани. Код особа које немају T2DM, преваленца MC и број фактора који се групишу у оквиру овог синдрома расту у функцији повећања вредности FPG, док инсулинска сензитивност опада са повећањем броја ових фактора. Резултати ових студија указују да је већина особа са MC инсулин резистентна, али постоје и студије које не потврђују ову везу између IR и MC. У студији која је обухватила недијабетичаре са повећаном телесном тежином, 78% испитаника са MC су имали IR, али је од њих не више од 52% са IR задовољавало критеријуме за дијагнозу MC (93). Улога гојазности у настанку MC се може видети на основу корелације између пораста преваленце MC и гојазности у САД и другим земљама (94-96). Али треба напоменути да само трећина људи који су гојазни задовољава критеријуме за присуство MC. Ова чињеница указује на то да и други фактори, као што је генетско наслеђе, имају значајну улогу у настанку MC (97-99).

Могућа улога IR, као и других фактора у етиопатогенези MC приказана је схематски и објашњена од стране Ferraninia (слика 1) (73). Као што је приказано на овој схеми, IR има централно место у етиопатогенези MC и она представља ефективни трандуктор спољашњих утицаја, као што су гојазност (нарочито висцерални тип), стрес и кардиореспираторна активност. С друге стране, под утицајем наведених фактора, инсулин остварује значајне ефекте на метаболизам гликозе, липида, контролу крвног притиска и васкуларну активност (неглукозна активност инсулина). Оно што је значајно истаћи је да IR пер се није довољна да поремети гликозни метаболизам, јер је за то потребна и β -ћелијска дисфункција, а то исто важи и за утицај IR на метаболизам липида, вредности крвног притиска и васкуларну функцију. Сваки од ових хомеостатских система је под мултифакторијалним утицајем и потребан је поремећај на једном или више нивоа да би дати хомеостатски систем остао без контроле.

Какви су резултати у овој студији?

Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да серије немају нормалну расподелу у појединим групама- глукоза у групи CX-MCX+, лептин у групама CX+MCX+ и CX+MCX-, инсулин, НОМА-IR у групи CX+MCX+ и НОМА β у групама CX+MCX+, CX-MCX+ и CX+MCX-. У табели 19 су приказане просечне вредности \pm стандардна

девијација приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на присуство субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома.

Табела 24. Параметари хомеостазе гликозе према субклиничкој хипотиреози и метаболичком синдрому

	СХ+МСХ+			СХ-МСХ-			СХ-МСХ+			СХ+МСХ-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
Глук. mmol/l	77	5,60	0,73	32	4,97	0,46	3	5,15	0,68	28	4,93	0,50
Лептин ng/l	77	23,97	17,12	32	6,83	4,26	3	6,73	1,81	28	19,89	19,43
Инсулин μ IU/ml	77	13,18	9,35	32	6,32	2,46	3	6,48	4,30	28	7,25	3,06
НОМА-IR	77	3,32	2,47	32	1,41	0,60	3	1,48	1,06	28	1,58	0,66
НОМА β	77	138,91	119,85	32	99,63	60,63	3	91,97	62,81	28	119,01	70,28

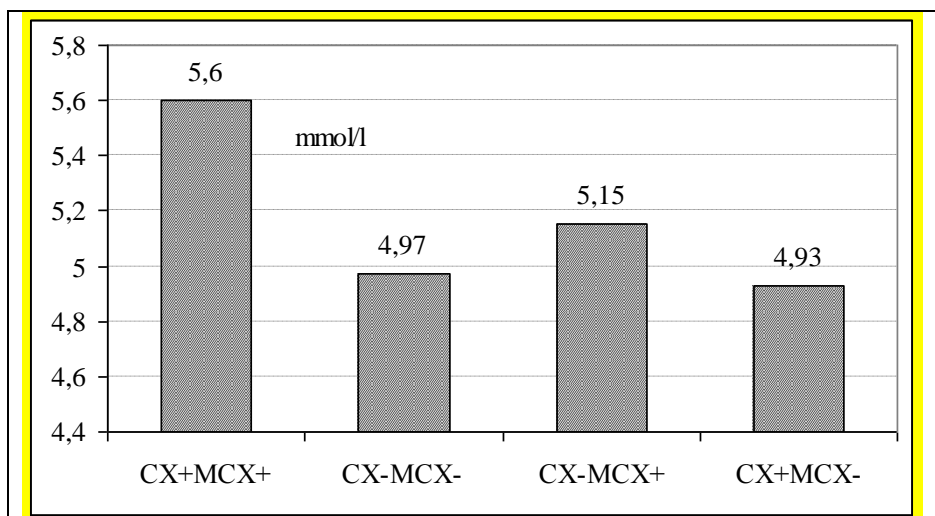
Табела 25. Тестирање параметара хомеостазе гликозе према присуству СХ и МСХ

	F	df	Sig.	K-W	df	Sig.
Глук.:mmol/l	12,02	3	0,0001***	25,975	3	0,0001***
Лептин:ng/l	9,76	3	0,0001***	50,309	3	0,0001***
Инсулин: μ IU/ml	9,23	3	0,0001***	22,208	3	0,0001***
НОМА-IR	10,85	3	0,0001***	27,935	3	0,0001***
НОМА β	1,34	3	0,264	3,289	3	0,349

Код свих параметара сигнификантност је тестирана и Kruskal-Wallis тестом.

У групи са СХ и МСХ вредност глукозе је износила $5,6 \pm 0,73$ mmol/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника глукоза је била статистички значајно нижа и износила је $4,97 \pm 0,46$ mmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност глукозе је

износила $5,15 \pm 0,68$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност глукозе није била статистички значајно различита и износила је $4,93 \pm 0,50$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност глукозе у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је глукоза статистички значајно виша него у групи СХ+МСХ- ($p < 0,0001$), и у групи СХ-МСХ- ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

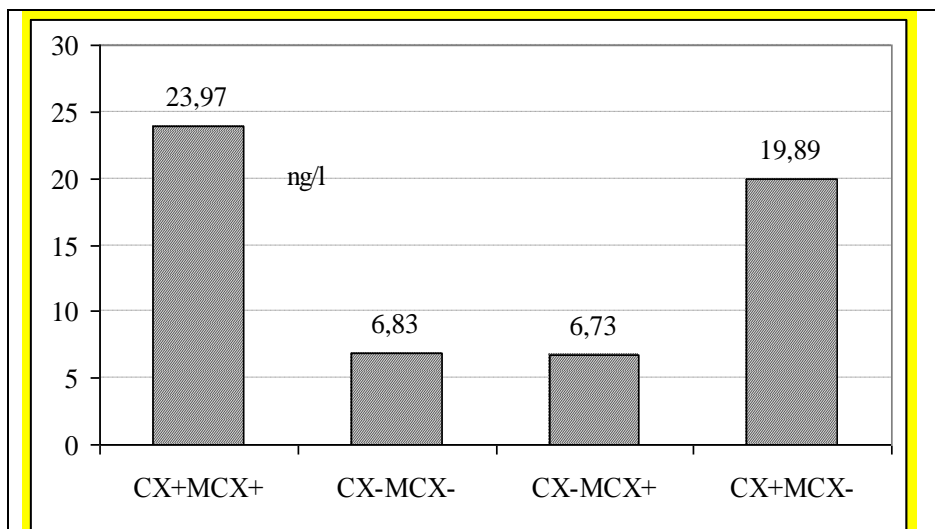


Слика 35. Висина глукозе у односу на присуство СХ и МС

Доказано је да је глукоза статистички значајно виша него у групи СХ+МСХ- ($p < 0,0001$), и у групи СХ-МСХ- ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ инсулин је износио $13,18 \pm 9,35$ μ IU/ml, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника инсулин је био статистички значајно нижи и износио је $6,32 \pm 2,46$ μ IU/ml ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ инсулин је износио $6,48 \pm 4,3$ μ IU/ml, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ инсулин није био статистички значајно различит и износио је $7,25 \pm 3,06$ μ IU/ml ($p > 0,05$). Вредност инсулина у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је

инсулин статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).



Слика 36. Висина лептина у односу на присуство CX и MC

Доказано је да лептин није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p > 0,05$), осим у односу на групу без CX и без MCX ($p < 0,0001$).

У групи са CX и MCX НОМА-IR је износио $3,32 \pm 2,47$, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника НОМА-IR је био статистички значајно нижи и износио је $1,41 \pm 0,60$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX НОМА-IR је износио $1,48 \pm 1,06$, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX НОМА-IR није био статистички значајно различит и износио је $1,58 \pm 0,66$ ($p > 0,05$). Вредност НОМА-IR у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је НОМА-IR статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

Процена степена инсулинске резистенције спроведена је применом НОМА-IR (НОМА-IR = гликемија наше (mmol/l) x инсулинемија наше ($\mu\text{U/ml}$) / 22.5) (175).

Најчешће употребљаван је *Хомеостасис модел инсулин ресистанце асесмент индекс* (НОМА-IR индекс) којим се добијају вредности инсулинске сензитивности и функционалног капацитета β -ћелија панкреаса (процентно изражено у односу на нормалну вредност), а користи се вредност глукозе наше у односу на вредности инсулина или Ц-пептида. Модел НОМА је адекватан и поуздан метод за процену промена у инсулинској резистенцији, јер примарно прецизно одређује вредност базалне инсулинске резистенције.

Ово је метод који се све више примењује у проспективним епидемиолошким студијама, јер обезбеђује поуздане мере базалне инсулинске сензитивности. На основу добијених вредности, испитаници се деле на 3 групе према висини инсулинске резистенције, при чему они у највишој трећини добијених вредности, имају 27% већи ризик да добију неки од кардиоваскуларних догађаја од оних који су у нижој трећини инсулинске резистенције (176).

У групи са СХ и МСХ НОМА β је износио $138,91 \pm 119,85$, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника ХОМА β није био статистички значајно нижи и износио је $99,63 \pm 60,63$ ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ НОМА β је износио $91,97 \pm 62,81$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ НОМА β није био статистички значајно различит и износио је $119,01 \pm 70,28$ ($p > 0,05$). Вредност НОМА β у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је НОМА β није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$).

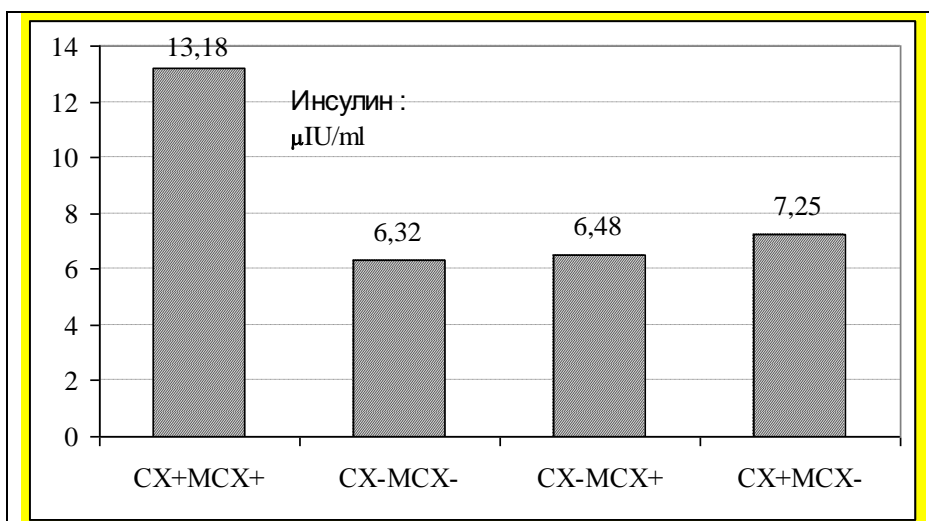
У групи са СХ и МСХ лептин је износио $23,97 \pm 17,12$ нг/Л, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност лептина је био статистички значајно нижи и износио је $6,83 \pm 4,26$ нг/л ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност лептина је износио $6,73 \pm 1,81$ нг/Л, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност лептина није био статистички значајно различит и износио је $19,89 \pm 19,43$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност лептина у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да лептин није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$), осим у односу на групу без СХ и без МСХ ($p < 0,0001$).

Мада је лептин пре свега хормон ситости, показано је да он такође има проинфл аматорни и тромбоцитно проагрегациони ефекат. Њега највише произведе и луче адипоцити, али је његова секреција, за разлику од адипонектина, у позитивној корелацији са величином адипоцита и гојазношћу. Лептин има сличности са проинфламаторним цитокини ма IL 6 и IL12. Важан је за регулацију апетита и потрошњу енергије; повишен ниво лептина у гојазности последица је резистенције на његово деловање. Лептин је повезан са хипертензијом у гојазних преко деловања на централне симпато регулаторне путеве. Повезан је и са неointималним задебљањем после оштећења крвних судова (48). Адипонектин има антиинфламаторни ефекат и повећава инсулинску сензитивност.

Концентрација адипонектина у плазми је нижа код особа са МС. Адипонектин повећава инсулинску сензитивност, транспорт гликозе у мишиће, као и оксидацију масних киселина а смањује хепатичну гликозну продукцију и ниво интрацелуларних триглицерида (49-52).

Табела 26. Мултипла компарација, Post Нос тестирање параметара хомеостазе гликозе према присуству СХ и МСХ

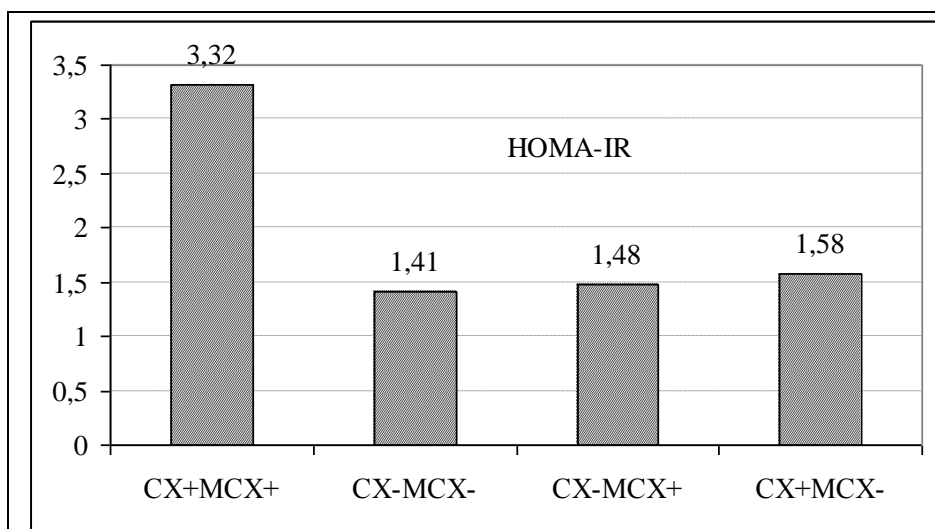
		Глуц.: mmol/l L	Лептин: нг/Л	Insulin: μIU/ml	НОМА- IR	ХОМА β
СХ+МСХ+	СХ+МСХ-	0,000	0,238	0,000	0,000	0,366
	СХ-МСХ+	0,229	0,062	0,118	0,101	0,424
	СХ-МСХ-	0,000	0,000	0,000	0,000	0,063
СХ+МСХ-	СХ+МСХ+	0,000	0,238	0,000	0,000	0,366
	СХ-МСХ+	0,563	0,167	0,862	0,931	0,655
	СХ-МСХ-	0,814	0,002	0,621	0,735	0,453
СХ-МСХ+	СХ+МСХ+	0,229	0,062	0,118	0,101	0,424
	СХ+МСХ-	0,563	0,167	0,862	0,931	0,655
	СХ-МСХ-	0,630	0,992	0,971	0,953	0,899
СХ-МСХ-	СХ+МСХ+	0,000	0,000	0,000	0,000	0,063
	СХ+МСХ-	0,814	0,002	0,621	0,735	0,453
	СХ-МСХ+	0,630	0,992	0,971	0,953	0,899



Слика 37. Висина инсулина у односу на присуство СХ и МС

Доказано је да је инсулин статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

Просечна висина глукозе код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је статистички значајно виша него код испитаника из других група. Просечна висина лептина, инсулина, као и просечна висина НОМА-IR је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у Средњој вредности статистички значајно виша него код испитаника из других група. НОМА-β није значајно различита међу групама (табела 20).



Слика 38. Висина НОВА- IR у односу на присуство СХ и МС

Доказано је да је НОВА-IR статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи СХ+МСХ+ било је 39 (50,6%) са нормалним вредностима глукозе, а 38 (49,4%) је било са повишеним вредностима глукозе, у групи СХ+МСХ- било је 27 (96,4%) нормалним вредностима глукозе, а 1 (3,6%) је било са повишеним вредностима глукозе. У групи СХ-МСХ+ било је 2 (66,7%) са нормалним вредностима глукозе а 1 (33,3%) са повишеним вредностима глукозе, а у групи СХ-МСХ- било је 30 (93,8%) нормалним вредностима глукозе, а 2 (6,3%) је било са повишеним вредностима глукозе. Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима глукозе доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним вредностима глукозе у групама са позитивним метаболичким синдромом Х, тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=31,654$, $p < 0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 15 (19,5%) са нормалним лептином, а 62 (80,5%) је било са повишеним лептином, у групи CX+MCX- било је 13 (46,4%) нормалним лептином, а 15 (53,6%) је било са повишеним лептином. У групи CX-MCX+ било 3 (100%) је било са нормалним лептином, а у групи CX-MCX- било је 27 (84,4%) нормалним лептином, а 5 (15,6%) је било са повишеним лептином. Тестирањем дистрибуције испитаника према лептином доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним лептином у групама са позитивним метаболичким синдромом Х тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=44,139$, $p<0,0001$).

У групи CX+MCX+ било је 15 (19,5%) са нормалним инсулином, а 62 (80,5%) је било са повишеним инсулином, у групи CX+MCX- било је 13 (46,4%) нормалним инсулином, а 15 (53,6%) је било са повишеним инсулином. У групи CX-MCX+ било 3 (100%) је било са нормалним инсулином, а у групи CX-MCX- било је 27 (84,4%) нормалним инсулином, а 5 (15,6%) је било са повишеним инсулином. Тестирањем дистрибуције испитаника према инсулином није доказана статистички значајна разлика међу групама, тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=4,242$, $p>0,05$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према висини лептина доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним лептином у групама са присуством субклиничке хипотиреозе и позитивним метаболичким синдромом Х ($p<0,0001$). Тестирањем дистрибуције испитаника према измереној глукози доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним вредностима јутарње глукозе у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($p<0,0001$).

4.2.4. ПАРАМЕТРИ ТИРОИДНОГ СТАТУСА

Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да параметри тироидног статуса немају нормалну расподелу у појединим групама, осим fT3 који има нормалну расподелу. У табели 22 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на присуство субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома

Табела 27 . Одабрани параметри тироидног статуса у групама према присуству СХ и МСХ

	СХ+МСХ+			СХ-МСХ-			СХ-МСХ+			СХ+МСХ-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
fT3 pmol/L	77	5,01	0,9	32	4,69	0,64	3	4,94	0,79	28	4,88	0,73
fT4: pmol/L	77	14,53	2,42	32	14,89	2,28	3	15,47	3,83	28	14,25	2,23
TSH: mIU/ml	77	7,01	1,36	32	1,97	0,89	3	1,19	0,53	28	6,47	1,2

У групи са СХ и МСХ fT3 је износио $5,01 \pm 0,9$ pmol/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност fT3 је био статистички значајно нижи и износио је $4,69 \pm 0,64$ pmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност fT3 је износио $4,94 \pm 0,79$ pmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност fT3 није био статистички значајно различит и износио је $4,88 \pm 0,73$ pmol/l ($p > 0,05$). Вредност fT3 у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да fT3 није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$) (табела 22).

У групи са СХ и МСХ fT4 је износио $14,53 \pm 2,42$ pmol/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност fT4 је био статистички значајно нижи и износио је $14,89 \pm 2,28$ pmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност fT4 је износио $15,47 \pm 3,38$ pmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност fT4 није био статистички значајно различит и износио је $14,25 \pm 2,23$ pmol/l ($p > 0,05$). Вредност fT4 у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да fT4 није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$) (табела 22).

У групи са СХ и МСХ ТSH је износио $7,01 \pm 1,36$ мИУ/мл, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ТSH је био статистички значајно нижи и износио је $1,97 \pm 0,89$ мИУ/мл ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ТSH је износио $1,19 \pm 0,53$ мИУ/мл, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ТSH је био статистички значајно различит и износио је $6,47 \pm 1,2$ мИУ/мл ($p < 0,0001$). Вредност ТSH у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да ТSH је статистички значајно различит него у СХ-МСХ+ ($p < 0,0001$), и у СХ-МСХ ($p < 0,0001$), а није доказана значајна разлика у односу на СХ+МСХ- ($p > 0,05$) (табела 23).

Табела 28. Мултипла компарација, Post Hoc тест -параметри тироидног статуса у групама према присуству СХ и МСХ

		фТ3	фТ4	ТСХ
СХ+МСХ+	СХ+МСХ-	0,466	0,588	0,051
	СХ-МСХ+	0,872	0,505	0,000
	СХ-МСХ-	0,060	0,469	0,000
СХ+МСХ-	СХ+МСХ+	0,466	0,588	0,051
	СХ-МСХ+	0,914	0,400	0,000
	СХ-МСХ-	0,360	0,294	0,000
СХ-МСХ+	СХ+МСХ+	0,872	0,505	0,000
	СХ+МСХ-	0,914	0,400	0,000
	СХ-МСХ-	0,616	0,691	0,294
СХ-МСХ-	СХ+МСХ+	0,060	0,469	0,000
	СХ+МСХ-	0,360	0,294	0,000
	СХ-МСХ+	0,616	0,691	0,294

Код свих параметара тироидног статуса сигнификантност је тестирана и Kruskal-Wallis тестом. Просечна висина фТ3, као и висина фТ4 межу групама према СХ и МС-Х нису имали статистички значајну разлику. Просечна висина ТСХ код испитаника са

позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у Средњој вредности статистички значајно виша него код испитаника из других група (табела 24).

Табела 29. Анализа варијансе, Kruskal-Wallis тест - параметри тироидног статуса у групама према присуству СХ и МСХ

	F	df	Sig.	K-W	df	Sig.
fT3 pmol/L	1,200	3	0,312	4,161	3	0,245
fT4: pmol/L	0,520	3	0,670	1,359	3	0,715
TSH:mIU/ml	144,58	3	0,0001***	79,915	3	0,0001***

1.1.1 4.2.5. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ

Повезаност МС са благим степеном инфламације је до сада документована у више наврата, међутим, још увек није довољно јасно у којој мери је хронична инфламација последица односно узрок МС (100, 101). ЦРП, TNF- α , фибриноген и IL-6 су повезани са МС, али постоје и подаци који показују да повишен ниво ЦРП-а јесте добар предиктор развоја МС, мада се ово опажање односи пре свега на женски пол (102). Одређивање ЦРП је најједноставнији начин одређивања проинфламаторног стања у клиничкој пракси. Вредност ЦРП већа од 2 mg/l, указује на проинфламаторно стање уколико су искључени други разлози.

Постоје и студије које у МС налазе хиперурикемију (повећана вредност уричне киселине у плазми, снижен клиренс уричне киселине) (177, 178). Многе студије потврдиле су повишену вредност фибриногена, заједно са другим знацима запаљења. С друге стране, морамо се осврнути и на учинак, додуше негативни, овог плазминог протеина, на патогенезу коморбидитета у МС.

Фибриноген инфилтрише зид артеријског зида, где везује LDL холестерол и факторе коагулације. Тиме постаје прекурсор муралног тромба. Деградација фибринских продуката стимулише ћелијску пролиферацију глатких мишића, као и таложење макрофага. Ово су ефекти који омогућавају и олакшавају развијање атеросклерозе.

Повишени фибриноген доводи и до повећане вискозности крви, тако што се везује за еритроците, што доводи до њихове агрегације. Међутим, неким студијама доказано је да је

фибриноген, а не вискозност тај који показује значајну корелацију са кардиоваскуларним болестима, тиме представљајући један од најважнијих фактора ризика. Фибриноген се везује и за гликопротеинске рецепторе, што доводи до везивање тромбоцита у агрегате, а што представља примарни хемостатски механизам који прати повреду ендотела крвног суда. Фибриноген, ипак, може повећати реактивност тромбоцита независно од гликопротеинских рецептора (179-181).

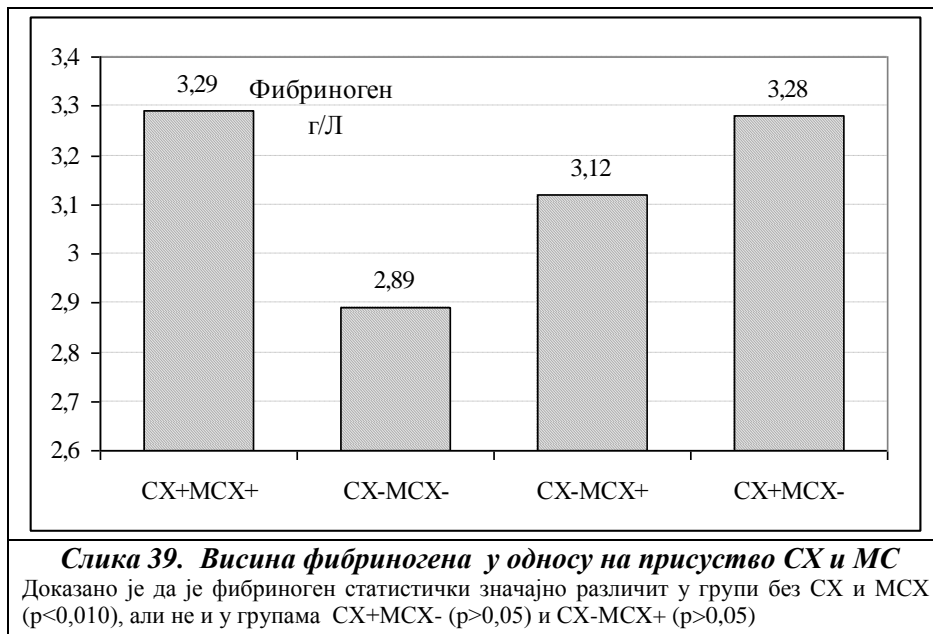
Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да серије немају нормалну расподелу у појединим групама. У табели 25 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на присуство субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома

Табела 30. Одабрани маркери инфламације у групама према присуству СХ и МСХ

	СХ+МСХ+			СХ-МСХ-			СХ-МСХ+			СХ+МСХ-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
фибриноген: г/Л	77	3,29	0,8	32	2,89	0,45	3	3,12	0,8	28	3,28	0,76
ац.урикум : μмол/Л	77	277,34	55,46	32	287,53	50,3	3	295,5	48,69	28	270,22	47,28
ЦРП:mg/l	77	4,72	4,23	32	3,81	2,52	3	3,93	2,52	28	3,24	2,39

У групи са СХ и МСХ фибриноген је износио $3,29 \pm 0,8$ г/Л, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника фибриноген је био статистички значајно нижи и износио је $2,89 \pm 0,45$ г/Л ($p < 0,010$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ фибриноген је износио $3,12 \pm 0,8$ г/Л, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ фибриноген није био статистички значајно различит и износио је $3,28 \pm 0,76$ г/Л ($p > 0,05$). Вредност фибриногена је у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је фибриноген статистички значајно различит у групи без СХ и МСХ ($p < 0,010$), али не и у групама СХ+МСХ- ($p > 0,05$) и СХ-МСХ+ ($p > 0,05$) (табела 25).

У групи са СХ и МСХ ац.урикум је износио $277,34 \pm 55,46$ $\mu\text{mol/L}$, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ацидум урикум није био статистички значајно различит и износио је $287,53 \pm 0,64$ $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ацидум урикум је износио $295,5 \pm 48,69$ $\mu\text{mol/L}$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ацидум урикум није био статистички значајно различит и износио је $270,22 \pm 47,28$ $\mu\text{mol/l}$ ($p > 0,05$). Вредност ацидум урикум у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и није доказано је да ацидум урикум статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$) (табела 25).



У групи са СХ и МСХ ЦРП је износио $4,72 \pm 4,23$ mg/l , а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ЦРП је био незнатно нижи и износио је $3,81 \pm 2,52$ mg/l ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ЦРП је износио $3,93 \pm 2,52$ mg/l , а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ЦРП није био статистички значајно различит и износио је $3,24 \pm 2,39$ mg/l ($p > 0,05$). Вредност ЦРП у групи са СХ и МСХ није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$) (табела 25).

Код свих параметара маркера инфламације сигнификантност је тестирана и Kruskal-Wallis тестом.

Табела 31. Анализа варијансе , Kruskal-Wallis тест у групама према субклиничкој хипотиреози и према метаболичком синдрому

	F	df	Sig.	K-W	df	Sig.
фибриноген: г/Л	2,5	3	0,063	8,071	3	0,045*
ац.урикум : μмол/Л	0,66	3	0,578	2,907	3	0,406
ЦРП:mg/l	1,36	3	0,258	2,448	3	0,485

Табела 32. Мултипла компарација, Post Hoc тест према присуству субклиничке хипотиреозе и према метаболичком синдрому X

		фибриноген	ац.урикум	ЦРП
CX+MCX+	CX+MCX-	0,982	0,541	0,062
	CX-MCX+	0,695	0,559	0,708
	CX-MCX-	0,010	0,359	0,226
CX+MCX-	CX+MCX+	0,982	0,541	0,062
	CX-MCX+	0,710	0,431	0,750
	CX-MCX-	0,036	0,206	0,539
CX-MCX+	CX+MCX+	0,695	0,559	0,708
	CX+MCX-	0,710	0,431	0,750
	CX-MCX-	0,595	0,803	0,954
CX-MCX-	CX+MCX+	0,010	0,359	0,226
	CX+MCX-	0,036	0,206	0,539
	CX-MCX+	0,595	0,803	0,954

Нема статистички значајне разлике у просечној вредности фибриногена код испитаника према присуству CX и MC-X, а нема ни код вредности мокраћне киселине према групама према присуству CX и MC-X. Просечна вредност ЦРП-а је код испитаника са позитивним CX и са позитивним MC-X је виша него код испитаника из других група, али не статистички значајно.

У групи CX+MCX+ било је 69 (89,6%) са нормалним вредностима фибриногена, а 8 (10,4%) је било са повишеним вредностима фибриногена, у групи CX+MCX- било је 25

(89,3%) нормалним вредностима фибриногена, а 3 (10,7%) је било са повишеним вредностима фибриногена. У групи СХ-МСХ+ било је 3 (100%) је било са нормалним вредностима фибриногена, а у групи СХ-МСХ- било је 32 (100%) нормалним вредностима фибриногена. Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима фибриногена није доказана је статистички значајна разлика међу групама, у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=3,982$, $p>0,05$).

У групи СХ+МСХ+ било је 18(23,4%) са нормалним вредностима ЦРП, а 59 (76,6%) је било са повишеним вредностима ЦРП, у групи СХ+МСХ- било је 14 (50%) нормалним вредностима ЦРП, а 14 (50%) је било са повишеним вредностима ЦРП. У групи СХ-МСХ+ било је 1 (33,3%) је било са нормалним вредностима ЦРП а 2 (66,7%) са повишеним вредностима ЦРП, а у групи СХ-МСХ- било је 9 (28,1%) нормалним вредностима ЦРП, а 23 (71,9%) је било са повишеним вредностима ЦРП. Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима ЦРП није доказана статистички значајна разлика међу групама у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=7,01$, $p>0,05$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према фибриногену ($p=0,263$), као и према ЦРП-у ($p=0,072$), није доказана статистички значајна разлика међу групама.

1.1.2 4.2.6. КРВНИ ПРИТИСАК (ТА)

Однос између инсулинске резистенције и хипертензије је највише проучаван феномен, али и најконтроверзнији део Метаболичког синдрома Х. Показано је у многим студијама да су концентрације инсулина удружене са хипертензијом независно од толеранције глукозе или гојазности. За објашњење удружености између инсулинске резистенције и крвног притиска претпостављени су различити механизми, као што је инсулином индуковано повећање активности симпатичког нервног система, пролиферација ћелија глатких мишића у зиду крвних судова, промењен транспорт катјона и повећање реапсорпције натријума (182-186).

Тестирањем нормалности старости (Skewness тест), доказано је да параметри имају нормалну расподелу у појединим групама. У табели 28 су приказане просечне вредности \pm стандардна девијација, испитиваних параметара у групама у односу на присуство субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома.

Табела 33. Крвни притисак у према присуству субклиничке хипотиреозе и метаболичког синдрома

	CX+MCX+			CX-MCX-			CX-MCX+			CX+MCX-		
	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД	Број	Средња вредност	СД
ТА: С/ mmHg	77	143,38	15,94	32	118,91	11,76	3	120	10	28	125	11,63
ТА:Д/mmHg	77	96,1	8,61	32	77,5	7,18	3	86,67	5,77	28	82,14	8,76

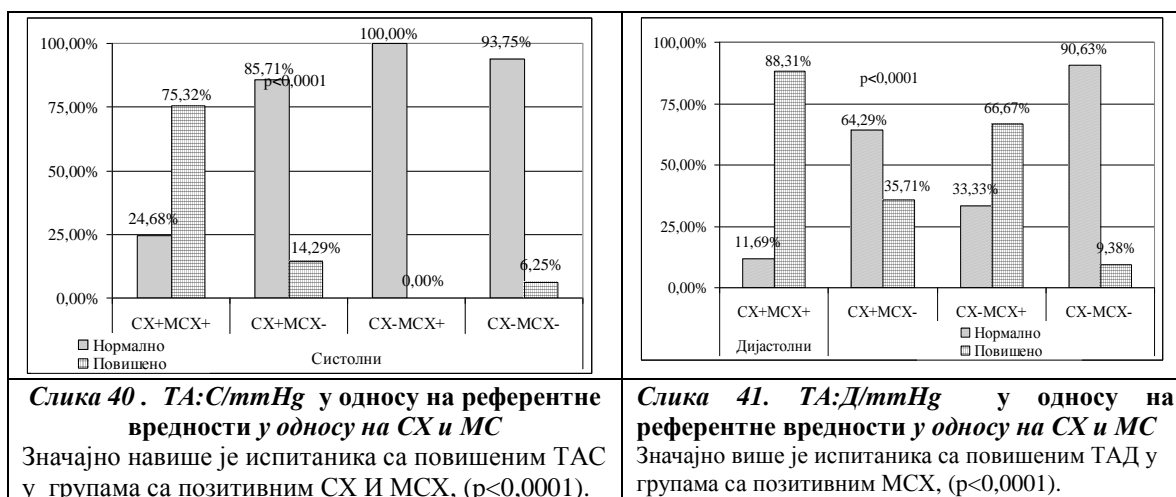
У групи са CX и MCX ТАС је износио $143,38 \pm 15,94$ mmHg, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника вредност ТАС је био знатно нижи и износио је $118,91 \pm 11,76$ mmHg ($p < 0,010$), у групи од три испитаника без CX и са MCX вредност ТАС је износио 120 ± 10 mmHg, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX вредност ТАС није био статистички значајно различит и износио је $125 \pm 11,63$ mmHg ($p > 0,05$). Вредност ТАС у групи са CX и MCX је статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,05$) (табела 28).

У групи са CX и MCX ТАД је износио $96,1 \pm 8,61$ mmHg, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника вредност ТАД је био незнатно нижи и износио је $77,5 \pm 7,18$ mmHg ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без CX и са MCX вредност ТАД је износио $86,67 \pm 5,77$ mmHg, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX вредност ТАД није био статистички значајно различит и износио је $82,14 \pm 8,76$ mmHg ($p > 0,05$). Вредност ТАД у групи са CX и MCX није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p > 0,05$) (табела 28).

Табела 34 . Једнофакторска анализа варијансе, Kruskal-Wallis тест у групама према субклиничкој хипотиреози и према метаболичком синдрому

	F	df	Sig.	K-W	df	Sig.
ТА: С/ mmHg	10,850	3	0,0001***	27,935	3	0,0001***
ТА:Д/mmHg	1,340	3	0,264	3,289	3	0,349

Доказана је значајна разлика међу групама код систолног притиска, који је имао нормалну дистрибуцију, (АНОВА тестирање). Просечна висина систолног, (али не и просечна висина дијастолног) је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је статистички значајно виша него код испитаника из других група.



У групи СХ+МСХ+ било је 19 (24,68%) са нормалним вредностима ТАС, а 58 (75,32%) је било са повишеним вредностима ТАС, у групи СХ+МСХ- било је 24 (85,7%) нормалним вредностима ТАС, а 4 (14,3%) је било са повишеним вредностима ТАС. У групи СХ-МСХ+ било је 3(100%) је било са нормалним вредностима ТАС, а у групи СХ-МСХ- било је 30 (93,8%) нормалним вредностима ТАС и 2 (6,2%) са ТАС преко 130mmHg.Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима ТАС је доказана статистички значајна разлика међу групама, у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=60,958$, p<0,001).

У групи СХ+МСХ+ било је 9 (11,7%) са нормалним вредностима ТАД, а 68 (88,3%) је било са повишеним вредностима ТАД, у групи СХ+МСХ- било је 18 (64,3%) нормалним вредностима ТАД, а 10 (35,70%) је било са повишеним вредностима ТАД. У групи СХ-МСХ+ било је 1 (33,3%) је било са нормалним вредностима ТАД а 2 (66,7%) са повишеним вредностима ТАД, а у групи СХ-МСХ- било је 29 (90,6%) нормалним вредностима ТАД, а 3 (9,4%) је било са повишеним вредностима ТАД. Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима ТАД је доказана статистички значајна разлика међу групама, у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=66,414$, $p<0,001$), чешће су повишене вредности код испитаника са појавом МСХ.

Тестирањем дистрибуције испитаника према висини систолног ($p<0,0001$) и дијастолног крвног притиска ($p<0,0001$) доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно најмање је учешће пацијената са вредностима изван референтних у групи испитаника која нема ни присуство субклиничке хипотиреозе, нити метаболички синдромом Х тестирањем Хи-квадрат тестом независности (СХ-МС-Х-).

4.3. ПРЕДИКТИВНИ МОДЕЛ ЛОГИСТИЧКЈА РЕГРЕСИЈА

4.3.1. МОДЕЛ 1-ПРЕДИКТИВНА СПОСОБНОСТ: ОС, ТА:С, ТА: Д, ГЛУКОЗЕ, TG, HDL НА ПОЈАВУ СУБКЛИНИЧКЕ ХИПОТИРЕОЗЕ

Да би се анализирао утицај више параметара који су праћени у овом истраживању на вероватноћу да испитаници имају појаву субклиничке хипотиреозе спроведена је директна логистичка регресија. У модел је укључено шест параметара који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој студији могли имати предиктивну способност за откривање пацијената са субклиничком хипотиреозом: обим струка, систолни и дијастолни притисак крвни притисак, липидни профил (триглицериди и HDL холестерол) као и јутарња гликемија наше.

Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, χ^2 (6, N=140) = 69,818, $p < 0.0001$, што показује да модел разликује испитанике са СХ у односу на оне без СХ. Модел у целини објашњава између 41,2% (p^2 сох) и 61,1% (p^2 Нагелкерке) варијансе код појаве СХ, и тачно класификује 87,1% случајева. Сензитивност овог модела је била 91,4%, а специфичност 74,3%.

Табела 35. Предвиђање појаве СХ (6 параметара)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Количник вероватноће Екс.(B)	95% Интервал Поузданости Екс.(B)	
							Доња	Горња
Intercept	-5,870	1,347	18,991	1	0,000			
Глукоза	-1,254	,991	1,600	1	0,206	0,285	0,041	1,992
Обим струка	1,913	,627	9,312	1	0,002	6,777	1,983	23,161
Повишени Триг. / снижени HDL	2,927	1,178	6,171	1	0,013	18,668	1,855	187,904
Систолни	1,989	1,030	3,724	1	0,049	7,291	0,969	54,844
Дијастолни	1,389	,672	4,269	1	0,039	4,009	1,074	14,966

Као што је приказано на Табели 35. четири од шест анализираних променљивих дале јединствен статистички значајан допринос моделу (објективно верификован обим струка, повишени триглицериди и вредности HDL испод референтних као и повишен систолни и дијастолни притисак). Најјачи предиктор појаве СХ било је постојање повишених

триглицерида и вредности HDL испод референтних, чији је количник вероватноће износио 18,668. То показује да испитаници које имају поремећај триглицерида и HDL холестерола, преко 18 пута чешће имају појаву CX у односу на оне са нормалним триглицеридима и HDL холестеролом, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за обим струка је износио 6,78 што показује да за повишен ОС ризик од постојања CX расте близу 7 пута. Количник вероватноће за повишен систолни је био 7,3 а за дијастолни притисак је био 4 што показује да за повишен систолни вероватноћа појаве CX расте близу 7 пута а за повишен дијастолни вероватноћа постојања CX расте близу 4 пута .

Количник вероватноће код висине глукозе износио је 0,285 и био је мањи од 1, што показује да за сваки додатни бод у СКОР-у вероватноће појаве CX расте 1.28 пута (за око 28%).

Табела 36. Предвиђање појаве CX (4 параметара)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Количник вероватноће Екс.(B)	95% Интервал Поузданости Екс.(B)	
							Доња	Горња
Intercept	-5,955	1,311	20,639	1	0,000			
Обим струка	-19,570	2653,833	0,000	1	0,994	0,000	0,000	
Повишени Триг. / снижени HDL	2,507	1,099	5,202	1	0,023	12,272	1,423	105,843
Систолни	1,504	0,903	2,772	1	0,056	3,500	0,766	26,427
Дијастолни	1,309	0,666	3,859	1	0,049	3,702	1,003	13,665

С обзиром да се предходном анализом у смислу предиктивне способности издвојило четири независна фактора, начињена је њихова реанализа. У модел је укључено четири параметара објективно верификована појава CX, присуство објективно верификован обим струка ,повишени триглицериди и вредности HDL испод референтних као и повишен систолни и дијастолни притисак. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, χ^2 (4, N=140) = 72,848, $p < 0.001$, што показује да модел разликује испитанике са CX у односу на оне без CX. Модел у целини објашњава између 40,6% (r^2 сох) и 60,1% (r^2 Нагелкерке) варијансе у појави CX, и тачно класификује 85% случајева. Сензитивност овог модела је била 92,4%, а специфичност 71%. Као што је приказано на

Табели 36. сви анализирани фактори су дали јединствен статистички значајан допринос моделу.

И у овом моделу најјачи предиктор појаве СХ било је постојање повишених триглицерида и вредности HDL испод референтних, чији је количник вероватноће износио 12,3. То показује да испитаници које имају поремећај триглицерида и HDL холестерола, преко 12 пута чешће имају појаву СХ у односу на оне са нормалним триглицеридима и HDL холестеролом, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за обим струка је у овом моделу несигнификантан. Количник вероватноће за повишен систолни је био 3,5 а за дијастолни притисак је био 3,7 што показује да за повишен систолни вероватноћа појаве СХ расте близу 3,5 пута а за повишен дијастолни вероватноћа постојања СХ расте близу 3,7 пута .

4.3.2. MODEL 2 ПРЕДИКТИВНА СПОСОБНОСТ: ОС ,ТА:С, ТА:Д, ГЛУКОЗЕ, TG, HDL И ЛЕПТИНА НА ПОЈАВУ СУБКЛИНИЧКЕ ХИПОТИРЕОЗЕ

Да би се анализирао утицај више параметара који су праћени у овом истраживању на вероватноћу да испитаници имају појаву субклиничке хипотиреозе спроведена је директна логистичка регресија. У модел је укључено седам параметара који би према литературним подацима и према резултатима добијеним у овој студији могли имати предиктивну способност за откривање пацијената са субклиничком хипотиреозом: обим струка, систолни и дијастолни притисак крвни притисак, липидни профил (триглицериди и HDL холестерол) као и јутарња гликемија наше. и као седми параметар лептин

Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, χ^2 (6, N=140) = 81,74, $p < 0.0001$, што показује да модел разликује испитанике са СХ у односу на оне без СХ. Модел у целини објашњава између 44,2% (p^2 сох) и 65,5% (p^2 Нагелкерке) варијансе код појаве СХ, и тачно класификује 87,1% случајева. Сензитивност овог модела је била 91,4%, а специфичност 74,3%.

Табела 37. Предвиђање појаве СХ (7 параметара)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Количник вероватноће	95% Интервал Поузданости Екс.(B)	
						Екс.(B)	Доња	Горња
Intercept	-6,810	1,493	20,791	1	0,000			
Глукоза	-0,965	1,032	0,874	1	0,350	0,381	0,050	2,879
Обим струка	1,289	0,692	3,473	1	0,062	3,629	0,935	14,082
Повишени Триг. / снижени HDL	3,261	1,243	6,882	1	0,009	26,081	2,281	298,167
Систолни	1,772	1,012	3,064	1	0,080	5,882	0,809	42,776
Дијастолни	1,185	0,697	2,894	1	0,089	3,270	0,835	12,807
Лептин	1,732	0,658	6,940	1	0,008	5,654	1,558	20,518

Као што је приказано на Табели 37. две од седам анализираних променљивих дале јединствен статистички значајан допринос моделу (објективно верификовани параметри повишени триглицериди и вредности HDL испод референтних као и повишен лептин). Најјачи предиктор појаве СХ било је постојање повишених триглицериди и вредности HDL испод референтних, чији је количник вероватноће износио 26,08. То показује да испитаници које имају поремећај триглицерида и HDL холестерола, преко 26 пута чешће имају појаву СХ у односу на оне са нормалним триглицеридима и HDL холестеролом, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за лептин је износио 5,6 што показује да за повишен лептин ризик од постојања СХ расте преко 5,6 пута. Количник вероватноће за повишен систолни је био 5,9 а за дијастолни притисак је био 3,3 што показује да за повишен систолни вероватноћа појаве СХ расте близу 5,9 пута а за повишен дијастолни вероватноћа постојања СХ расте близу 3,3 пута.

Количник вероватноће код величине ОС износио је 3,63 у СКОР-у вероватноће појаве СХ расте 3,63 пута.

Количник вероватноће код висине глукозе износио је 0,381 и био је мањи од 1, што показује да за сваки додатни бод у СКОР-у вероватноће појаве СХ расте 1.38 пута (за око 38%).

Табела 38. Предвиђање појаве СХ (7 параметара)

	B	SE	Wald	df	Sig.	Количник вероватноће	95% Интервал Поузданости Екс.(B)	
						Екс.(B)	Доња	Горња
Intercept	-5,319	1,116	22,712	1	0,000			
Повишени Триг. / снижени HDL	3,353	1,059	10,014	1	0,002	28,578	3,583	227,945
Лептин	2,581	0,564	20,938	1	0,000	13,210	4,373	39,907

С обзиром да се предходном анализом у смислу предиктивне способности издвојило четири независна фактора, начињена је њихова реанализа. У модел је укључено четири параметара објективно верификована појава СХ, присуство објективно верификован обим струка, повишени триглицериди и вредности HDL испод референтних као и повишен систолни и дијастолни притисак. Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, χ^2 (4, N=140) = 61,469, $p < 0.001$, што показује да модел разликује испитанике са СХ у односу на оне без СХ. Модел у целини објашњава између 35,5% (p^2 сох) и 52,6% (p^2 Нагелкерке) варијансе у појави СХ, и тачно класификује 84,3% случајева. Сензитивност овог модела је била 84,8%, а специфичност 82,9%. Као што је приказано на Табели 38. сви анализирани фактори су дали јединствен статистички значајан допринос моделу.

И у овом моделу најјачи предиктор појаве СХ било је постојање повишених триглицерида и вредности HDL испод референтних, чији је количник вероватноће износио 28,6. То показује да испитаници које имају поремећај триглицерида и HDL холестерола, преко 28 пута чешће имају појаву СХ у односу на оне са нормалним триглицеридима и HDL холестеролом, уз све остале факторе у моделу једнаке. Количник вероватноће за лептин је износио 13,21 што показује да за повишен лептин ризик од постојања СХ расте преко 13 пута.

4.3.3. Регресиона анализа утицаја предиктора на појаву метаболичког синдрома код болесника са субклиничком хипотиреозом

У анализу утицаја предиктора на појаву метаболичког синдрома X (појединих клиничких и лабораториских маркера) који имају проатерогени потенцијал, у болесника са субклиничком хипотиреозом укључени су артериска тензија, липидни профил (триглицериди и HDL холестерол) као и јутарња гликемија наше .

Табела 39. Корелација одабраних предиктора у односу на појаву метаболичког синдрома X

Метабол. синдром	TG > 1.7mmol/l	HDL	Глук > 5,6mmol/l	КП
Пирсонова корелација	0,544	0,387	0,419	0,502
Сиг.р	0,000	0,000	0,000	0,000
Укупан број болесника са CX	105	105	105	105

Доказана је статистички високозначајна директна корелација између појаве метаболичког синдрома X са повишеним вредностима триглицерида, са сниженим HDL и повишеном гликемијом и повишеним крвним притиском ($p < 0,0001$) (Табела 39).

Ваљаност одабраних предиктора у овом моделу и снагу њиховог утицаја на појаву метаболичког синдрома X потврђује и Φ тестирање (Φ -тест=28,463, $p < 0,0001$).

У табели 40. приказан је β коефицијент као и сигнификантност утицаја предиктора на појаву метаболичког синдрома X .

Табела 40. β коефицијент, сигнификантност утицаја предиктора на појаву MCX

	β коеф	Sig.	95% CI за β коеф./OR	
			Доња	Горња
TG > 1.7mmol/l	0,349	0,000	0,210	0,525
HDL	0,193	0,010	0,042	0,307
Глук > 5,6mmol/l	0,251	0,001	0,098	0,361
ТА	0,324	0,000	0,182	0,481

Овим моделом је објашњен варијабилитет предиктора и појава метаболичког синдрома X код 53% ($R^2 = 0,532$) болесника са субклиничком хипотиреозом, са додатним варијабилитетом од 30% .

Као статистички значајни предиктори издвојили су се они који и одређују појаву метаболичког синдрома X, а то су триглицериди изнад 1,7 за $p < 0,000$, HDL за $p < 0,01$, гликемија виша од 5,6 за $p < 0,001$, као и повишен артеријски притисак за $p < 0,0001$ (Табела 40).

У другом моделу је у анализу утицаја предиктора на појаву метаболичког синдрома X (појединих клиничких и лабораториских маркера) који имају проатерогени потенцијал, у болесника са субклиничком хипотиреозом укључени су укупни холестерол, триглицериди и HDL и LDL холестерол) као и ИТМ, % масти, НОМА IR, лептин.

Табела 41. Корелација одабраних предиктора у односу на појаву метаболичког синдрома X

Метабол. Синдром	ИТМ	% BFT	Hol.	TG	HDL	LDL	>TG <HDL	UH/ HDL	лептин	НОМА IR
Пирсонова корелација	0,462	0,562	0,307	0,544	0,387	0,191	0,503	0,302	0,269	0,283
Sig.	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,026	0,000	0,001	0,003	0,002
Укупан број болесника са CX	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105

Доказана је статистички високозначајна директна корелација између појаве метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом са повишеним ИТМ ($p < 0,0001$), као и повишеним %BFT ($p < 0,0001$), са повишеним вредностима холестерола ($p < 0,001$) повишеним вредностима триглицерида ($p < 0,0001$) и LDL холестерола ($p < 0,0001$), са сниженим вредностима HDL холестерола ($p < 0,0001$) у болесника са субклиничком хипотиреозом који имају >TG<HDL ($p < 0,0001$), као и повишене вредности лептина ($p < 0,003$), и повишеним вредностима НОМА IR ($p < 0,003$) (Табела 41).

Доказана је статистички високозначајна директна корелација између појаве метаболичког синдрома X са повишеним вредностима ИТМ, % масти, холестерола, триглицерида LDL холестерола, у болесника са субклиничком хипотиреозом који имају >TG<HDL, са

сниженим HDL и као и повишене вредности лептина и и повишеним вредностима НОМА IR ($p < 0,0001$).

Ваљаност одабраних предиктора у овом моделу и снагу њиховог утицаја на појаву метаболичког синдрома X потврђује и Ф тестирање (Ф-тест=11,942, $p < 0,0001$).

Као статистички значајни предиктори за појаву метаболичког синдрома X, повишем ИТМ $p < 0,050$, повишене масти (%) за $p < 0,005$, као и повишени триглицериди за $p < 0,0001$.

Остали одабрани предиктори нису имали статистички значаан утицај на појаву метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом.

У табели 42. приказан је β коефицијент као и сигнификантност утицаја предиктора на појаву метаболичког синдрома X .

Табела 42. β коефицијент, сигнификантност утицаја предиктора на појаву МСХ

	β коэф	Sig.	95% CI за β коэф./OR	
			Доња	Горња
ИТМ	0,185	0,050	-0,017	0,392
%BFT	0,277	0,005	0,085	0,468
Холестерол	0,117	0,244	-0,041	0,153
TG > 1.7	0,384	0,000	0,184	0,623
HDL	0,189	0,274	-0,137	0,477
LDL > 3,5	0,017	0,860	-0,173	0,207
>TG;<HDL	0,088	0,627	-0,239	0,395
UH/HDL > 4,23	-0,151	0,142	-0,350	0,051
Лептин	0,041	0,612	-0,118	0,199
НОМА-IR	-0,024	0,757	-0,203	0,148

Овим моделом је објашњен варијабилитет предиктора и појава метаболичког синдрома X код 58% ($R^2 = 0,580$) болесника са субклиничком хипотиреозом, са додатним варијабилитетом од 31% .

5. ДИСКУСИЈА

У овом истраживању утврдили смо да од 10 пацијената са СХ код њих 7 је присутан МС-Х, по критеријумима IDF из априла 2005.године. СХ је релативно често обољење у општој популацији и наши резултати указују да за МС-Х треба трагати у најмању руку код одређене групе болесника са СХ.

Субклиничка хипотиреоза дефинише се налазом повишене концентрације ТСХ у серуму уз нормалне вредности тиреоидних хормона. Концепт о субклиничкој тироидној болести појавио се осамдесетих година прошлог века када су уведени осетљиви поступци за мерење тиреостимулишућег хормона у серуму. Субклиничка тиреоидна болест привлачи пажњу и истраживачи продубљују потребу за могућим значењем ово стања. Још увек је отворено питање да ли субклиничка тиреоидна дисфункција може довести до кобних последица на кардиоваскуларни систем са повећањем ризика од смртности (1-8). Болесници са субклиничком тиреоидном дисфункцијом се не идентификују на основу симптома и знакова чак и када су они дискретно присутни. Ова стања се данас све чешће налазе и постала су предмет озбиљних дискусија у медицинским круговима. У класичној популацијској студији у округу Whickham у Енглеској нађена је преваленца од 75 на 1000 жена и 28 на 1000 мушкараца; (10) слични налази дати су и у другим студијама. Према подацима Националног здравственог и нутритивног свеобухватног истраживања (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) учесталост СХ у популацији САД-а је 4,3% (11). Са друге стране, како је објављено, у појединим серијама испитаника утврђена је чак и већа учесталост СХ. Kvetny и сарадници (12) утврдили су учесталост СХ од 19,7% код 1212 мушких и женских случајева старосне доби од 20-69 година а који нису патили од било каквог тироидног обољења. Ротердамско истраживање је открило 10,8% учесталости код старијих жена а "Фремантле истраживање дијабетеса" (Fremantle Diabetes Study; Fremantle, западна Аустралија) открива учесталост код 8,6% жена са дијабетесом типа 2 (13, 14). Већа учесталост субклиничког хипотироидизма код жена него код мушкараца и старијих у односу на млађу узрасну групу, паралелна је са већом учесталосћу појаве тироглобулинских и тиропероксидаза антитела код жена и старијих особа. Природни ток субклиничког хипотироидизма није сасвим познат јер обично није поуздано утврђен почетак поремећаја. Спонтани опоравак и враћање концентрације

тиротропина у нормалне границе виђа се у око 5.5% после једне године (15). Напредовање у манифестну форму хипотироидизма креће се од 7.8% до 17.4% (16). Пацијенти са позитивним аутоантителима вероватно имају аутоимунски тиреоидитис и велика је вероватноћа да ће субклинички тиреоидни поремећај да напредује до манифесне тиреоидне дисфункције, обично по стопи 5-10% годишње (17-19).

Фактори који доводе до повећаног ризика развоја кардиоваскуларних болести у СХ нису у потпуности јасни, али се ова повезаност делом доводи у везу са повишеним крвним притиском, атерогеним липидским и липопротеинским статусом, проинфламаторним стањем, ендотелном дисфункцијом и хиперкоагулабилношћу крви (2-8).

Код болесника са СХ релативно су честе и промене у антропометрским параметрима, посебно у степену ухрањености, као и увећању масне масе тела.

У овој студији упоређујући болесник са СХ у односу на контролну групу нормално ухрањених особа без поремећаја функције штитасте жлезде, у антропометрским параметрима добили смо следеће резултате:

Код 105 испитаника из групе са СХ антропометрички параметри: обим струка је износио $90,88 \pm 11,53$ cm, а у групи без СХ обим струка је био статистички значајно мањи, а износио је $77,66 \pm 8,24$ cm (Т тест=6,262, $p < 0,0001$), однос обима струка и телесне висине ОС/ТВ износио $0,55 \pm 0,07$, а у групи без СХ обим струка је био знатно нижи и износио је $0,45 \pm 0,04$ (Ттест=7,372, $p < 0,0001$).

Индекс телесне масе је у групи са СХ износио $28,89 \pm 5,02$ и био статистички значајно виши него у групи без СХ где је износио $22,35 \pm 2,11$ (Т тест=7,465, $p < 0,0001$), проценат масти (% ВФТ) (Т тест=8,594, $p < 0,0001$) је био статистички значајно већи у односу на просечне вредности %ВФТ у 35 испитаника из групе без СХ.

Однос обим струка са обимом кука ОС/ОК код групе са СХ износио $0,88 \pm 0,06$ и био виши него у групи без СХ износио је $0,89 \pm 0,06$, али не статистички значајно (Т тест=-0,946, $p = ns$). Када се анализира однос ОС/ОК групи са СХ било је 43 (41%) са ОС/ОК у референтним вредностима, док је 62 (59%) пацијената имало повишене вредности ОС/ОК. У групи без СХ било је 17 (48,6%) са ОС/ОК у референтним вредностима, док је 18 (51,4%) испитаника имало повишене вредности ОС/ОК. Анализом односа референтних и повишених вредности ОС/ОК у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци

нису потврдили статистичку значајност ($\chi^2=0,622$, $p=0,430$), иако је нешто веће учешће испитаника са повишеним ОС/ОК у групи са СХ.

Подаци из литературе показују недовољно података да ли је субклиничка хипотиреоза независни кардиоваскуларни фактор ризика. Сматра се да преклинички хипотироидизам може да буде фактор ризика за исхемијску срчану болест због пораста LDL- холестерола плазми ових особа (39-41). Због тога је више пажње посвећено трагањима да ли је субклиничка хипотиреоза удружена са хиперхолестеролемијом и ризиком за коронарну срчану болест (5, 41-43). Ипак су субклиничка хипотиреоза и коронарна болест чешћи код старијих особа. За сада нема доказа директне везе ова два стања. У студији Ладенсона и сарадника у 3410 особа изнад 65 година трагало се за факторима ризика за коронарну болест (44). Код ових особа нађена је значајна удрженост пораста TSH са концентрацијом укупног холестерола, ЛД холестерола и триглицерида. Ипак, када је група стратификована према висини TSH, LDL холестерол био је повишен само код особа чији је TSH био изнад 10 mU/l.

Клиничка анамнеза ангине, инфаркта миокарда, инсуфицијенције срца, периферне васкуларне болести цереброваскуларног инсулта или транзиторних исхемијских напада није се разликовала код особа са субклиничком хипотиреозом и осталих испитаника у овој студији.

Највећи број података указују да укупни холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол нису виши код особа са субклиничком хипотиреозом него код усаглашених контролних особа (45-47); док само мањи број студија налази повишен LDL и снижен HDL-холестерол (39, 48, 49). Праћење у току 20 година у Whickham студији није потврдило претпоставку да су присуство тироидних аутоантитела или субклиничка хипотиреоза фактори ризика за развој исхемијске срчане болести.

Супротно, популацијска студија старијих жена (средњи узраст од 69+7.5 година) у Ротердаму, налази да је субклиничка хипотиреоза праћена већом преваленцијом аортне артериосклерозе и инфарктом миокарда (13). Показано је да је и ИР повезана са повећаним ризиком за појаву дислипидемије у СХ (166).

Удрженост субклиничког хипотироидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњена. Неколико проспективних студија је испитивало ову потенцијалну удруженост (6, 13, 47, 50), међутим резултати су конфликтни. СХ и

кардиоваскуларни ризик испитиван је и у неколико метаанализа (51-53), али резултати су такође конфликтни. Razvi S. и сарадници у метаанализи (54) нису нашли удруженост удруженост субклиничке хипотиреозе и кардиоваскуларних фактора ризика у групи старијих болесника. Rodondi N. и сарадници у метаанализи (7) истичу удруженост СХ и коронарне болести. У овој студији СХ била је повезана са повећаним ризиком од смрти као и повећаним ризиком за коронарну болест. Ризик за оба узрока смрти био је већи ако је $TSH > 10$ mIU/ml, а смрт као резултат коронарне болести ако је $TSH > 7$ mIU/ml.

Реанализа интервесионих студија између 1976. и 1995. даје основе за следеће закључке :

1. *Субклиничка хипотиреоза је два до три пута чешћи од очекиване учесталости код особа са повишеним укупним и LDL holesterolom и plazmi;*
2. *Укупни холестерол је само мало виши, до 30% изнад нормале, у субклиничком хипотироидизму.*

У овој студији нађен је следећи липидни статус :

Просечна вредност холестерола у групи са СХ била је $6,06 \pm 0,88$ mmol/l (Мд=6 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $4,98 \pm 1,06$ mmol/l (Мд=4,83mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=35,884, $p < 0,0001$), вредност холестерола је значајно већа у групи са СХ. Просечна вредност триглицерида у групи са СХ била је $2,17 \pm 0,84$ mmol/l (Мд=2,15 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $1,22 \pm 0,51$ mmol/l (Мд=1,14mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =-551, $p < 0,0001$), вредност триглицерида је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност HDL холестерола у групи са СХ била је $1,23 \pm 0,33$ mmol/l (Мд=1,15 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $1,39 \pm 0,29$ mmol/l (Мд=1,38mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1203, $p < 0,002$), вредност HDL холестерола је значајно нижа у групи са СХ.

Просечна вредност LDL холестерола у групи са СХ била је $3,98 \pm 0,79$ mmol/l (Мд=3,94mmol/l), а код испитаника без СХ била је $3,04 \pm 0,97$ mmol/l (Мд=3,01 mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =5,698, $p < 0,0001$), вредност LDL холестерола је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност нон HDL холестерола у групи са СХ била је $4,84 \pm 0,89$ (Мд=4,90), а код испитаника без СХ била је $3,59 \pm 1,13$ (Мд=3,40), а тестирањем је доказана статистички

значајна разлика међу групама (Т тест =6,740, $p < 0,0001$), вредност нон HDL холестерола је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност ASI: LDL/ HDL холестерола у групи са СХ била је $3,43 \pm 1,21$ (Мд=3,27), а код испитаника без СХ била је $2,33 \pm 1,01$ (Мд=2,26), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =4,822, $p < 0,0001$), вредност ASI: LDL/ HDL холестерола је значајно виши у групи са СХ.

Просечна вредност UH/HDL холестерола у групи са СХ била је $5,25 \pm 1,6$ (Мд=5), а код испитаника без СХ била је $3,75 \pm 1,19$ (Мд=3,60), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =760, $p < 0,0001$), вредност UH/HDL холестерола је значајно виша у групи са СХ.

Данас је јасно показано да лептин секретован од стране масног ткива у повећаној концентрацији представља фактор ризика настанка кардиоваскуларних болести а дисфункција штитасе жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина (138-140). Истовремено, увећање масне масе тела код болесника са СХ може допринети порасту нивоа лептина и развоју инсулинске резистенције (141-148), што поред ранијег схватања узрока повећаног кардиоваскуларног ризика може имати уплива у објашњењу ових етиопатогенетских повезаности. Teixeira PF. и сарадници у групи од 55 особа са СХ показали су постојање повишених вредности лептина (138).

Фремантле истраживање дијабетеса" (Fremantle Diabetes Study;) открива учесталост СХ код 8,6% жена са дијабетесом типа 2 (14). Sathyapalan, T. и сарадници у својој студији испитивали су повезаност СХ и ДМТ2 и ризик за повећану смртност (167).

Ево, шта су показали резултати ове студије упоређујући болесник са СХ у односу на контролну групу нормално ухрањених особа без поремећаја функције штитасе жлезде, у параметрима хомеостазе глукозе и вредностима лептина:

Просечна вредност глукозе у групи са СХ била је $5,42 \pm 0,74$ mmol/l (Мд=5,30 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $4,98 \pm 0,47$ mmol/l (Мд=4,95 mmol/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=3,306, $p < 0,0001$), вредност глукозе је значајно већа у групи са СХ.

Просечна вредност лептина у групи са СХ била је $22,88 \pm 17,76$ mmol/l (Мд=17,30 mmol/l), а код испитаника без СХ била је $6,82 \pm 4,09$ mmol/l (Мд=5,40 mmol/l), а тестирањем је

доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=434,50, $p < 0,0001$), вредност лептина је значајно виша у групи са СХ.

Просечна вредност инсулина у групи са СХ била је $11,6 \pm 8,56 \mu\text{IU/ml}$ (Мд=9,12 $\mu\text{IU/ml}$), а код испитаника без СХ била је $6,34 \pm 2,57 \mu\text{IU/ml}$ (Мд=6,25 $\mu\text{IU/ml}$), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест =1112,00, $p < 0,0001$), вредност инсулина је значајно виша у групи са СХ.

Када се анализира вредност инсулина у групи са СХ било је 100 (95,2%) са нормалним инсулином, док је 5 (4,8%) пацијената имало повишене вредности. У групи без СХ било је 35 (100%) са нормалним инсулином. Анализом односа референтних и повишених вредности инсулина у групи са СХ у односу на групу без СХ добијени подаци нису потврдили статистичку значајност.

Просечна вредност НОМА-IR у групи са СХ била је $2,86 \pm 2,22$ (Мд=2,01), а код испитаника без СХ била је $1,42 \pm 0,63$ (Мд=1,33), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест =5,698, $p < 0,0001$), вредност НОМА-IR је значајно виша у групи са СХ.

Фактори који доводе до повећаног ризика развоја кардиоваскуларних болести у СХ нису у потпуности јасни, али се ова повезаност делом доводи у везу са проинфламаторним стањем.

Студија пресека је показала да испитаници са субклиничком хипотиреозом имају повећане вредности Ц-реактивног протеина (13). Kventy J и сарадници су у студији која је спроведена у мушкараца испод 50 година показали да пацијенти са субклиничком хипотиреозом имају растуће вредности триглицерида и знаке инфламације ниског нивоа (повећане вредности Ц-реактивног протеина) и да субклиничка хипотиреоза може бити фактор ризика за развијање кардиоваскуларног обољења у млађих мушкараца (168). Сличне резултате показале су Индиска и Тајванска студија (169, 170).

Тестирањем маркера инфламације, у овој студији дошли смо до следећих резултата:

Просечна вредност фибриногена у групи са СХ била је $3,29 \pm 0,79 \text{ g/l}$ (Мд=3,2 g/l), а код испитаника без СХ била је $2,91 \pm 0,47 \text{ g/l}$ (Мд=2,9 g/l), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест=1269, $p < 0,006$), вредности фибриногена су значајно више у групи са СХ.

Просечна вредност мокраћне киселине у групи са СХ била је $275,44 \pm 53,28$ $\mu\text{mol/l}$ (Мд=265 $\mu\text{mol/l}$), а код испитаника без СХ била је $288,21 \pm 49,51$ $\mu\text{mol/l}$ (Мд=281 $\mu\text{mol/l}$), а тестирањем није доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест=1507, $p=\text{ns}$), вредности мокраћне киселине нису значајно више у групи са СХ.

Просечна вредност ЦРП у групи са СХ била је $4,33 \pm 3,87$ mg/l (Мд=3,6 mg/l), а код испитаника без СХ била је $3,82 \pm 2,48$ mg/l (Мд=3,9 mg/l), а тестирањем није доказана статистички значајна разлика међу групама (Mann-Whitney U тест=1829, $p=\text{ns}$), вредности ЦРП нису значајно више у групи са СХ.

Повећан ризик развоја кардиоваскуларних болести у СХ делом се доводи у везу и са повишеним крвним притиском.).Многе студије су показале да је у СХ повећан крвни притисак (2-8).

Вредности крвног притиска у овој студији били су следећи:

Просечна вредност систолног притиска у групи са СХ била је $138,48 \pm 16,96$ mmHg (Мд=140 mmHg), а код испитаника без СХ била је $119 \pm 11,49$ mmHg (Мд=120 mmHg), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=6,321, $p < 0,0001$), вредност систолног притиска су значајно више у групи са СХ.

Просечна вредност дијастолног притиска у групи са СХ била је $92,38 \pm 10,61$ mmHg (Мд=100 mmHg), а код испитаника без СХ била је $78,29 \pm 7,47$ mmHg (Мд=80 mmHg), а тестирањем је доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=6,145, $p < 0,0001$), вредност дијастолног притиска су значајно више у групи са СХ.

Кардиометаболички ризик представља свеобухватни ризик развоја типа 2 дијабетеса и кардиоваскуларних болести, као резултат садејства вишеструких фактора ризика као што су атерогена дислипидемија, поремећај гликозне толеранције, хипертензија, повећање интраабдоминалног масног ткива, као и постојање протромбозног и проинфламаторног стања. Бројне епидемиолошке и клиничке студије, идентификовале су карактеристичну удруженост нагомилавања висцералног масног ткива, повишења нивоа триглицерида у плазми, инсулинске резистенције, сниженог HDL-холестерола, поремећаја гликозне толеранције, хипертензије и повећаног кардиоваскуларног ризика дефинишући Метаболички синдром-Х.

Последњих неколико година израз „Метаболички синдром-Х” је постао један од најчешће коришћених у простору медицинских наука. Метаболички синдром (МС) представља скуп

метаболичких поремећаја који повећавају ризик за настанак типа 2 шећерне болести (Т2ДМ) и кардиоваскуларних (КВ) обољења. Ти фактори су повишен крвни притисак, дислипидемија, хипергликемија и централна гојазност (59, 60). Коегзистенција ових поремећаја је много чешћа него што би се очекивало случајно (61), и њихова удружена појава представља много већу опасност за развој кардиоваскулар не болести него што је збир њихових појединачних утицаја (62, 63), што није од свих прихваћено (64). Поред тога, постоји и неколико доказа заједничке патофизиолошке основе синдрома у чијем центру је рези стенција на деловање инсулина (65).

Упркос значајним истраживањима у овом пољу током 1990-тих година прошлог века није постојала интернационална и широко прихваћена дефиниција која би прецизно одређивала компоненте синдрома. Због тога постоји и више назива који су коришћени за ознаку овог синдрома, као што су „метаболички синдром” (66), „синдром X” (67) или „синдром инсулинске резистенције” (68). Израз „метаболички синдром” у последње време се најчешће користи, док се остали називи као „синдром инсулинске резистенције” ређе користе и то као синоними. МС има значајну учесталост у развијеним земљама и у земљама у развоју.

Процењује се да око 20–25% светске адултне популације има МС. Процењује се да у Сједињеним Америчким Државама МС погађа више од 34% становништва (69). У Ирану, 30% мушкараца и 55% жена испуњава дијагностичке критеријуме за МС (70). Ова популација људи изложена је два пута већем ризику од смрти, од акутног инфаркта миокарда (АИМ), односно има три пута већу учесталост оболевања од АИМ и možданог удара. Особе са МС имају пет пута већу учесталост настанка Т2ДМ (71). Скуп фактора ризика који чине МС се данас сматрају водећим узроком епидемије КВ обољења.

У досадашњем историјату овог синдрома постоји значајан степен конфузије око прецизне употребе овог термина у клиничким условима, што је довело до потешкоћа у процени корисности читавог концепта. Упркос овим терминолошким разликама, општа је сагласност да је израз метаболички синдром прихватљив за стање присуства многоструких метаболичких фактора ризика за КВБ и дијабетес.

Постоји више различитих дефиниција МС. Прва формализована дефиниција метаболичког синдрома предложена је 1998. од стране групе за дефиницију дијабетеса Светске здравствене организације (76). Ова група је подвукла значај инсулинске резистенције и тра

жила је доказ инсулинске резистенције у дијагнози. Према овим критеријумима, дијагноза метаболичког синдрома заснивала се на присуству маркера инсулинске резистенције плус 2 додатна фактора ризика где спадају гојазност, хипертензија, висок ниво триглицерида, смањен ниво HDL-холестерола или микроалбуминурија. Особе са дијабетесом тип 2 нису искључиване из дијагнозе.

Други основни критеријуми потичу од National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (АТП III) (77) из 2001. АТП III критеријуми нису тражили доказ инсулинске резистенције сам по себи. Ниједан појединачни фактор није обавезан за дијагнозу; напротив, АТП III претпоставља налаз 3 од 5 фактора за постављање дијагнозе: абдоминална гојазност (која корелише са инсулинском резистенцијом), пораст триглицерида, смањење HDL-холестерола, хипертензија и базална хипергликемија (суптолеранција гликозе или дијабетес). Ако нема КВБ или дијабетеса, метаболички синдром је предиктор ових стања. Када се појаве КВБ или дијабетес, метаболички синдром већ постоји а број компоненти присутног синдрома доприноси развоју ових болести.

У 2005, International Diabetes Federation (IDF) и American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (АНА/NHLBI) (78) покушавају да уједначе критеријуме клиничке дефиниције. Упркос томе, њихове препоруке се разликују у погледу обима струка. IDF избацује инсулинску резистенцију али поставља обим струка као обавезан од 5 фактора потребних за дијагнозу и подвлачи да је мерење обима струка погодан појединачни поступак за епидемиолошка испитивања. Остали критеријуми су исти као и претходно предложени од стране АТП III. АНА/NHLBI мало модификују АТП III критеријуме и не сматрају да је National Institutes of Health (79) који одговара индексу телесне масе од око 30 kg/m² у мушкараца. Вредности које даје IDF одговарају БМИ од око 25 kg/m² у мушкараца. IDF критеријуми инсистирају на различитим границама за особе различитог етничког порекла. Најчешће коришћене у клиничкој пракси су дефиниције које су објављене од стране АНА/NHLBI (American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute) и IDF. Дефиниција WHO, EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance) (80) и ACE (American College of Endocrinology) (81) дефинишу гликозну интолеранцију и IR као најважније компоненте MC. Насупрот њима, IR је изостављена као критеријум у дефиницији MC у случају NCEP АТП III и IDF. ACE не обухвата гојазност

као компоненту овог синдрома, док је централна (абдоминална) гојазност неопходан критеријум за дијагнозу МС на основу дефиниције IDF. Критеријуми IDF за дијагнозу МС дати су у табели 3.

Централна (абдоминална) гојазност, која се процењује на основу вредности обима струка, у оквиру дефиниције IDF, представља најзначајнију компоненту овог синдрома, која је независно повезана са осталим компонентама синдрома, укључујући и ИР. ИР, коју није једноставно увек одредити у свакодневној клиничкој пракси, није неопходна за дијагнозу МС, на основу ове дефиниције. Централна гојазност изражена као вредност обима струка је зависна од пола и расне припадности (табела 4).

Атерогена дислипидемија се односи на комбинацију повишених вредности триглицерида (ТГ), снижену вредност HDL уз повишене вредности аполипопротеина Б (АпоБ), партикула мале густине LDL и HDL, при чему су све ове компоненте независно атерогене и присутне код људи са Т2ДМ и МС (82). Снижена вредност HDL-холестерола и повишена вредност ТГ се често срећу код особа са ИР, са или без Т2ДМ, и представљају факторе ризика за развој коронарне болести (83, 84). На основу IDF консензуса истичу се и други параметри који су у вези са МС које треба узети у обзир приликом научно-истраживачког рада у циљу испитивања повезаности МС и ризика од настанка КВБ и /или Т2ДМ (табела 5). Употреба ових додатних параметара би у будућности требало да омогући боље сагледавање и дефинисање МС.

Ова студија је рађена према препорукама од стране од International Diabetes Federation (IDF) из априла 2005.године где за дијагнозу Метаболичког синдрома X неопходно је постојање централног типа гојазности (који се код становника Европе дефинише као обим струка > 94cm код мушкараца а > 80cm у жена) плус било која два следећа фактора:

- Крвни притисак већи од 130/85mmHg или лечена претходно дијагностикована артериска хипертензија
- Триглицериди већи од 1,7mmol/l или специфични третман ове липидне абнормалности
- HDL-холестерол мањи од 1,03mmol/l код мушкараца и 1,29mmol/l у жена или специфичан третман ове липидне абнормалностиЈутарња
- гликемија наше (FPG) > 5,6mmol/l или претходно дијагностикована шећерна болест типа 2.

У нашем истраживању обухваћена су следећа питања: да ли је присуство СХ ситуација која указује на потребу за испитивањем постојања МС код болесника и да ли се СХ учестало открива у најмању руку код одређене групе болесника са МС, који је уобичајен синдром у популацији?

Од 105 болесника са СХ, на основу постављених критеријума, МС имало је њих 77(73,3%). Дакле од 10 болесника са СХ њих 7 има МС.

У групи болесника без СХ и нормалне телесне тежине од 35 испитаника, на основу постављених критеријума, МС имало је 3(8,6%) испитаника.

Од укупно 77 испитаника са СХ и МСХ има 72(93,5%)жена и 5(6,5%) мушкараца. Жене су статистички значајно бројније од мушкараца ($\chi^2=58,299$, $p<0,0001$). Од укупно 97 жена са СХ било је 72(74,2%) са СХ и МС, а од укупно 8 мушкараца са СХ било је 5 (62,5%) са СХ И МС. Тестирањем дистрибуције испитаника према групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ доказана је статистички значајна разлика ($p<0,0001$), док међу мушкарцима није доказана је статистички значајна разлика.

Ево какви су резултати ове студије испитујући утицај присуства СХ и МС-Х на антропометриске параметре :

Просечна старост 77 испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х , као и обим струка и обим кука, били су статистички значајно већи у односу на просечне вредности истих параметара у друге три групе, формираним у односу на присуство СХ И МС-Х, док су ови параметри били значајно најнижи у групи 32 испитаника са негативним СХ и са негативним МС-Х.

Вредности ОК у групи са СХ и МСХ био статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ И МС-Х ($p<0,0001$).

Вредности ОС у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ И МС-Х ($p<0,0001$),осим у односу на групу без СХ и са МС-Х($p>0,05$).

Однос обима кука и обима струка ОС/ОК у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p<0,004$), а нема значајности у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p>0,05$).

Вредности ОС/ТВ у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p < 0,05$), као и у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p < 0,0001$).

Вредности ИТМ у групи са СХ и МС-Х био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МС-Х ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МС-Х ($p < 0,0001$).

Вредност процента масне масе тела (%BFT) код 77 испитаника из групе са СХ и МСХ је износио $39,99 \pm 6,27$, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника %BFT је био статистички знатно мањи, износио је $24,33 \pm 7,05$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ, %BFT је износио $27 \pm 8,23$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ %BFT био незнатно већи и износио је $29,75 \pm 6,3$ ($p > 0,05$). Вредности %BFT у групи са СХ и МСХ био је тестиран мултиплом компарацијом и доказано је да је статистички значајно виши, у односу на групу без СХ и са МСХ ($p < 0,001$), као и у односу на групу са СХ и без МСХ ($p < 0,0001$).

Резултати ове студије, испитујући утицај присуства СХ и МС-Х, на липидни статус показали су да је :

Код 77 испитаника из групе са СХ и МСХ холестерол је износио $6,22 \pm 0,9$ mmol/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $4,86 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,002$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ холестерол је износио $6,23 \pm 1,23$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ холестерол није био статистички значајно различит и износио је $5,62 \pm 0,65$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност холестерола у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ триглицериди су износили $2,38 \pm 0,72$ mmol/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника триглицериди су били статистички значајно нижи и износио је $1,17 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ триглицериди су износили $1,7 \pm 0,53$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ триглицериди нису били статистички значајно различити и износили су $1,59 \pm 0,89$ mmol/l ($p > 0,05$).

Вредност триглицерида у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом

и доказано је да су триглицериди статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

У групи са CX и MCX HDL холестерол је износио $1,18 \pm 0,35$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника HDL холестерол је био статистички значајно виши и износио је $1,41 \pm 0,29$ mmol/l ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX HDL холестерол је износио $1,2 \pm 0,19$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX HDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $1,37 \pm 0,24$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност HDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је HDL холестерол статистички значајно нижи него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

У групи са CX и MCX LDL холестерол је износио $4,1 \pm 0,79$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX LDL холестерол је био статистички значајно нижи и износио је $2,9 \pm 0,9$ mmol/l ($p < 0,001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX LDL холестерол је износио $4,32 \pm 0,81$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX LDL холестерол није био статистички значајно различит и износио је $3,65 \pm 0,71$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност LDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је LDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

Вредност LDL/HDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је LDL/HDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

Вредност UH/HDL холестерола у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је UH/HDL холестерол статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство CX и MCX ($p < 0,0001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p > 0,05$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према холестеролу доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним холестеролом у

групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=26,085$, $p<0,0001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према триглицеридима доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним триглицеридима у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=75,067$, $p<0,0001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према HDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са сниженим HDL холестеролом у групама са позитивним метаболичким синдромом X тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=29,654$, $p<0,0001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према LDL доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно најмање је испитаника са повишеним LDL холестеролом у групи са негативним CX и негативним MCX тестирани Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2=38,95$, $p<0,0001$).

Што се тиче параметара хомеостазе глукозе и вредности лептина, посматрајући утицај присуства код болесника са CX и параметара MC, добили смо следеће резултате:

У групи са CX и MCX вредност глукозе је износила $5,6 \pm 0,73$ mmol/l, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника глукоза је била статистички значајно нижа и износила је $4,97 \pm 0,46$ mmol/l ($p<0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX вредност глукозе је износила $5,15 \pm 0,68$ mmol/l, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX вредност глукозе није била статистички значајно различита и износила је $4,93 \pm 0,50$ mmol/l ($p>0,05$). Вредност глукозе у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је глукоза статистички значајно виша него у групи CX+MCX- ($p<0,0001$), и у групи CX-MCX- ($p<0,0001$), осим у односу на групу без CX и са MCX ($p>0,05$).

У групи са CX и MCX инсулин је износио $13,18 \pm 9,35$ μ IU/ml, а у групи без CX и без MCX код 32 испитаника инсулин је био статистички значајно нижи и износио је $6,32 \pm 2,46$ μ IU/ml ($p<0,0001$), у групи од три испитаника без CX и са MCX инсулин је износио $6,48 \pm 4,3$ μ IU/ml, а у групи од 28 испитаника са CX и без MCX инсулин није био статистички значајно различит и износио је $7,25 \pm 3,06$ μ IU/ml ($p>0,05$). Вредност инсулина у групи са CX и MCX била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је

инсулин статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ НОМА-IR је износио $3,32 \pm 2,47$, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника НОМА-IR је био статистички значајно нижи и износио је $1,41 \pm 0,60$ ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ НОМА-IR је износио $1,48 \pm 1,06$, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ НОМА-IR није био статистички значајно различит и износио је $1,58 \pm 0,66$ ($p > 0,05$). Вредност НОМА-IR у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је НОМА-IR статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,001$), осим у односу на групу без СХ и са МСХ ($p > 0,05$).

Вредност НОМА β у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је НОМА β није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ лептин је износио $23,97 \pm 17,12$ нг/Л, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност лептина је био статистички значајно нижи и износио је $6,83 \pm 4,26$ нг/л ($p < 0,0001$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност лептина је износио $6,73 \pm 1,81$ нг/Л, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност лептина није био статистички значајно различит и износио је $19,89 \pm 19,43$ mmol/l ($p > 0,05$). Вредност лептина у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да лептин није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$), осим у односу на групу без СХ и без МСХ ($p < 0,0001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према висини лептина доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним лептином у групама са присуством субклиничке хипотиреозе и позитивним метаболичким синдромом Х ($p < 0,0001$). Тестирањем дистрибуције испитаника према измереној глукози доказана је статистички значајна разлика међу групама, значајно више је испитаника са повишеним вредностима јутарње глукозе у групама са позитивним метаболичким синдромом Х ($p < 0,0001$).

Резултати маркера инфламације, код болесника са СХ и МС, показали су да је:

У групи са СХ и МСХ фибриноген је износио $3,29 \pm 0,8$ г/Л, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника фибриноген је био статистички значајно нижи и износио је $2,89 \pm 0,45$ г/Л ($p < 0,010$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ фибриноген је износио $3,12 \pm 0,8$ г/Л, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ фибриноген није био статистички значајно различит и износио је $3,28 \pm 0,76$ г/Л ($p > 0,05$). Вредност фибриногена је у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и доказано је да је фибриноген статистички значајно различит у групи без СХ и МСХ ($p < 0,010$), али не и у групама СХ+МСХ- ($p > 0,05$) и СХ-МСХ+ ($p > 0,05$).

Вредност ац.урицум у групи са СХ и МСХ била је тестирана мултиплом компарацијом и није доказано је да ацидум урицум статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$).

У групи са СХ и МСХ ЦРП је износио $4,72 \pm 4,23$ mg/l, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ЦРП је био незнатно нижи и износио је $3,81 \pm 2,52$ mg/l ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ЦРП је износио $3,93 \pm 2,52$ mg/l, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ЦРП није био статистички значајно различит и износио је $3,24 \pm 2,39$ mg/l ($p > 0,05$). Вредност ЦРП у групи са СХ и МСХ није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ.

Тестирањем дистрибуције испитаника према фибриногену ($p = 0,263$), као и према ЦРП-у ($p = 0,072$), није доказана статистички значајна разлика међу групама.

У групи са СХ и МСХ ТАС је износио $143,38 \pm 15,94$ mmHg, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ТАС је био знатно нижи и износио је $118,91 \pm 11,76$ mmHg ($p < 0,010$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ТАС је износио 120 ± 10 mmHg, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ТАС није био статистички значајно различит и износио је $125 \pm 11,63$ mmHg ($p > 0,05$). Вредност ТАС у групи са СХ и МСХ је статистички значајно виши него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p < 0,05$).

У групи са СХ и МСХ ТАД је износио $96,1 \pm 8,61$ mmHg, а у групи без СХ и без МСХ код 32 испитаника вредност ТАД је био незнатно нижи и износио је $77,5 \pm 7,18$ mmHg ($p > 0,05$), у групи од три испитаника без СХ и са МСХ вредност ТАД је износио $86,67 \pm 5,77$ mmHg, а у групи од 28 испитаника са СХ и без МСХ вредност ТАД није био статистички значајно

различит и износио је $82,14 \pm 8,76$ mmHg ($p > 0,05$). Вредност ТАД у групи са СХ и МСХ није статистички значајно различит него у осталим групама формираним у односу на присуство СХ и МСХ ($p > 0,05$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима ТАС је доказана статистички значајна разлика међу групама, у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2 = 60,958$, $p < 0,001$).

Тестирањем дистрибуције испитаника према вредностима ТАД је доказана статистички значајна разлика међу групама, у односу на присуство СХ и МСХ тестирањем Хи-квадрат тестом независности ($\chi^2 = 66,414$, $p < 0,001$), чешће су повишене вредности код испитаника са појавом МСХ.

Сумиранјем резултата ове студије, упоређујући групу болесника са СХ и присутним МСХ (СХ+МС-Х+) у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ (СХ-МС-Х-), можемо рећи да је:

Старост 77 испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х, као и обим струка и обим кука, однос обима струка и обима кука ОС/ОК, однос ОС/ТВ били су статистички значајно већи у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х.

Телесна тежина, индекс телесне масе, проценат масне масе (% ВФТ), били су статистички значајно већи код испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х.

Вредности маркера инфламације (фибриноген, ацидум урикум, ЦРП) нису имали статистичку значајност међу групама.

Вредности глукозе били су статистички значајно већи код испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х.

Вредност холестерола, као и просечна вредност триглицерида је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша.

Вредност HDL холестерола је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је статистички значајно нижа у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х.

LDL холестерол је значајно виши код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х, као и однос LDL/HDL холестерола, и однос укупног холестерола УН/HDL холестерола

у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х.

Вредност лептина, вредност инсулина, као и висина НОМА-IR, као и НОМА β - је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х .

Висина систолног, као и висина дијастолног крвног притиска је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је статистички значајно виша у односу на вредности истих параметара код 32 испитаника групе са негативним СХ и са негативним МС-Х.

А сумиранјем резултатата ове студије, упоређујући групу болесника са **СХ+МС-Х+** у односу на групу болесника са СХ и без присутног МСХ (**СХ+МС-Х-**), налазимо да је :

Старост 77 испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х , као и обим струка и обим кука, однос обима струка и обима кука ОС/ОК, однос ОС/ТВ били су статистички значајно већи у односу на вредности истих параметара код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х .

Индекс телесне масе , проценат масне масе (% ВFT), као и просечна телесна тежина били су статистички значајно већи код испитаника из групе са позитивним СХ и са позитивним МС-Х .

Вредности маркера инфламације(фибриноген, ацидум урикум, ЦРП) нису имали статистичку значајност међу групама.

Вредност глукозе код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша у односу на вредности глукозе код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х .

Вредност холестерола, као и просечна вредност триглицерида је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша, вредност HDL холестерола је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је статистички значајно нижа у односу на вредности истих параметара код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х, док је LDL значајно виши, као и однос LDL/HDL холестерола, и однос укупног холестерола UH/HDL холестерола у односу на

вредности истих параметара код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х.

Вредност инсулина, као и вредност НОМА-ИР је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша у односу на вредности истих параметара код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х .

Висина систолног, као и висина дијастолног крвног притиска је код испитаника са позитивним СХ и са позитивним МС-Х је у просеку статистички значајно виша у односу на вредности истих параметара код 28 испитаника групе са позитивним СХ и са негативним МС-Х.

Повезаност субклиничког хипотиреоидизма и кардиометаболичког ризика испитивана је у веома малом броју студија (42, 43, 49, 136, 137). Фактори који доводе до повећаног ризика развоја кардиоваскуларних болести у субклиничком хипотиреоидизму нису у потпуности јасни, али се ова повезаност делом доводи у везу са повишеним крвним притиском, атерогеним липидским и липопротеинским статусом, проинфламаторним стањем, ендотелном дисфункцијом и хиперкоагулабилношћу крви (2-8). Удрженост субклиничког хипотиреоидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњена. Неколико проспективних студија је испитивало ову потенцијалну удруженост (6, 13, 47, 50), међутим резултати су конфликтни. СХ и кардиоваскуларни ризик испитиван је и у неколико метаанализа (51-53), али резултати су такође конфликтни. Razvi S. и сарадници у метаанализи (54) нису нашли удруженост удруженост субклиничке хипотиреозе и кардиоваскуларних фактора ризика у групи старијих болесника. Rodondi N. и сарадници у метаанализи (7) истичу удруженост СХ и коронарне болести. У овој студији СХ била је повезана са повећаним ризиком од смрти као и повећаним ризиком за коронарну болест

Резултати ове студије показују да СХ и МСХ имају важан клинички значај, и да у практичном раду треба трагати за њима. Јер МС се може дефинисати на различите начине, али централни тип гојазности, дислипидемија, поремећај гликозне толеранције и хипертензија представљају његове главне карактеристике. Ови критеријуми су конзистентни са подацима добијеним на основу INTERHEART студије, која је показала да се дислипидемија, хипертензија, абдоминална гојазност и дијабетес налазе међу девет

најзначајнијих фактора ризика који заједно чине 90% популационог ризика за настанак инфаркта миокарда (149).

Лептин, као продукт адипоцита учествује у регулацији телесне масе супресијом уноса хране и/или повећањем енергетске потрошње. Тиреоидни хормони који повећавају ниво базалног метаболизма и термогенезе су један од лептинских регулаторних фактора, тако да дисфункција штитасте жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина. Масно ткиво има важну улогу у патогенези МС, промовишући инфламацију, хипертензију и дислипидемију, који заједно доприносе развоју Т2ДМ, атеросклерози и тромбози. Данас је јасно показано да лептин секретован од стране масног ткива у повећаној концентracији представља фактор ризика настанка кардиоваскуларних болести а дисфункција штитасте жлезде може бити узрок промена у нивоу циркулишућег лептина (138-140). Истовремено, увећање масне масе тела код болесника са субклиничком хипотиреозом може допринети порасту нивоа лептина и развоју инсулинске резистенције (141-148), што поред ранијег схватања узрока повећаног кардиоваскуларног ризика може имати уплива у објашњењу ових етиопатогенетских повезаности. Teixeira PF. и сарадници у групи од 55 особа са субклиничком хипотиреозом показали су постојање повишених вредности лептина (138). Абдоминално масно ткиво је главни извор FFA, за које је показано да имају проаритмијски ефекат. Продужено ослобађање FFA је повезано са развојем Т2ДМ, с обзиром на то да је показано да оне промовишу IR и да су повезане са развојем поремећаја функције бета-ћелија панкреаса. Абдоминална гојазност јесте важан предиктор лошег клиничког исхода, као што је изненадна смрт. У Париској Проспективној Студији И, која је обухватила 7079 асимптоматских мушкараца, старости од 43 до 52 године, који нису имали исхемијску болест срца на почетку, показано је да што је био већи сагитални абдоминални дијаметар (мера абдоминалне гојазности), то је био већи ризик од изненадне смрти. Ова повезаност је била независна од ИТМ и познатих КВ фактора ризика (150). Постоји доста радова који показују да МС повећава ризик настанка КВ и других узрока смрти (151, 152). У Ботниа студији, која је обухватила 4483 особе са нормалном гликозном толеранцијом, оштећеном толеранцијом на гликозу или Т2ДМ, који су праћени у просеку 6.9 година, присуство МС је утростручило ризик за настанак коронарне болести и шлога.

Такође, треба напоменути и популациону проспективну кохортну студију која је обухватила 1209 Финаца, старости 42–60 година, без КВ обољења и Т2ДМ на почетку

студије, која је показала да присуство МС повећава ризик за настанак коронарне болести вишеод четири пута, као и да присуство МС удвостручује настанак осталих узрока смрти. Особе које су имале више фактора ризика за МС биле су изложене и већем ризику. Оваква повезаност је била евидентна и у Јапанској студији, која је обухватила 808 особа без хипертензије, дислипидемије или Т2ДМ на почетку студије. Ова студија је показала да мушкарци са најмање три карактеристике МС имају два пута већу инциденцу настанка коронарне болести (153). У САД Сан Антонио Хеарт Студија је показала да истовремено присуство дијабетеса и МС повећава КВ ризик, нарочито код жена (154).

Повећан ризик од настанка КВ обољења у МС је повезан са више фактора ризика, али дислипидемија има вероватно најзначајнију улогу. Снижен ниво HDL-холестерола (< 1.04 mmol/l) и повишен ниво триглицерида (> 1.7 mmol/l), су јасни маркери повећаног КВ ризика, што је јасно назначено у садашњим терапијским водичима.

6. ЗАКЉУЧЦИ:

Истраживање, у овој студији, је показало:

1. Да је учесталост МСХ, по IDF критеријумима из 2005. године, око 9 пута чешћа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе (здраве, нормално ухрањене, без СХ).
2. Средња вредност ИТМ је статистички значајно већа у испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ИТМ у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Средња вредност ИТМ је статистички значајно већа у испитаника са СХ и МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ИТМ у испитаника са присутном СХ без обзира на присуство МСХ, ($p < 0,0001$).
3. Средња вредност %ВФТ је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним %ВФТ у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Средња вредност %ВФТ је статистички већа у испитаника са СХ и МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима %ВФТ у групама са присутном СХ без обзира на присуство МСХ, ($p < 0,0001$).
4. Средња вредност ОС је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним ОС у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Средња вредност ОС је статистички значајно већа у испитаника са СХ и МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним ОС у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
5. Средња вредност односа ОС/ОК је већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, али не и статистички значајна ($p = ns$). Веће је учешће испитаника са повишеним односом ОС/ОК у групи са СХ, али без статистичке значајности ($p = 0,430$). Средња вредности односа ОС/ОК је статистички значајно већа у испитаника са СХ и МСХ, ($p < 0,0001$), у односу на испитанике са СХ и без МСХ, а без статистичке значајности у односу на испитаника без СХ и са присутним МСХ, ($p > 0,05$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним односом ОС/ОК у групама са присутним МСХ, ($p < 0,007$).

6. Средња вредност односа ОС/ТВ је статистички већа у испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним односом ОС/ТВ у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Средња вредност односа ОС/ТВ је статистички значајно већа у испитаника са СХ и МСХ, ($p < 0,0001$), у односу на испитанике са СХ и без МСХ, као и у односу на испитаника без СХ и са присутним МСХ, ($p > 0,05$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним односом ОС/ТВ у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
7. Просечна вредност холестерола је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима холестерола у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност холестерола је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима холестерола у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
8. Просечна вредност триглицерида је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима триглицерида у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност триглицерида је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима триглицеридима у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
9. Просечна вредност LDL холестерола је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима LDL холестерола у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност LDL холестерола је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,001$). Статистички значајно је мање учешће испитаника са повишеним вредностима LDL холестерола у групи без СХ и без присутног МСХ, ($p < 0,0001$).
10. Просечна вредност HDL холестерола је статистички значајно нижа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,002$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са сниженим вредностима HDL холестерола у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност HDL холестерола је статистички значајно нижа код

испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са сниженим вредностима HDL холестерола у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).

11. Просечна вредност наше глукозе у крви је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима наше глукозе у крви у групи са СХ, ($p < 0,001$). Просечна вредност наше глукозе у крви је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима наше глукозе у крви у групама са присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
12. Просечна вредност фибриногена је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,006$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима фибриногена изнад 2 у групи са СХ, ($p < 0,046$). Незнатно је веће учешће испитаника са вредностима фибриногена изнад 5 у групи са СХ, али без статистичке значајности, ($p > 0,05$). Просечна вредност фибриногена је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ, ($p < 0,01$). Тестирањем учесталости испитаника према вредностима фибриногена није доказана статистички значајна разлика међу испитаницима, у односу на присуство СХ и МСХ, ($p > 0,05$).
13. Просечна вредност мокраћне киселине није се статистички значајно разликовала у испитаника са СХ и контролној групи, ($p = ns$). Просечна вредност мокраћне киселине није се статистички значајно разликовала у испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без МСХ, ($p > 0,05$).
14. Просечна вредност ЦРП није се статистички значајно разликовала у испитаника са СХ и контролној групи, ($p = ns$). Нема статистичке значајности учешћа испитаника, са ЦРП изнад 2, у групама ($n = 0,831$). Просечна вредност ЦРП није се статистички значајно разликовала у испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без МСХ, ($p > 0,05$). Тестирањем учесталости испитаника према вредностима ЦРП није доказана статистички значајна разлика међу испитаницима, у односу на присуство СХ и МСХ, ($p > 0,05$).
15. Просечна вредност систолног крвног притиска (ТАС) је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из

контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ТАС у групи са СХ, ($p < 0,001$). Просечна вредност ТАС је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,05$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ТАС у групи са СХ и присутним МСХ ($p < 0,001$).

16. Просечна вредност дијастолног крвног притиска (ТАД) је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ТАД у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност ТАД у испитаника са СХ и присутним МСХ није статистички значајна у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ, ($p > 0,05$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима ТАД у испитаника са присутним МСХ, ($p < 0,001$).
17. Просечна вредност лептина је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима лептина у групи са СХ, ($p < 0,0001$). Просечна вредност лептина је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ, ($p < 0,0001$). Статистички значајно је веће учешће испитаника са повишеним вредностима лептина у испитаника са СХ и присутним МСХ, ($p < 0,0001$).
18. Просечна вредност инсулина је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Веће је учешће испитаника са повећаним вредностима инсулина у групи са СХ, али без статистичке значајности. Просечна вредност инсулина је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ, ($p < 0,0001$). Тестирањем учесталости испитаника према вредностима инсулина није доказана статистички значајна разлика међу испитаницима, у односу на присуство СХ и МСХ, ($p > 0,05$).
19. Просечна вредност НОМА-IR је статистички значајно већа код испитаника са СХ у односу на испитанике из контролне групе, ($p < 0,0001$). Просечна вредност НОМА-IR је статистички значајно већа код испитаника са СХ и присутним МСХ у односу на испитанике без СХ и без присутног МСХ, ($p < 0,001$).

20. Најјачи предиктор појаве CX било је постојање повишених триглицерида и вредности HDL испод референтних, чији је количник вероватноће износио 26,08. То показује да испитаници које имају поремећај триглицерида и HDL холестерола, преко 26 пута чешће имају појаву CX у односу на оне са нормалним триглицеридима и HDL холестеролом, уз све остале факторе у моделу једнак

Количник вероватноће за обим струка је износио 3,63 што показује да за повишен ОС ризик од постојања CX расте близу 4 пута.

Количник вероватноће за повишен систолни крвни притисак је био 5,9 а за дијастолни крвни притисак притисак је био 3,3 што показује да за повишен систолни вероватноћа појаве CX расте близу 6 пута а за повишен дијастолни вероватноћа постојања CX расте 3 пута.

Количник вероватноће код висине глукозе износио је 0,381 и био је мањи од 1, што показује да за сваки додатни бод у СКОР-у вероватноће појаве CX расте 1.38 пута (за око 38%).

Количник вероватноће за лептин је износио 5,6 што показује да за повишен лептин ризик од постојања CX расте преко 5,6 пута.

21. Доказана је статистички високозначајна директна корелација између појаве Метаболичког синдрома X у болесника са субклиничком хипотиреозом са:

- **повишеним ИТМ ($p < 0,0001$),**
- **повишеним %BFT ($p < 0,0001$)**
- **повишеним вредностима холестерола ($p < 0,001$)**
- **повишеним вредностима триглицерида ($p < 0,0001$)**
- **повишеним вредностима LDL холестерола ($p < 0,0001$)**
- **са сниженим вредностима HDL холестерола ($p < 0,0001$)**
- **у групи испитаника који имају $>TG < HDL$ ($p < 0,0001$)**
- **повишене вредности лептина ($p < 0,003$)**
- **повишеним вредностима HOMA IR ($p < 0,003$).**

Наши резултати, из ове студије, указују да се већ у субклиничкој форми хипотиреоидизма могу евидентирати промене у величини масне масе тела, делом одговорне и за промене у нивоу лептина и развоју инсулинске резистенције и и других проатерогених компоненти Метаболичког синдрома X који између осталог, доприносе настанку повећаног кардиометаболичког ризика. Код болесника са смањеном функцијом штитасте жлезде верификован је повишен ниво лептина у односу на здраве особе.

С друге стране субклиничка хипотиреоза удружена је са повећаним ризиком од развоја убрзане атеросклерозе.

На основу нашег истраживања и добијених резултата ове студије можемо закључити да болесници са субклиничком хипотиреозом представљају у целини категорију особа са повишеним кардиоваскуларним ризиком и да нема јасне корелације нивоа TSH и присуства фактора ризика.

Постоје и изражене индивидуалне разлике у присуству кардиоваскуларних фактора ризика код болесника са субклиничком хипотиреозом.

При процени потребе увођења терапије L-тироксином код ових болесника поред одређивања нивоа серумског TSH потребно је проценити и индивидуални кардиоваскуларни ризик који је пресудан у доношењу одлуке о даљем лечењу. Уколико могу да се добију дугорочни резултати тиреоидне субституционе терапије вероватно ће то указати на побољшање стања МСХ.

У закључку, истраживање СХ пре увођења почетне терапије може да се сматра рационалном стратегијом у односу на болеснике са МС.

Утврђивање ових повезаности омогућиће, прецизну идентификацију кардиометаболичког ризика код болесника са СХ, а у циљу спровођења мера превенције или што ранијег започињања лечења појединих фактора ризика како би се превенирао развој атеросклерозе.

7. ЛИТЕРАТУРА:

1. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):581-5; discussion 586-7.
2. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
3. Duggal J, Singh S, Barsano CP, Arora R . Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management. *Cardiometab Syndr.* 2007 Summer;2(3):198-206.
4. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2998-3007.
5. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008 Oct;27(10):1211-36.
6. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical. Subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1734-40.
7. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. Thyroid Studies Collaboration. *JAMA.* 2010;304:1365-74.
8. McQuade, C., Skugor, M., Brennan, D.M. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid.* 2011; 21: 837–843.
9. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg PA. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:317-23.

10. Vanderlump M. R. J., Tunbridge W. M. G, French J. M., et al.: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43:55-68.
11. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
12. Kventny J., Heldgaard PE, Badbjerg EM, Gram J., Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased trygliceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2004 Aug; 61 (2): 232-8
13. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 270-278.
14. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2005; 62: 480-486.
15. Vanderpump M. E. J., Tunbridge W. M. G., French J. M., et al.: The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid.* 1996; 6: 155-160.
16. Ross D. S.: Subclinical hypothyroidism. In: Braverman L. E., Utiger R. D. (eds.): *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, p. 1010-1015.
17. Li Y, Teng D, Shan Z, Teng X, Guan H, Yu X, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1751-7.
18. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1095-104.

19. Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*.2011; 342, d2616.
20. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1251-4.
21. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. TSH reference values for adult Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:603-6.
22. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21:5-11.
23. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune - thyroiditis. *Am J Pathol* 1994. 101:698-702.
24. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease – a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:548-56.
25. Vigário P, Teixeira P, Reuters V, Almeida C, Maia M, Silva M, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract*. 2009;18:317-22.
26. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:545-54.
27. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3623-32.
28. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4350-5.

29. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004;95:135-43.
30. Iqbal A, Schirmer H, Lunde P, Figenschau Y, Rasmussen K, Jorde R. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3504-10.
31. Di Bello V, Talini E, Delle Donne MG, Aghini-Lombardi F, Monzani F, La Carrubba S, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular mechanics in subclinical thyroid dysfunction. *Echocardiography.* 2009;26:711-9.
32. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasani RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid.* 2010;20:369-73.
33. Ozturk S, Alcelik A, Ozyasar M, Dikbas O, Ayhan S, Ozlu F, et al. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol J.* 2012;19:374-80.
34. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1152-9.
35. Nanchen D, Gusekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:852-61.
36. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gusekloo J, Cappola AR, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126:1040-9.
37. Series JJ, Biggart EM, O'Reilly D, et al. Thyroid dysfunction and hypercholesterolemia in the general population of Glasgow, Scotland. *Clin Chim Acta* 1988; 172:217-22.

38. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:181-6.
39. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:670-5.
40. Mikhail GS, Alshammari SM, Alenezi MY, et al. Increased atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14:570.
41. Pearce A. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:326-33.
42. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid.* 2007 Nov;17(11):1075-84
43. Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocr J.* 2007 Feb;54(1):71-6.
44. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(11):1573-1575.
45. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10:981-4.
46. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351-5.
47. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:569-77.
48. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: The Tromso Study. *J Int Med.* 2006;260:53-61.

49. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J*. 2011;58:23-30.
50. Asvold BO, Bjørø T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:911-7.
51. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2421-9.
52. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008;125:41-8.
53. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148:832-45.
54. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2998-3007.
55. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:985-91.
56. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3234-41.
57. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, StagnaroGreen A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E920-4.
58. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Disease During Pregnancy and

- Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081-125.
59. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640–1645.
60. Framingham Study Risk Score Profiles. Framingham Heart Study. www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html. Accessed December 5, 2012.
61. Yki-Jarvinen H. The insulin resistance syndrome. In: De Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*, 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2004, pp. 359–373.
62. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *The Framingham Offspring Study*. *Diabetes* 1997; 46:1594–1600.
63. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JA MA* 2002; 288:2709–2716.
64. Kahn R, Busse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care* 2005; 28:2289–2304.
65. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15:232–252.
66. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Dt Gesundh Wesen* 1981;36:545–551.

67. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
68. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173–194.
69. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2:180-193.
70. Azimi-Nezhad M, Herbeth, b., Siesta, G, Dade, S., Ndiaie, N.C, Esmaili H, ... Visvikis-siesta with. The high prevalence of the metabolic syndrome in Iran in comparison with France: What are the components that explain this metabolic syndrome and disorders 2012; 10 (3) :181-188
71. Stern M, Williams K, Gonzales-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 2004; 27(11):2676–81.
72. R, Ferrannini E, Buse J et al. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2289–304.
73. Ferrannini E. Metabolic Syndrome: A solution in search of a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:396–8.
74. Blaha M, Elasy TA. Clinical use of the metabolic syndrome: Why the confusion? *Clinical Diabetes*, 2006;24:125–31.
75. Simmons RK, Alberti KBMM, Gale EAM, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? report of a WHO expert consultation. *Diabetologia*. 2010;53:600-605.
76. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.

77. National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol I Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
78. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-062.
79. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity adults: the evidence report (published correction appears in *Obes Res*. 1988;6:464). *Obes Res*. 1988;6(suppl 2):51S-209S.
80. Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. European Group For The Study Of Insulin and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
81. American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr Pract* 2003;9:240-52.
82. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;8A:24S-28S.
83. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26:1513-7.
84. Gungor, Z., Anurad, E, Enkhmaa, b., Zhang, In., Kim, K., And Berglund L. Apo E4 and LDL-associated Phospholipase A2 synergistic increase in cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2012; 223 (1): 230-234.
85. Birgit Gustafson, Ann Hammarstedt, Christian X. Andersson, Ulf Smith. Inflamed Adipose Tissue A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2276-2283.

86. Lacasa D, Taleb S, Keophip hath M, Miranville A, Clement K. Macrophagesecreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148:868–877.
87. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:145–171.
88. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:885–896.
89. D'Adamo, E., Cali, A.M.G., Weiss, R., Santoro, N., Pierpont, B., Northrup, V., Caprio, S. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes care*.2010; 33(8): 1817-22
90. Kumar AA, Palamaner Subash Shantha G, Kahan S, et al. Intentional weight loss and dose reductions of anti-diabetic medications—a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(2):e32395.
91. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433–8.
92. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. May 23 2008;94(2):206-18.
93. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164: 1066–76.
94. Cruz M, Weigensberg MJ, Huang TT et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:108–13.

95. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jun 2008;28(6):1039-49.
96. Veigas, MN, Dharmalingam, M., Marcus, R.Sh. (2011) Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in Indians. *Journal of Medical Biochemistry*, 30 (2): 115-120.
97. Delgado-list, J. Perez-Martinez, P. Garcia-Rios, A., Phillips, CM, Williams CM, Gulseth, HL, ... Lopez-Miranda, J. Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: the LIPGENE study. *Atherosclerosis.* 2011; 214 (1): 110-116.
98. Law, LS, ... Lam, KS. genetic variants relating to persistent central obesity and metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study *Journal. of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2011;164 (3): 381-388.
99. Basson, J, Simin, J., Rao, DC. Between candidate genes and entire genomes: It's time for an alternative approaches to the genetics of hypertension, current blood pressure. *Reports.* 2012;14 (1): 46-61.
100. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Diord* 2004;2:82–104.
101. Marques-Vidal, P., Pécoud, A., Hayoz, D., Paccaud, F., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P. Normal weight obesity: Relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases.*2010; 20(9): 669-75.
102. Han TS, Sattar N, Williams K et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the develop-ment of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25: 2016–21.
103. Shim, C.Y., Park, S., Kim, J., Shin, D.J., Ko, Y., Kang, S., Choi, D., Ha, J., Jang, Y., Chung, N. Association of plasma retinol-binding protein 4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with insulin resistance in non-diabetic hypertensive patients. *Yonsei medical journal* 2010; 51(3): 375-84.

104. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:227–46.
105. Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, et al. Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men: the framingham heart study. *Diabetes Care*. Nov 2011;34(11):2464-70.
106. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and betacell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14–23.
107. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasuoli N et al. Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance and reduction by pioglitazone. *Diabetes* 2005;54:2305–513.
108. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factoralpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002;51: 1876–1883.
109. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) in duces in sulin resistance in 3T3–L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278:45777–45784.
110. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1–6.
111. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pollin TI, Ryan AS, Nicklas BJ, Snitker S, Horenstein RB, Hull K, Goldberg NH, Goldberg AP, Shuldiner AR, Fried SK, Gong DW. Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med*. 2006;3:e287.
112. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jan 2008;28(1):27-38.

113. La Cava A, Alviggi C, Mararese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004;82:4–11.
114. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005;5:333–9.
115. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005;48:2330–3.
116. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006.
117. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–51.
118. Kohro T, Furui Y, Mitsutake N, et al. The Japanese national health screening and intervention program aimed at preventing worsening of the metabolic syndrome. *Int Heart J*. Mar 2008;49(2):193-203.
119. Seckl JR, Morton NM, Karen E et al. Glucocorticoids and 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase in Adipose Tissue.
120. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hyper tens* 2008; 26(10):1891–1900
121. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrate. *N Engl J Med* 2009; 360(9):859–873.
122. Purnell JQ. Obesity: Calories or content: what is the best weight-loss diet? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(8):419–42.
123. Chakrabarti R. Pharmacotherapy of obesity: emerging drugs and targets. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13(2):195–207.

124. Bray GA. Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S81-S88.
125. Leff DR, Heath D. Surgery for obesity in adulthood. *BMJ* 2009;339:b3402.
126. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11Suppl 1):S89–S96.
127. Edavalath M, Rees A. Therapy and clinical trials: metabolic syndrome and cardiovascular risk management. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(4):438–439.
128. Ott C, Schmieder RE. The role of statins in the treatment of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(2):143–149.
129. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32(3):493–498.
130. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, De vine PJ, Griffen L, Miller M et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. *N Engl J Med* 2009; 361:2113–2122.
131. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical “ABCDE” approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(8):932–941.
132. Grassi G, Quarti-Treveno F, Mancia G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2008;9:66–74.
133. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121(2):149–157.
134. Sadruddin S, Arora R. Resveratrol: biologic and therapeutic implications. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4(2):102–106.

135. Boyle CD, Kowalski TJ. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(6):801–825.
136. Dardano A, Caraccio N, Monzani F. Evaluation of endothelial function in subclinical thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):200-1
137. Heima NE, Eekhoff EM, Oosterwerff M, Lips P, van Schoor N, Simsek S. Thyroid function and the Metabolic Syndrome in older persons: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. Oct 23 2012;
138. Teixeira PF, Cabral MD, Silva NA, Soares DV, Braulio VB, Couto AP, Henriques JL, Costa AJ, Buescu A, Vaisman M. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition. *Thyroid*. 2009 May;19(5):443-50.
139. Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, Viberti GC, Liuzzi A. Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients: Relation to Resting Energy Expenditure, Serum Leptin, Body Composition, and Lipid Profile. *Obes Res*. 2001 Mar;9(3):196-201.
140. Grundy SM. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient? *Am J Med*. 2007 Sep;120(9 Suppl 1):S3-8.
141. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51.
142. Dietlein M, Kahaly G, Kobe C, Schmidt M, Derwahl KM, Schicha H. Obesity, energy regulation and thyroid function: is borderline elevated TSH-level the cause or secondary phenomenon of obesity? *Nuklearmedizin*. 2008;47(5):181-7.
143. Grundy SM, Adams-Huet B, Vega GL. Variable contributions of fat content and distribution to metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Winter;6(4):281-8.
144. Ginter E, Simko V. Adult obesity at the beginning of the 21st century: epidemiology, pathophysiology and health risk. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109(5):224-30.

145. Shen XP, Zou SB, Wu HJ, Zhang Y. Circulating levels of oxidative stress and adipocytokines in obese subjects. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zh.* 2008 Jul;24(7):721-3.
146. Gulturk S, Cetin A, Erdal S. Association of leptin with insulin resistance, body composition, and lipid parameters in postmenopausal women and men in type 2 diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2008 Jun;29(6):813-20.
147. Hroussalas G, Kassi E, Dalamaga M, Delimaris I, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin in relation to OGTT in overweight/obese postmenopausal women. *Maturitas.* 2008 Apr 20;59(4):339-49
148. Braclik M, Marcisz C, Giebel S, Orzeł A. Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid.* 2008 May;18(5):545-50.
149. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–52.
150. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA et al. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men. The Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;110:2781–5.
151. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
152. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka T et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–16.
153. Takeuchi H, Saitoh S, Talagi S et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men. Applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res.* 2005;28:203–08.

154. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organisation metabolic syndrome in relation to all cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251–7.
155. UKPDS. UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683–7.
156. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
157. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: An update. *Ann Intern Med.*1998; 129: 144-158.
158. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from <http://www.idf.org>
159. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
160. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report: National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; Suppl 2:51S-209S.
161. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. *WHO Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
162. Bray GA. Contemporary diagnosis and measurement of obesity. Newton, PA: Handbooks in Health Care Co; 1998. p. 5-104.
163. Turnbridge WMG, Brewis M, French JM et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *BMJ* 1980. 282- 258-262.
164. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:273-8.

165. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD003419.
166. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5317-20.
167. Sathyapalan, T., Manuchehri, A.M., Rigby, A.S., Atkin, S.L. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Reduced All-Cause Mortality in Patients With Type2 Diabetes. *Diabetes Care.*2010; 33(3): e37-e37.
168. Kventny J., Heldgaard PE, Badbjerg EM, Gram J., Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased trygliceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf.).* 2004 Aug; 61 (2): 232-8.
169. P. Jeemon, D. Prabhakaran, L. Ramakrishnan, R. Gupta, F. Ahmed, K. Thankappan, C. Kartha, V. Chaturvedi, K. Reddy, Association of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) with established cardiovascular risk factors in the Indian population. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:19.
170. Ya-Ting Yu, Chih-Te Ho, Hua-Shai Hsu, Chia-Ing Li, Lance E. Davidson, Chiu-Shong Liu, Tsai-Chung Li, Chuen-Ming Shih, Cheng-Chieh Lin, Wen-Yuan Lin Subclinical hypothyroidism is associated with elevated high-sensitive C-reactive protein among adult Taiwanese.*Endocrine.*Mar 2013.
171. Stern M, Williams K, Gonzales-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care,* 2004; 27(11):2676–81.
172. Misra, A., Khurana, L. The Metabolic Syndrome in South Asians: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2009;7(6): 497-514 172.

173. Arnlöv, J., Ingelsson, E., Sundström, J., Lind, L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*.2010;121(2): 230-6.
174. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2601–7.
175. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412–419, 1985
176. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487–95.
177. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266(21): 3008–11.
178. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. Mar 2008;20(2):187-91.
179. Banerjee, AK, Pearson, J, Gilliland, EL, et al. A six prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemost* 1992; 68:26.
180. Serné EH, de Jongh RT, Eringa EC, et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension*. Jul 2007;50(1):204-11.
181. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost*. Jun 2008;99(6):995-1000.
182. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, avaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
183. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the menagement of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.

184. Redon J, Cifkova R, Laurent S et al. Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens*, 2008; 26: 1891–1900.
185. Tringler, M., Rodriguez, M.E., Aquera, D., Molina, D.J., Canziani, A., Dioz, A. High blood pressure overweight and obesity among rural schoolars from the Vela project: A population-based study from South America. *Cardiovascular Prevention*. 2012; 19(1); 41-46.
186. Stekking E, Scholten R, van der Vlugt M, van Dijk A, Janssen M, Spaanderman M. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG*. Mar 6 2013.

8. ПРИЛОГ

8.1. Кључна документацијска информатика

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Редни број:
РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:
ТД

Монографска публикација

Тип записа:
ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада:
ВР

Докторска дисертација

Аутор:
АУ

Др Мерсудин Мулић

Ментор/коментор:
МН

Проф. др Александар Ђукић

Наслов рада: **Карактеристике метаболичког синдрома X**
НР **у болесника са субклиничком хипотиреозом**

Језик публикације: Српски
ЈП

Језик извода: Српски и Енглески
ЈИ

Земља публиковања: Србија
ЗП

Уже географско подручје: Шумадија
УГП

Година: 2014.
ГО

Издавач: Ауторски репринт
ИЗ

Место и адреса: 34000, Крагујевац
МС Светозара Марковића 69

Физички опис рада: 168/42/31/10
ФО

Научна област: **Клиничка и експериментална Интерна**
НО **Медицина**

Научна дисциплина: **Ендокринологија**
ДИ

Предметна одредница/кључне речи: **Субклиничка хипотиреоза, метаболички**
ПО **синдром**

Чува се: У библиотеци Факултета медицинских наука,
ЧУ Универзитета у Крагујевцу, Србија

УДК

Важна напомена:
МН

Извод:

ИД

Повећан кардиоваскуларни ризик у дисфункцији штитасте жлезде у вези је са поремећајима метаболизма липида и липопротеина, ендотелијалном дисфункцијом, метаболичким, хормонским, хемодинамским променама и поремећајима коагулације.

Субклинички хипотиреоидизам (СХ), карактерише се супранормалним нивом TSH уз нормалне вредности тиреоидних хормона. Удрженост субклиничког хипотиреоидизма са повећаним кардиоваскуларним ризиком још увек није у потпуности разјашњен.

Циљ испитивања представља идентификацију параметара код болесника са СХ који могу указати на повећан кардиометаболички ризик, као и процена значаја величине и дистрибуције масне масе, нивоа лептина и степена инсулинске резистенције у идентификацији Метаболичког синдрома Х (МСХ).

Метод. Истраживањем ће бити обухваћено 140 болесника узраста 18-65 година и то 105 болесника са СХ и контролна група од 35 здрава, нормално ухрањена испитаника без СХ. Код свих испитаника биће спроведен програм истраживања који укључује: детаљну анамнезу и физикални преглед, антропометриска мерења (мерење телесне масе, телесне висине, обима струка, мерење масне масе тела поступком биоелектричне импедане анализе (БИА), израчунавање индекса телесне масе (ИТМ), лабораториска испитивања (комплетна крвна слика, фибриноген, ЦРП, ацидум урикум, гликемија наште, инсулинемија, лептин, липидни и липопротеински статус, fT3, fT4, TSH), а процена степена инсулинске резистенције спровешће се применом НОМА-IR (НОМА-IR = гликемија наште (ммол/л) x инсулинемија наште (μU/ml) / 22.5).

Резултати. Од 105 болесника са СХ, просечне старости 44,15±11,23 година, 77 болесника (73,3%) има МСХ. У контролној групи од 35 испитаника, просечне старости 33,80±10,60 година, само 3 испитаника (8,6%) има МСХ. Процент просечне величине масне масе тела (%БФТ) (Т тест=8,594, p<0,0001) је био статистички значајно виши код испитаника са СХ (X±SD: 37,26) у односу на просечне вредности %БФТ у контролној групи (X±SD: 24,56). Просечна вредност лептина у групи са СХ била је 22,88±17,76 mmol/L (Мд=17,30 mmol/L), а код испитаника, контролне групе, без СХ била је 6,82±4,09mmol/L (Мд=5,40mmol/L), те је тестирањем доказана статистички значајна разлика међу групама (Т тест=434,50, p<0,0001), при чему је вредност лептина значајно виша у групи са СХ. Просечна вредност НОМА-IR у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (2,86±2,22 (Мд=2,01) vs 1,42±0,63 (Мд=1,33), Т тест =5,698, p<0,0001).

Средња вредност ОС у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (X±SD: 90,88±11,53cm vs X±SD: 77,66±8,24cm, Т тест=6,262, p<0,0001). Средња вредност ИТМ у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (X±SD: 28,89±5,02 vs X±SD: 22,35± 2,11, Т тест=7,465, p<0,0001). Просечна вредност укупног холестерола у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (6,06±0,88 mmol/L (Мд=6 mmol/L) vs 4,98±1,06 mmol/L (Мд=4,83 mmol/L), Т тест=35,884, p<0,0001). Просечна вредност триглицерида у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (2,17±0,84mmol/L (Мд=2,15mmol/L) vs 1,22±0,51mmol/L (Мд=1,14mmol/L), Mann-Whitney U тест =551, p<0,0001). Просечна вредност LDL холестерола у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (3,98±0,79mmol/L (Мд=3,94mmol/L) vs 3,04±0,97mmol/L (Мд=3,01 mmol/L), Т тест =5,698, p<0,0001). Просечна вредност наште глукозе у крви у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу (5,42 ± 0,74mmol/L (Мд=5,30 mmol/L) vs 4,98±0,47 mmol/L (Мд=4,95mmol/L), Т тест=3,306, p<0,0001). Просечна вредност систолног крвног притиска

у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу ($138,48 \pm 16,96$ mmHg (Мд=140 mmHg) vs је $119 \pm 11,49$ mmHg (Мд=120 mmHg), Т тест=6,321, $p < 0,0001$). Просечна вредност дијастолног крвног притиска у групи са СХ била је значајно виша у односу на контролну групу ($92,38 \pm 10,61$ mmHg (Мд=100 mmHg) vs $78,29 \pm 7,4$ mmHg (Мд=80 mmHg), Т тест=6,145, $p < 0,0001$). Просечна вредност HDL холестерола у групи са СХ била је нижа у односу на контролну групу ($1,23 \pm 0,33$ mmol/L (Мд=1,15 mmol/L) vs $1,39 \pm 0,29$ mmol/L (Мд=1,38 mmol/L), Mann-Whitney U тест =1203, $p < 0,002$).

Закључак. Болесници са СХ, иако благом формом тиреоидне дисфункције, представљају у целини категорију особа са повишеним кардиоваскуларним ризиком.

Кључне речи: *субклиничка хипотиреоза, метаболички синдром*

Датум прихватања теме од стране ННВ: 13. 01. 2010.

ДП

Датум одбране: ДО

8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Accession number :
AN

Identification number:
IN

Documentation type: Monograph publication
DT

Type of record: Textual printed material
TR

Contents code: PhD dissertation
CC

Author: Mersudin Mulic, MD, MSc
AU

Mentor/co-mentrol Prof. Aleksandar Djukic, MD, PhD
MN

Title: Characteristics of metabolic syndrome X in patients with clinical hyperthyroidism

TI

Language of text: Serbian
LT

Language of abstract: Serbian, English
LA

Locality of publication: Sumadija region
LP

Publication year: 2014
PY

Publisher: Authror's reprint
PU

Publisher's address: 34000
PD

Physical description: Svetozara Markovica 69
168/42/31/10
PD

Scientific field: Clinical and experimental medicine
SF

Scientific discipline: Endocrinology
SD

Subject definition/key words: Subclinical hypothyreosis, metabolic syndrome
SD/KW

Holding data: Library, Faculty of Medical Sciences,

HD

University of Kragujevac, Serbia

Significant note:

SN

Abstract

AB

Increased cardiovascular risk in the thyroid dysfunction is related to disorders of lipid and lipoprotein metabolism, endothelial dysfunction, metabolic, hormonal and hemodynamic changes, and coagulation disorders.

Subclinical hypothyroidism (SH) is characterized by supranormal levels of TSH with normal thyroid hormone levels. The association of SH with increased cardiovascular risk is still not fully understood.

Objective of the study was to identify parameters in patients with SH that can indicate increased cardiometabolic risk as well as the assessment of the significance of the extension and distribution of body fat mass, leptin levels and insulin resistance levels in the identification of metabolic syndrome X (MSX).

Method. The research will involve 140 patients aged 18-65 years; of these, 105 patients with SH and a control group of 35 healthy, well-nourished subjects without SH. In all subjects a research program will be conducted involving the following: a detailed anamnesis and physical examination, anthropometric measurements (estimation of body mass, body height, waist circumference, body fat mass estimation by bioelectric impedance analysis (BIA), calculation of body mass index (BMI), laboratory examinations (total blood count, fibrinogen, CRP, uric acid, fasting glucose, insulinemia, leptin, lipids and lipoprotein levels, fT3, fT4, TSH), while the evaluation of insulin resistance levels will be determined by the application of HOMA-IR (HOMA- IR = fasting glucose (mmol/L x fasting insulinemia (μ U/ml)/22.5).

Results. Of 105 patients with SH, of mean age 44.15 ± 11.23 years, 77 (73.3%) had metabolic syndrome X (MSX). In the control group of 35 subjects with mean age 33.80 ± 10.60 years, only 3 (8.6%) had MSH. The mean value of body fat mass (% BFM) (T test=8.594, $p < 0.0001$) was statistically significantly higher in the subjects with SH ($X \pm SD: 37.26$) in relation to mean values % BFM in the control group ($X \pm SD: 24.56$). The mean leptin levels in the group with SH was 22.88 ± 17.76 mmol/L (MD=17.30 mmol/L), and in the control group subjects without SH it was 6.82 ± 4.09 mmol/L (MD=5.40 mmol/L); the testing showed a statistically significant difference between the groups (T test=434.50, $p < 0.0001$), and a considerably higher leptin levels in the group with SH. The mean value of Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in the SH group was considerably higher compared to the control group (2.86 ± 2.22 ; MD=2.01 vs. 1.42 ± 0.63 ; MD=1.33, T test=5.698, $p < 0.0001$). The mean level of waist circumference (WC) in the SH group was considerably higher in relation to the control group ($X \pm SD: 90.88 \pm 11.53$ cm vs. $X \pm SD: 77.66 \pm 8.24$ cm, T test=6.262, $p < 0.0001$). Mean value of body mass index (BMI) in the SH group was significantly higher in relation to the control group ($X \pm SD: 28.89 \pm 5.02$ vs. $X \pm SD: 22.35 \pm 2.11$, T test=7.465, $p < 0.0001$). Mean value of the total cholesterol in the SH group was significantly higher in relation to the control group (6.06 ± 0.88 mmol/L (MD=6 mmol/L) vs. 4.98 ± 1.06 mmol/L (MD=4.83 mmol/L), T test=35.884, $p < 0.0001$). The mean value of triglycerides in the SH group was significantly higher in relation to the control group (2.17 ± 0.84 mmol/L; MD=2.15 mmol/L vs. 1.22 ± 0.51 mmol/L; MD=1.14 mmol/L), Mann-Whitney U test=551, $p < 0.0001$). The mean value of LDL cholesterol in the SH group was significantly higher in relation to the control group (3.98 ± 0.79 mmol/L; MD=3.94 mmol/L vs. 3.04 ± 0.97 mmol/L; MD=3.01 mmol/L; T test =5.698, $p < 0.0001$). The mean fasting blood glucose level in the SH group was significantly higher as compared to the control group

(5.42±0.74 mmol/L; MD=5.30 mmol/L vs. 4.98±0.47 mmol/L; MD=4.95 mmol/L, T test=3.306, p<0.0001). The mean value of systole blood pressure in the SH group was significantly higher compared to the control group (138.48±16.96 mmHg; MD=140 mmHg vs. 119±11.49 mmHg; MD=120 mmHg, T test=6321, p<0.0001). The mean value of diastolic blood pressure in the SH group was significantly higher compared to the control group (92.38±10.61 mmHg; MD=100 mmHg vs. 78.29±7.4 mmHg; MD=80 mmHg, T test=6.145, p<0.0001). The mean value of HDL cholesterol in the SH group was lower compared to the control group (1.23±0.33 mmol/L; MD=1.15 mmol/L vs. 1.39±0.29 mmol/L; MD=1.38 mmol/L, Mann-Whitney U test=1203, p<0/002).

Conclusion. The patients with SH, although with a mild form of thyroid dysfunction, generally represent the category of individuals with increased cardiovascular risk.

Keywords. *subclinical hypothyreosis, metabolic syndrome*

Accepted by the Scientific Board on: 13th Jan 2010

ASB

Defended on:

DE

Thesis Defense Committee:

TDC

President:

1. **Snezana Zivancevic-Simonovic, MD, PhD, Professor of Pathological Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia**

Member

2. **Dragan Misic, MD, PhD, Academitian, Professor of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Belgrade, Serbia**

Member

3. **Nebojsa Lalic, Academitian, MD, PhD, Professor of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Belgrade, Serbia**

9. БИОГРАФИЈА АУТОРА

- Име:** Мерсудин Мулић
- Датум рођења:** 31.07.1962.год.
- Место рођења:** Рожаје, Црна Гора
- Адреса код куће:** ул.„Сутјеска” Ц/11. Нови Пазар
Телефон: 020-385-593, 063-661-373
Е-маил: emmulic@open.telekom.rs
- Школовање:** Средње усмерено образовање у Рожајама,Црна Гора
Медицински факултет у Београду уписао школске 1982/83 год.
Дипломирао на Медицинском факултету у Београду 1988 год. са просечном оценом 9,14.
- Специјализација из Интерне Медицине на
Медицинско факултету у Београду
Специјалистички испит положио:1995 год.
- Ужа специјализација из Ендокринологије на
Медицинском факултету у Београду
Рад уже специјализације одбранио:2002 год.
- Посдипломске студије из Ендокринологије на
Медицинском факултету у Београду
Магистарски рад одбранио:2008 год.
- Запослење:** Од 1988-2005 год. Здравствени центар у Новом Пазару
Од 2008 год. Асистент на Државном Универзитету
у Новом Пазару – Студиски програм спорт и рехабилитација.

Ова дисертација је заснована на до сада објављеним радовима:

Мулић М., Томић-Наглић Д., Бенц Д. Промене липидских и липопротеинских компоненти током субституционе терапије субклиничке хипотиреозе. Медицина данас 2009; 8(1-3) :7-14.

Мулић М., Мулић Б. Евалуација нодозних струма на подручју Здравственог центра Нови Пазар. Медицински гласник Специјална болница за болести штитасте жлезде и болести метаболизма Златибор 2013; 18(47) : 38-57.

Шкријељ Ф., **Мулић М.** Агравација симптоматске окципиталне епилепсије детињства карбамазепином. Војносанит Прегл 2014; 71(4): (in press).

9.1. CURRICULUM VITAE

Name: Mersudin Mulic, MD, MSc

Date of birth: July 31st 1962

Place of birth: Rozaje, Montenegro

Home address: Sutjeska C/11, Novi Pazar, Serbia
Phone: 020-385-593, 063-661-373
E-mail: emmulic@open.telekom.rs

Education: Secondary school, Rozaje, Montenegro.
School of Medicine, University of Medicine, Belgrade, Serbia, undergraduate studies, 1982/83-1988 (graduated with average grade 9.14; highest 10).

Postgraduate studies, specialization, Internal Medicine, qualified as specialist, School of Medicine, University of Medicine, Belgrade, Serbia, 1995.

Postgraduate studies, subspecialization, Endocrinology, School of Medicine, University of Medicine, Belgrade, Serbia, subspecialistic paper defended, 2002.

Postgraduate studies, Endocrinology, School of Medicine, University of Medicine, Belgrade, Serbia, Master's paper defended, 2008.

Employment: Healthcare Centre, Novi Pazar, Serbia, 1988-2005.
Assistant, Undergraduate Program, Sport and Rehabilitation, University of Novi Pazar, Serbia, since 2008-

This thesis is based on the published following original articles:

Mulić M., Tomić-Naglić D., Benc D. Lipid and lipoproteins changes during substitutional therapy of subclinical hypothyroidism. *Medicina danas* 2009; 8(1-3) :7-14.

Mulić M., Mulić B. Nodular goitre evaluation in the region of the Healthcare Center of Novi Pazar. *Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor* 2013; 18(47) : 38-57.

Škrijelj F., **Mulić M.** Aggravation of symptomatic occipital epilepsy of childhood by carbamazepine. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(4): (in press).

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Мерсудин Мулић
број уписа 2008/132 са

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА X
У БОЛЕСНИКА СА СУБКЛИНИЧКОМ ХИПОТИРЕОЗОМ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

у Крагујевцу, 20.01.2014. год.

Потпис аутора

Mulic

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Мерсудин Мулић
Број уписа 2608/132 са
Студијски програм КЛИНИЧКА И ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ИНТЕРНА МЕДИЦИНА
Наслов рада КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА Х
Ментор У БОЛЕСНИКА СА СУБКЛИНИЧКОМ ХИПОТИРЕОЗОМ
Проф. др Александар Ђукић
Потписани Мерсудин Мулић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 20.01.2014.год.

Mulic

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА У
У БОЛЕСНИКА СА СУБКЛИНИЧКОМ ХИПОТИРЕОЗОМ
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 20.01.2014 год.

