

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan A. Soldatović

**UTICAJ METABOLIČKOG SINDROMA
NA FUNKCIJU JETRE KOD MLADIH
GOJAZNIH OSOBA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Ivan A. Soldatović

**INFLUENCE OF METABOLIC
SYNDROME ON LIVER FUNCTION IN
OBESE YOUTH**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

PODACI O MENTORU I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: Prof. dr Vesna Dimitrijević-Srećković, Redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Članovi komisije:

Prof. dr Đorđe Čulafić, Vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju

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

Prof. dr Nebojša Zdravković, Vanredni profesor, Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za Medicinsku statistiku i informatiku

Datum odbrane: _____

ZAHVALNOST

Hvala mojoj porodici, roditeljima, sestri, kumovima, prijateljima i kolegama koji su me bezgranično podržavali u mojim naporima da dođem do cilja.

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naslov: Uticaj metaboličkog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba

Rezime

Cilj: Ispitati povezanost metaboličkog sindroma i funkcije jetre i modelovati ovaj odnos koristeći binarne i kontinuirane varijable

Metod: 158 gojaznih ispitanika, 76 (48,1%) sa metaboličkim sindromom, 82 (51,9%) bez metaboličkog sindroma starosti od 18-30 godina su ušli u studiju. Kontinuirani skorovi metaboličkog sindroma su računati na više načina uključujući i novi siMS skor.

Rezultati: Pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju značajno veće vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), glutamil-transpeptidaze (GGT) u poređenju sa pacijentima koji su samo gojazni. Nivoi aspartat aminotransferaze i alkalne fosfataze su slični u obe grupe. Značajna razlika između grupa uočena je i po učestalosti povišenog ALT i GGT. U multivarijantnoj regresionoj analizi pokazano je da metabolički sindrom, prilagođen za insulinsku rezistenciju, starost i pol nije značajan prediktor ALT-a, ali je značajan kada je u pitanju GGT. Kontinuirani skorovi bolje koreliraju sa parametrima oboljenja jetre od dihotomno predstavljenog metaboličkog sindroma. siMS skor pokazuje visoku korelaciju sa već postojećim skorovima i sa biohemijskim parametrima oboljenja jetre.

Zaključak: Promene u funkciji jetre su zapažene kod gojaznih pacijenata sa metaboličkim sindromom, u poređenju sa pacijentima bez metaboličkog sindroma, naročito u nivoima ALT i GGT. Insulinska rezistencija je nezavistan patogenetski mehanizam za razvoj poremećaja funkcije jetre nezavisno od metaboličkog sindroma.

Ključne reči: metabolički sindrom, gojaznost, jetra, mladi, metabolički sindrom skor

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Biostatistika, Endokrinologija

REVIEW OF PHD THESIS

Title: Influence of Metabolic Syndrome on Liver Function in Obese Youth

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the association between metabolic syndrome and liver enzymes in overweight and obese young adults and to model this relationship using binary and continuous variables.

Methods: A total of 158 overweight and obese young adults (age, 18–30), 76 (48.1%) with metabolic syndrome and 82 (51.9%) without metabolic syndrome, were studied. Continuous metabolic syndrome scores were calculated using different methods, including novel siMS score.

Results: Patients with metabolic syndrome had significantly higher alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) levels. Aspartate aminotransferase (AST) levels were similar in both groups, same as alkaline phosphatase. Significant differences between groups were observed in frequency of elevated ALT and GGT. In multivariate regression models adjusted for age and gender, metabolic syndrome was not a significant predictor of ALT. Contrary, metabolic syndrome was significant predictor to GGT. Continuous scores revealed better correlation with liver function tests comparing to dichotomous metabolic syndrome. siMS score reveals high correlation with other continuous scores and liver function tests.

Conclusion: Changes in liver function tests were observed in obese patients with metabolic syndrome, compared to patients without metabolic syndrome, especially in ALT and GGT levels. Insulin resistance is an independent pathogenic mechanism in liver function test changes regardless of metabolic syndrome in nondiabetic centrally obese youth.

Key words: metabolic syndrome, obesity, liver, youth, metabolic syndrome score

Scientific area: Medicine

Specific topic: Biostatistics, Endocrinology

SADRŽAJ

UVOD	1
CILJEVI RADA	15
METOD RADA	16
REZULTATI	24
DISKUSIJA.....	70
ZAKLJUČAK.....	79
LITERATURA	80

1. U V O D

1.1. Gojaznost – definicija

Gojaznost podrazumeva prekomernu količinu masnog tkiva u organizmu koje može imati negativne posledice na zdravlje (1). Za meru povećanja telesne mase koristi se indeks telesne mase (ITM) koji se izražava u kg/m^2 telesne površine. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) prekomerna uhranjenost podrazumeva ITM od 25-30 kg/m^2 , odnosno, ukoliko je ovaj indeks veći od 30 kg/m^2 radi se o gojaznosti (2). Gojaznost je poremećaj metabolizma koji predstavlja veliki rizik za nastanak šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti i progresiju ateroskleroze.

1.2. Gojaznost- epidemiologija

Ovo oboljenje širom sveta poprima epidemijske razmere, te se gojaznost svrstava među vodeće bolesti savremene civilizacije. Bolest dovodi do brojnih i teških komplikacija na mnogim organima i organskim sistemima, delujući istovremeno na dva polja. Osim što spada u vodeće faktore rizika za nastanak široke lepeze kardiovaskularnih oboljenja, deluje i indirektno (aggravirajućim efektom) uzrokujući druge bolesti. Na taj način, gojaznost pored očiglednih estetskih, dovodi i do ozbiljnih zdravstvenih problema i utiče na kvalitet života. Gojaznost je najrasprostranjenija bolest savremenog čoveka. Takođe, danas se zna da predstavlja vrlo ozbiljan medicinski problem, što ovoj bolesti daje i veliki socijalno-ekonomski značaj.

Prevalenca gojaznosti je velika, ali se razlikuje s obzirom na razna geografska područja, etničke grupe, životne navike, a naročito u pogledu ishrane i stepena fizičke aktivnosti. Smatra se da oko 50% Evropljana i 64,5% Amerikanaca ima prekomernu telesnu težinu ili je gojazno (3).

U Republici Srbiji prema podacima istraživanja iz 2006. godine 36,2% stanovnika Srbije ima prekomernu telesnu težinu, a 18,3% je gojazno, što nas dovodi do toga da 54,5% stanovnika Srbije ima visceralnu gojaznost koja je glavna odrednica metaboličkog

sindroma (4). Poznato je da je gojaznost češća u predelima u kojima je materijalno stanje stanovništva bolje (Vojvodina), dok je u zemljama Zapada gojaznost češća među siromašnim stanovništvom usled nemogućnosti uravnoteženja ishrane. Osim toga, gojaznost je češća u urbanim sredinama kao i među stanovništvom čija je fizička aktivnost nedovoljna.

Gojaznost nije samo problem odraslih, već i dece. Dečija gojaznost vremenom će dovesti do istog morbiditeta sa istim posledicama kao i gojaznost u odraslih osoba. U studiji iz 2008. navodi se da je prevalenca gojaznosti u dece od 2-5 godina 10,4%, zatim od 6-11 godina 19,6% i od 12-19 godina 18,8% (5). Dečiju gojaznost karakteriše masna jetra, insulinska rezistencija, policistični ovarijalni sindrom, hipertenzija, astma i/ili opstruktivna *sleep-apnea*. U dečjem uzrastu ona je podjednako zastupljena kod dečaka i devojčica. Posle puberteta je češća u žena nego u muškaraca.

Preporuka SZO je da se procena stepena uhranjenosti izračunava primenom ITM (*Body Mass Index*, BMI) koji predstavlja odnos telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima ($BMI = TM (kg) / (TV m)^2$).

Kategorije uhranjenosti na osnovu ITM prikazane su u tabeli 1 (2).

Tabela 1. Kategorije uhranjenosti na osnovu ITM

Kategorija uhranjenosti	ITM
Mršavost	< 18,5
Normalna uhranjenost	18,5-24,9
Prekomerna uhranjenost	>25
Predgojaznost	25-29,9
Gojaznost	> 30
Gojaznost I stepena	30-34,9
Gojaznost II stepena	35-39,9
Gojaznost III stepena	> 40

Distribucija masti može se proceniti merenjem WHR (*waste to hip ratio*), koji predstavlja odnos obima struka i kuka. Predstavlja dobar indikator za procenu zdravstvenog rizika. Vrednosti do 1 za muškarce i do 0,85 za žene su donje granične

vrednosti. Vrednosti preko pomenutih nose rizik za obolevanje, nezavisno, ali i udruženo sa gojaznošću (1).

Obim struka je dobar pokazatelj distribucije masnog tkiva, pogotovo intraabdominalnih masti. Obim veći od 80 cm kod žena i 94 cm kod muškaraca nosi povećan rizik, a vrednosti preko 88 cm kod žena i 102 cm kod muškaraca visok rizik za nastajanje raznih oboljenja (6).

Postoji uzajamna veza između specifične težine tela i debljine kožnog nabora, tako da se na osnovu specifične težine tela može izračunati procenat masti u telu. Zbog toga, merenjem debljine kožnog nabora i potkožnog masnog tkiva, može se dobiti uvid o procentu masti u telu. Za merenje debljine potkožnog masnog tkiva koristi se kaliper. Za rutinsko merenje se preporučuju sledeća četiri mesta: iznad bicepsa, tricepsa, ispod lopatice i iznad karlice sa desne strane. Vrednost zbira se unosi u tablice i čita procenat masti u telu (7).

1.3. Tipovi gojaznosti

Prema rasporedu masnog tkiva, dva osnovna tipa gojaznosti su: ginoidni ili ženski (oblik kruške) i androidni ili muški (oblik jabuke).

- a) Kod ginoidnog tipa gojaznosti višak masnog tkiva se nagomilava potkožno u donjim delovima tela, oko karlice i na butinama. Kod ovih osoba je uočena veća sklonost ka pojavi mehaničkih komplikacija u vidu otežanog kretanja, insuficijencije periferne venske cirkulacije i respiratorne insuficijencije. Ovaj tip gojaznosti može biti prisutan kod oba pola.
- b) Kod androidnog tipa (centralni ili visceralni tip) masno tkivo se nagomilava u predelu ramena, grudnog koša i abdomena. Ovaj tip gojaznosti nosi povećan rizik od kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija, kao i nekih karcinoma.

1.4. Etiologija i patogeneza gojaznosti

Danas se smatra da gojaznost nastaje kao posledica dejstva više različitih faktora (naslednih osobina, psiholoških, kulturoloških, socijalnih, metaboličkih, fizioloških i patofizioloških), odnosno da je gojaznost multikauzalno oboljenje koje najčešće nastaje kao posledica interakcije genotipa i faktora spoljne sredine.

- Nasledni faktori

Genetske studije pokazuju da se gojaznost nasleđuje poligenski pri čemu genetika utiče 40-70% na ITM vrednosti, a stopa nasleđivanja raste sa težinom gojaznosti (8). Činjenica je da se gojaznost češće javlja u okviru porodice, što ukazuje da genetski faktor ima uticaja. Međutim, članovi porodice dele ne samo gene već i životni stil i navike u ishrani, a odvajanje ovih uticaja od genetskih je teško. Studije u kojima su analizirane odrasle osobe potvrđuju ovu činjenicu, jer je zapaženo da je telesna težina usvojenih ljudi bliža telesnoj težini njihovih bioloških roditelja, nego osoba koje su ih usvojile (9). Takođe se pominje poremećaj na nivou mitohondrija, čija se aktivnost nasleđuje od majke i što objašnjava korelaciju između težine deteta i težine biološke majke. Ukoliko je biološka majka gojazna, u kasnijim godinama postoji 75% šanse da dete bude gojazno i obratno (10).

- Faktori spoljašnje sredine

Smatra se da su pokretači procesa gojenja spoljni faktori. Kada se u organizam duže vreme unosi veća količina energetske hranjivih materija nego što može da se potroši, dolazi do posledičnog taloženja masti i povećanja telesne težine. Jasno je, dakle, da do gojaznosti neće doći ako postoji ravnoteža između unosa hrane i energetske potrošnje.

Psihološki činioci takođe imaju važnu ulogu u nastanku gojaznosti. Procenjuje se da do 30% gojaznih osoba ima faze prejedanja (*binge eating disorder*). Hrana često služi kao sredstvo za prevazilaženje negativnih emotivnih zbivanja (frustracije, dosade, nesigurnosti, ljutnje, tuge) ili kao uteha za razne probleme (11). Osim toga, gojazne osobe se često osećaju nepoželjno i diskriminisano u društvu koje manekenski tip građe ističe kao ideal lepote. Usled toga često ulaze u „začarani krug“, unoseći još više hrane kako bi se kratkoročno osećale bolje.

Kako fiziološki, tako i patofiziološki faktori igraju značajnu ulogu u nastanku gojaznosti. Poremećaji lučenja nekih endokrinih žlezda (hipofiza, štitasta i polne žlezde) mogu da budu uzrok gojaznosti. Takođe, lezija centara za regulaciju unosa hrane u hipotalamusu može usloviti povećanje telesne težine. Sličan efekat imaju i razne genetske abnormalnosti koje sa druge strane uslovljavaju pojavu monogenske gojaznosti.

U nastanku gojaznosti bitan je i sociološki faktor. Savremeni način života uslovio je neredovnu i nekvalitetnu ishranu. Veliki deo populacije obavlja posao u sedećem položaju, a savremena prevozna sredstva umanjuju ukupno vreme koje čovek provede u hodu. Sagledavajući današnjicu, fizička aktivnost velikog broja ljudi svedena je na minimum.

Sva dosadašnja istraživanja ukazuju na to da je problem etiologije gojaznosti veoma kompleksan i multikauzalan. Naravno to veoma otežava terapijski pristup. Ipak, gojaznost je najčešće primarna, hiperalimentaciona, odnosno posledica preteranog unošenja hrane visoke energetske vrednosti uz malu fizičku potrošnju.

Suvišno unošenje energetske materije, prvenstveno ugljenih hidrata i masnoća, ispoljava se nagomilavanjem masti u organizmu. Višak unetih ugljenih hidrata pretvara se u trigliceride, koji se transportuju do tkiva i u njima deponuju. Glavni organ u kome se obavlja ova transformacija je jetra. Deponovanje masti u masne depoe obavlja se u obliku hilomikrona i lipoproteina vrlo male gustine. Molekul triglicerida je suviše velik da bi ušao u ćeliju. Krvlju dospeli trigliceridi se prvo hidrolizuju pod dejstvom enzima lipaze u kapilarima i pri tome nastaju masne kiseline. Da bi se one deponovale potreban je glicerol u ćeliji, koji potiče od razgrađenih ugljenih hidrata. Prema tome, deponovanje masti u ćelijama masnog tkiva je uslovljeno metabolizmom šećera. Prekomerni unos energije dešava se samo za vreme razvojne faze gojaznosti. Jednom kada osoba postane gojazna, jedini uslov da to i ostane jeste da unos energije bude identičan potrošnji (statična faza) (12).

1.5. Komplikacije gojaznosti

Komplikacije gojaznosti su brojne i veoma ozbiljne. Nastaju usled direktnog uticaja gojaznosti, ili indirektno u sadejstvu sa drugim faktorima rizika (hipertenzija, dijabetes, hiperlipoproteinemija).

Komplikacije i posledice gojaznosti su prikazane u tabeli 2.

Tabela 2. Komplikacije gojaznosti

METABOLIČKO-HORMONALNE KOMPLIKACIJE	
Metaboličke	Poremećaji u nivou hormona i cirkulišućih faktora
Metabolički sindrom	Citokina
Dijabetes melitus tip 2	Hormona rasta
Insulinska rezistencija	Hipotalamo-hipofizna-adrenalna osovina
Dislipoproteinemija	Leptin
Hipertenzija	Renin-angiotenzin sistem
BOLESTI ORGANSKIH SISTEMA	
Bolesti kardiovaskularnog sistema	Bolesti respiratornog sistema
Cerebrovaskularna bolest	Hipoventilacioni sindrom
Kongestivna srčana insuficijencija	<i>Sleep apnea</i> sindrom
Ishemijska bolest srca	Bolesti gastrointestinalnog trakta
Arterijska hipertenzija	Holelitijaza
Tromboembolijske komplikacije	Masna infiltracija jetre
Abnormalnosti reproduktivnog sistema	Nervni sistem
Hormonalne komplikacije kod muškaraca i žena	Disfunkcije imunološkog sistema
Obstetričke komplikacije	Bolesti kože
MALIGNI BOLESTI	
dojke	HIRURŠKE KOMPLIKACIJE
debelog creva	Perioperativni rizik : anesteziološke komplikacije
ženskih polnih organa	Otežano zarastanje i sklonost infekcija rane
žučne kese	Incizionalne hernije
bubrega	PSIHOSOCIJALNE KOMPLIKACIJE
prostate	Psihosocijalni stres
MEHANIČKE KOMPLIKACIJE	Povećan rizik od povreda
Artroze	Komplikacije na radnom mestu
Porast intraabdominalnog pritiska i podizanje dijafragme	
Lumbalni sindrom	

Najčešće i najteže komplikacije su kardiovaskularne. Zbog novonastalih krvnih sudova u masnom tkivu, povećava se zapremina vaskularnog prostora i udarnog volumena srca. Proces ateroskleroze je ubrzan, a i hiperinsulinemija (koja je uvek prisutna u gojznosti), doprinosi razvoju hipertenzije. U gojznosti raste zapremina plazme i cirkulišuće krvi, minutni volumen srca se povećava, kao i potrošnja kiseonika, zbog čega su ove osobe podložne hipoksemičnim stanjima. Kiseonik se troši tri puta više u odnosu na normalno uhranjene osobe. Srčana akcija se povećava za 40-140%, pretežno na račun leve komore. Vremenom dolazi do hipertrofije i masne infiltracije srčanog mišića i taloženja masti ispod perikarda. Koronarni krvni sudovi ne mogu da prate uvećanje srčanog mišića (12). Usled masne infiltracije skeletnih mišića otežano je vraćanje venske krvi iz donjih ekstremiteta ka srcu, što pogoduje češćem razvoju ulkus krurisa i tromboflebitičkim promenama. Masno tkivo u trbušnoj duplji potiskuje dijafragmu i pluća, smanjuje plućnu ventilaciju i uzrokuje hipoksemiju, koja može biti praćena i hiperkapnijom. Zbog smanjene ventilacije dolazi do kompresivne atelektaze, zastoynog bronhitisa, a otežana eliminacija sekreta dovodi do bronhopulmonalnih infekcija, emfizema što predisponira nastanak hroničnog plućnog srca.

Gojznost je često praćena bolestima žučne kese (hronične upale i kalkuloza) i masnom infiltracijom jetre. Često je prisutna opstipacija koju favorizuje hrana siromašna kompleksnim ugljenim hidratima. Degenerativne promene, naročito na velikim zglobovima donjih ekstremiteta i lumbalnom delu kičme, izraženije su kod gojznih zbog povećanog opterećenja. Mnogobrojna istraživanja su pokazala da je kod gojznih, sa BMI preko 35 kg/m^2 , povećana smrtnost od malignih bolesti za jedan i po put (13). Gojzni muškarci češće oboljevaju od karcinoma prostate i kolorektalnog karcinoma, dok je kod gojznih žena češći karcinom endometrijuma, dojke i žučne kese. Između gojznosti, smanjene tolerancije na glukozu, dijabetes melitusa i hipertenzije postoji jasna povezanost, što ne znači da sve gojzne osobe imaju hipertenziju i dijabetes melitus, jer odlučujuću ulogu igra tip gojznosti. Metaboličke promene su naročito izražene kod androidnog tipa gojznosti, koji je praćen insulinskom rezistencijom (IR) i posledičnom hiperinsulinemijom, koja dovodi do povećane sinteze triglicerida, VLDL partikula u jetri i smanjenja HDL holesterola u plazmi, što predstavlja osnov za nastanak niza poremećaja označenih kao metabolički sindrom. Smatra se da poremećaji metabolizma lipida i lipoproteina postoje kod približno 30% gojznih osoba. Poremećaji se ispoljavaju u vidu

hiperholesterolemije, hipertrigliceridemije, sniženja protektivnog HDL-holesterola i pojave malih gustih LDL-čestica.

2. Metabolički sindrom

2.1. Definicija metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom (MS) predstavlja skup faktora rizika koji udruženi zajedno ubrzavaju proces ateroskleroze i dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB), dijabetes melitusa i masne jetre. Reavan je 1988. godine zapazio da se kod ljudi sa KVB javljaju udruženi dislipidemija, hiperglikemija i hipertenzija i tada je ovu grupu faktora rizika označio kao „Sindrom X“ (14). Potom su sledila istraživanja u kome je uočeno da u osnovi ovog sindroma leži insulinska rezistencija, pa je sindrom nazvan „sindrom insulinske rezistencije“. Danas je opšte prihvaćen naziv metabolički sindrom. Postoji nekoliko klasifikacija za definiciju MS kod odraslih prema SZO, potom široko prihvaćena *National Health Education Program, Adult Treatment Panel III report* (NCEP-ATP III) i *International Diabetes Federation* (IDF) klasifikacija koja je zapravo modifikovana ATP III sa strožijim kriterijumima. Kriterijumi SZO klasifikacije ističu insulinsku rezistenciju kao osnovu patogeneze MS (15). ATP III ističe kliničke kriterijume za dijagnozu MS, dok IDF u pokušaju da formira što univerzalniju definiciju MS, koristi iste kliničke kriterijume kao i ATP III samo su granične vrednosti rigoroznije (6,16). San Antonio studija je pokazala da je ATP III klasifikacija superiornija od SZO klasifikacije u predikciji mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (17). U istoj populaciji je dokazano da je ATP III klasifikacija bolja u predikciji dijabetesa (18). Najčešće se koristi ATP III klasifikacija koja definiše da osoba ima MS ako poseduje tri od pet faktora rizika kao što su povećan obim struka, hiperglikemija, hipertenzija, hipertrigliceridemija i niske vrednosti lipoproteina velike gustine (HDL-C, *high density lipoprotein-cholesterol*). Alberti i saradnici su publikovali rad u kome je dijagnoza MS harmonizovana, odnosno prilagođena etničkim grupama i podneblju. Uslovi za kliničku dijagnozu ostali su isti samo što su vrednosti obima struka prilagođene etničkim grupama i podnebljima u zavisnosti od njihove konstitucije (19).

2.2. Metabolički sindrom- epidemiologija

Usled varijacije kriterijuma za MS tokom prethodnih 25 godina, varirali su i epidemiološki podaci. Tako u Sjedinjenim Američkim Državama prevalenca MS kod odraslih je procenjena na oko 23% prema podacima iz 2010. godine od strane radne grupe za Nacionalno zdravlje i ishranu - *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (20). Slični podaci su dobijeni iz Grčke epidemiološke studije gde je utvrđeno da je prevalenca MS u Grčkoj 23,6% u opštoj populaciji, dok je prevalenca gojaznosti 57,7% (21,22). Epidemiološke podatke za prevalencu MS u Srbiji nemamo, ali ako se oslonimo na Grčku studiju uz činjenicu da pripadamo Mediteranskom basenu možemo iz datih podataka izvući paralele da je slična prevalenca MS i u Srbiji. Ukoliko se oslonimo na ove podatke, grubo rečeno, četvrtina populacije razvijenih industrijskih zemalja ima MS. Imajući u vidu posledice, neophodno je što ranije identifikovati i lečiti pojedinačne faktore rizika.

2.3. Metabolički sindrom- posledice

Kako je u osnovi MS gojaznost, posledice koje se javljaju u gojaznosti direktno su u vezi sa onima koje se sreću kod pacijenata sa MS. Kako su ove posledice već nabrojane u poglavlju 1.5. ovde će biti pojašnjena patogeneza poremećene glikoregulacije, insulinske rezistencije, dislipoproteinemije kao osnove u razvoju kardiovaskularnih bolesti, ateroskleroze, masne jetre, depresije, infertiliteta i karcinoma.

Prvobitno nazvan „sindrom insulinske rezistencije“ sugerise da su IR i kompenzatorna hiperinsulinemija osnovni etiološki uzroci u razvoju MS. IR može biti definisana u širem obimu kao smanjena osetljivost perifernih tkiva na insulin, kada je neophodan mnogo veći nivo insulina da bi održao normoglikemiju u krvi (8). Stanja u kojima se ona razvija uz kompenzatorni hiperinsulinizam su gojaznost, visok unos prostih ugljenih hidrata i dugotrajna egzogena prekomerna insulinizacija kod dijabetičara. Gojaznost, pre svega visceralno masno tkivo, dovodi do smanjenja insulinske senzitivnosti. Kako masno tkivo uklanja samo malu frakciju glukoze iz krvi, pretpostavlja se da takvo stanje dovodi do porasta glikemije, posledičnog hiperinsulinizma i *down*-regulacije insulinskih receptora što se odražava i na druga ciljna tkiva pored masnog, kao

što su mišićno tkivo i jetra, dovodeći do smanjenog insulin-stimulisanog preuzimanja glukoze (23). Tačan uticaj masnog tkiva na insulinu senzitivnost i dalje je nerazjašnjen. U gojaznosti adipociti visceralnog masnog tkiva oslobađaju proinflamatorne citokine kao što su tumorski faktor nekroze (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8), potom hormone leptin i rezistin koji inhibiraju efekte insulina. Istovremeno se oslobađa adiponektin koji pojačava vezivanje i efekte insulina preko insulinskih receptora kako lokalno tako i sistemski (24). Količina masnih depozita u adipocitima kao i komponente insulinskog signalnog puta, regulišu produkciju i sekreciju adipokina. Proinflamatorni citokini deluju na postreceptorski signalni put insulina u ciljnim tkivima, promovišući razvoj insulinske rezistencije. Oslobađanje slobodnih masnih kiselina (SMK) iz adipocita kao i proinflamatornih citokina iz makrofaga i limfocita visceralnog masnog tkiva dovodi do smanjenja insulinske senzitivnosti, razvoja IR, MS i posledične pojave masne jetre (25). U MS hiperinsulinizam dovodi do retencije natrijuma na nivou renalnih tubula, doprinoseći razvoju hipertenzije. Proinflamatorni citokini sekretovani od strane hipertrofiranih adipocita i makrofaga pokreću lokalni i sistemski inflamatorni odgovor, indukujući vazokonstrikciju krvnih sudova doprinoseći pogoršavanju hipertenzije. Hronična inflamacija je često udružena sa MS i glavni inflamatorni medijatori su citokini i SMK. Proinflamatorni citokini, C-reaktivni protein (CRP), TNF- α i IL-6 dalje promovišu IR i lipolizu triglicerida masnog tkiva povećavajući koncentraciju SMK u krvi i njihovo kompenzatorno preuzimanje od strane jetre i hiperprodukciju lipoproteina veoma male gustine (*very low density lipoproteins*, VLDL). Povišena VLDL produkcija na nivou jetre dovodi do hipertrigliceridemije i posledičnog smanjenja HDL-holesterola, što indukuje razvoj ne-alkoholne masne bolesti jetre. Kod pacijenata sa MS pronađen je i povišen nivo inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) (26). Citokini i SMK povećavaju produkciju fibrinogena i PAI-1 od strane jetre koja zajedno sa hiperprodukcijom PAI-1 od strane masnog tkiva dovodi do indukcije protrombotičnog stanja. Samim tim tromboza aterosklerotski izmenjenih krvnih sudova je izvesnija kod osoba sa MS. Proinflamatorni citokini uzrokuju pojavu hronične inflamacije niskog stepena koja na nivou centralnog nervnog sistema dovodi do depresije (27). Hipogonadotropni hipogonadizam je još jedna posledica MS koja je uslovljena hiperinsulinizmom i proinflamatornim citokinima koji deluju negativno na hipotalamus-hipofiza-gonade osovinu, smanjujući nivo polnih hormona i posledično vode u infertilitet.

Hiperinsulinizam se smatra odgovornim za aktivaciju mitogenih puteva umesto metaboličkih na nivou ćelije indukujući na taj način tumorogenezu, što u stanju hronične inflamacije niskog stepena stvara preduslov za razvoj karcinoma (8).

3. Nealkoholna masna bolest jetre

3.1 Definicija nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD)

Masna jetra predstavlja kliničko-patološki entitet prepoznat kao jedan od uzročnika hroničnih bolesti jetre. Njena incidenca raste kako u svetu tako i kod nas. Ovaj pojam je opisan još 1986. godine u radu Schafera i saradnika kao „patološka slika koja odgovara alkoholnim promenama jetre i javlja se kod pacijenata koji ne konzumiraju alkohol“ (28). Veliki broj termina je korišćen da bi se definisalo ovo stanje: ne-alkoholna *Laennec*-ova bolest, dijabetični hepatitis i ne-alkoholni steatohepatitis (NASH). Danas se preferira termin ne-alkoholna masna bolest jetre (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), jer se odnosi na širok raspon jetrinih promena počevši od masne jetre, preko NASH, uznapredovale fibroze, ciroze i/ili hepatocelularnog karcinoma (29).

3.2. NAFLD- Epidemiologija

Pravu prevalencu masne jetre zbog nedostatka kliničkih simptoma i znakova teško je utvrditi. Smatra se da oko 20-30% populacije u razvijenim zemljama ima masnu jetru (30). Najčešće se manifestuje porastom jetrinih enzima kod gojaznih osoba. U kohortnoj studiji „*Dallas Heart Study*“ gde je korišćena MR spektroskopija utvrđeno je da jedno od troje Amerikanaca ima masnu jetru, pri čemu najveći broj njih ima normalne nivoe transaminaza (31). Bolest se javlja u svim starosnim grupama, a poslednjih godina dokumentuje se sve veći broj gojazne dece sa masnom jetrom (32). Prevalenca NAFLD-a kod dece nije poznata, ali neke studije su pokazale da incidenca varira od 2.6-9.6% i taj broj se povećava kod gojazne dece od 38-53% (31). Generalno uzevši, prevalenca masne jetre raste sa godinama pa se zapaža pik između 40 i 49 godina, podjednako u oba pola i raste sa porastom obima struka. Mortalitet pacijenata koji imaju masnu jetru je veći u

odnosu na populaciju. Obzirom da je u pitanju reverzibilno stanje, akcentat je na prevenciji. Pacijenti sa steatozom imaju dobru prognozu, od kojih će 1,5% razviti cirozu, a 1% njih umire u toku dve decenije zbog dalje progresije bolesti jetre (33). Poznati faktori rizika za razvoj masne jetre su gojaznost (naročito abdominalna), potom dijabetes melitus i hiperlipidemija. Značaj abdominalne gojaznosti je utoliko veći, jer pacijenti mogu da imaju normalan indeks telesne mase ako im je obim struka povišen, ali isti imaju veću verovatnoću da imaju masnu jetru (34).

3.3. NAFLD - Etiopatogeneza

Na osnovu etiologije razlikujemo primarnu i sekundarnu masnu bolest jetre. Primarna je u vezi sa insulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom. Sekundarno, masna jetra se javlja kao posledica neumerenog unosa alkohola, totalne parenteralne ishrane, naglog gubitka težine, hirurških intervencija, lekova (amjodaron, tamoksifen, kortikosteriodi), virusnih infekcija (HBV, HCV, HIV), metaboličkih poremećaja (hipobetalipoproteinemija, hipopituitarizam, hipotireoidizam), autoimunih bolesti kao i profesionalno izlaganje nekim organskim rastvaračima (35). Obim struka predstavlja nezavisan faktor rizika i povezan je sa progresijom bolesti a uloga visceralnog masnog tkiva je krucijalna za etiopatogenezu masne jetre, jer je glavni izvor SMK koje dovode do steatoze jetre (36). IR i hiperinsulinemija se dovode u vezu sa masnom jetrom, čak i u mršavih osoba sa normalnim nivoom šećera u krvi (37). Pomenuto je da je abdominalna gojaznost nezavistan faktor rizika za razvoj MS, što ukazuje da masna jetra i MS imaju zajedničke patofiziološke mehanizme sa akcentom na insulinsku rezistenciju. U stanju hiperinsulinemije, dolazi do akumulacije lipida u jetri kao posledice disbalansa između dostave, sinteze, razgradnje i eliminacije triglicerida. Potencijalni izvori lipida, koji doprinose nastanku masne jetre, su cirkulišuće SMK iz masnog tkiva (60%), masne kiseline nastale de novo lipogenezom (DNL) u jetri (25%), ili dolaze u jetru preko hilomikrona iz hrane (15%). Cirkulišuće SMK učestvuju u najvećoj meri u sintezi jetrih triglicerida, IR smanjuje inhibitorne efekte insulina na lipolizu, povećavajući na taj način njihovu koncentraciju u krvi, istovremeno stimulišući DNL u jetri (38). Model patogeneze masne jetre predstavljen je u vidu „teorije o dva udarca“ (39). Prvi udarac je akumulacija

lipida u hepatocitima uz IR koja je ključni faktor za pojavu steatoze u jetri. Drugi udarac dovodi do daljeg oštećenja hepatocita, inflamacije i posledične fibroze, uzrokovane oksidativnim stresom, lipidnom peroksidacijom, proinflamatornim citokinima i mitohondrijalnom disfunkcijom. Na životinjskim modelima je uočeno da akumulacija triglicerida ima hepato-protektivnu ulogu pre nego hepato-toksičnu, jer ona suštinski smanjuje nivo SMK u krvi kao i njihove prooksidativne efekte na krvnim sudovima (40). Disbalans u prooksidativno/antioksidativnoj ravnoteži rezultira oksidativnim stresom, „drugim udarcem“, a posledica je lipidna peroksidacija, ćelijska degeneracija, nekroza i apoptoza uz ekspresiju proinflamatornih citokina i aktivaciju stelatnih ćelija sa fibrogenozom. Klinička slika masne jetre varira od asimptomatskih do blagih simptoma u vidu nelagodnosti i bolova u predelu desnog rebarnog luka. Sa napredovanjem fibroznih promena tegobe postaju intenzivnije. Dijagnoza masne jetre najčešće se postavlja ultrasonografijom, a definitivna potvrda dijagnoze je biopsija jetre sa patohistološkom verifikacijom, što predstavlja zlatni standard.

4. Gojaznost, metabolički sindrom i NAFLD

Na osnovu svega prethodno navedenog, patološki aspekt gojaznosti ogleda se hiperinsulinizmom i hroničnom inflamacijom niskog stepena, uzrokovana adipokinima i citokinima oslobođenim iz masnog abdominalnog tkiva. Navedeni medijatori su ključni i doprinose razvoju metaboličkih poremećaja, nastanku i progresiji masne jetre u steatohepatitis. Hipertrofični adipociti oslobađaju SMK koje u datom miljeu indukuju oslobađanje citokina iz imunih ćelija i adipocita pre svega TNF- α , IL-6, IL-8, kao i adipokine, adiponektin i leptin. Navedeni citokini, a pre svega TNF- α smatraju se odgovornim za razvoj IR, MS i masne jetre. Podaci su potvrđeni u studiji gde je gubitak telesne težine kod žena ispraćen i padom vrednosti TNF- α , IL-6 i leptina sa porastom vrednosti adiponektina (41). Od navedenih markera IL-6 se smatra važnim proinflamatornim markerom u gojaznosti, što je i potvrđeno u studiji kod dece i adolescenata, u kojima je došlo do smanjenja ovoga markera prilikom povećanja fizičke aktivnosti i adekvatne ishrane (42). Studije su potvrdile prisustvo povišenog CRP kod gojaznih osoba (26). Istraživanja su pokazala da TNF- α i IL-6 povećavaju produkciju

CRP iz jetre kod gojaznih osoba (43). Citokini sintetisani u masnom tkivu, portalnim krvotokom dolaze do jetre i dalje pokreću inflamatornu kaskadu koja dodatno produkuje citokine. Prethodno navedeni mehanizam produbljuje IR dovodeći do razvoja komponenti MS. Na nivou jetre od početnih kompenzatornih masnih promena i patološke slike masne jetre usled inflamacije razvija se fibroza i patološka slika steato-hepatitisa.

5. Statističko modelovanje

5.1 Definicija

Statističko modelovanje predstavlja formalizaciju povezanosti ispitivanih varijabli u formi matematičkih formula. Praktično, statistički model opisuje kako su povezani jedna ili više varijabli sa jednom ili više varijabli. Model je statistički zbog toga što varijable u istraživanju nisu deterministički već stohastički povezane (44).

5.2 Statističko modelovanje funkcije jetre i metaboličkog sindroma

Da bi se ispitao uticaj metaboličkog sindroma na biohemijske parametre oboljenja jetre, od velikog je značaja adekvatan izbor ispitanika u istraživanju. Naime, gojaznost, bilo da se radi o povećanom obimu struka ili indeksa telesne mase, predstavlja pridruženi faktor za uticaj metaboličkog sindroma na funkciju jetre, pa bi metodologija istraživanja morala biti precizno definisana u smislu da budu svi gojazni, čime bi se cela studija kontrolisala za gojaznost. Takođe, enzimi jetre mogu biti analizirani u izvornom obliku i u vidu kategorija. Na isti način, u novijim istraživanjima pominje se i skor metaboličkog sindroma koji takođe može biti kontinuirano obeležje posmatranja, a ne kako je do sada najviše rađeno, kategorijalno, binarno. Iz tog razloga modelovanje odnosa može ići kroz regresione modele koji uzimaju kao zavisnu numeričko ili kategorijalno obeležje posmatranja. Pošto navedeni modeli dozvoljavaju više nezavisnih obeležja posmatranja, ove modele možemo koristiti i kao predikcione i kao diskriminacione za nastanak poremećaja biohemijskih parametara jetre. Strukturno modelovanje može se koristiti u ovakvim situacijama da se latentnim (neizmerenim) obeležjima posmatranja ispituje odnos funkcije jetre i metaboličkog sindroma (45).

2. CILJEVI RADA

U ovoj studiji imali smo tri cilja:

1. Ispitati da li postoji povezanost metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara oboljenja jetre kod mladih, gojaznih osoba.
2. Proceniti efikasnost i upotrebljivost kontinuiranog skora metaboličkog sindroma u proceni funkcije jetre u praktičnom i naučno-istraživačkom radu.
3. Izabrati optimalni metod statističkog modelovanja povezanosti / kauzalnosti funkcije jetre i metaboličkog sindroma.

3. METOD RADA

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Studija je sprovedena na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 1.03.2005. godine do 1.05.2015. godine.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

Ispitanici, odnosno jedinice posmatranja su pacijenti koji su se zbog prekomerne težine lečili na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma. Studija je obuhvatila 158 predgojaznih i gojaznih, adultnih pacijenata.

Kriterijumi za uključenje u studiju:

- Starost između 18 i 30 godina
- Centralna gojaznost
- Obim struka veći od 80 cm za žene i 94 za muškarce

Kriterijumi za isključenje iz studije:

- Diabetes mellitus
- Alkoholizam (više od 20g dnevno za muškarce i 10g dnevno za žene)
- Nagli gubitak telesne težine
- Parenteralna ishrana
- Retki metabolički poremećaji (M.Wilson, hemohromatoza)
- Steatoza uzrokovana lekovima
- Virusni hepatitis

- Autoimune bolesti jetre
- Sindrom policističnih jajnika
- Hipopituitarizam i hipotiroidizam
- Kortikosteroidna terapija
- Opstrukcija bilijarnih puteva

Deo studije koji se odnosio na validaciju kontinuiranog skora za metabolički sindrom, siMS skora, obuhvatio je 528 ispitanika. Jedini kriterijum za uključnje bio je kompletnost podataka za izračunavanje siMS skora i za metabolički sindrom a to su:

- Starost
- Pol
- Porodična anamneza o kardio/cerebro vaskularnom događaju
- Glikemija našte (Gly)
- Telesna visina
- Telesna težina
- Obim struka
- Trigliceridi (Tg)
- HDL holesterol
- Sistolni i dijastolni krvni pritisak

Baza podataka za ovaj deo studije je javno dostupna i nalazi se na sajtu časopisa PlosOne, gde se nalazi i rad pod nazivom „*siMS score: Simple Method for Quantifying Metabolic Syndrome*“ (46). Autori baze su potpisali dokument kojim garantuju da će sve podatke koje su dobili od ovih pacijenata koristiti u skladu sa etičkim standardima i da će identitet ispitanika biti u potpunosti sakriven. Dozvola za publikaciju ove baze podataka (bez podataka koji identifikuju pacijenta) je u saglasnosti sa dopisom Poverenika za informacije od javnog značaja i zaštitu podataka o ličnosti (odluka broj 011-00-01340/2015-05).

Publikovani rad zajedno sa bazom podataka nalazi se na URL adresi:

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0146143>

u poglavlju „*Supporting Information*“. Uz bazu podataka nalazi se i Excel kalkulator skora, kao i Android aplikacija za kalkulaciju skora.

3.3. Klinička metodologija

Svim pacijentima je po dolasku u ambulantu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma uzeta detaljna anamneza, a zatim urađen fizikalni pregled. Anamnestički podaci o ishrani i načinu života detaljno su uzeti, kao i porodična anamneza o metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima. Fizikalni pregled je započinjao antropometrijskim merenjima. Obim struka meren je neelastičnom trakom u srednjoj tački između vrha ilijačne kosti i donje ivice rebara, u horizontalnoj ravni i pri kraju ekspirijuma. Svi pacijenti su za ovo merenje bili u stojećem položaju. Obim kuka meren je u nivou velikog trohantera u stojećem položaju neelastičnom trakom. Telesna visina merena je u stojećem položaju uz pomoć štapnog metra sa kliznom daščicom. Telesna težina merena je vagom za telesnu težinu.

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

Nakon ovih merenja pacijentima je meren arterijski krvni pritisak. Krvni pritisak je meren u sedećoj poziciji, živinim manometrom sa manžetnom na levoj ruci. Srednji krvni pritisak (*Mean Arterial Pressure*, MAP) izračunat je kao

$$\text{MAP} = \text{Dijastolni KP} + (\text{Sistolni KP} - \text{Dijastolni KP}) / 3$$

Pacijentima je objašnjeno da dan pre dolaska u ambulantu ne jedu ništa posle 20h i da ne doručuju pre dolaska na pregled. U ambulanti im je uzeta krv iz vene za dalje analize.

Laboratorijske analize uključuju sledeće:

1. lipidni profil:
 - holesterol,
 - lipoprotein velike gustine (*high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C),
 - lipoprotein male gustine (*low-density lipoprotein-cholesterol*, LDL-C),
 - trigliceridi (*triglyceride*, Tg),
2. parametri inflamacije:
 - leukociti
 - C reaktivni protein
3. protrombogeni faktori:
 - fibrinogen
 - trombociti
4. funkcionalni testovi jetre:
 - bilirubin,
 - aspartat aminotransferaza (AST),
 - alanin aminotransferaza (ALT),
 - alkalna fosfataza (ALP),
 - gama-glutamil transpeptidaza (GGT),
 - albumin,
 - ukupni proteini,
 - insulin faktor rasta (IFG-1);
5. parametri glikoregulacije:
 - glukoza u 0 i 120 minutu,
 - insulin u 0 i 120 minutu
 - glikolizirani hemoglobin (HbA1c).

Insulinska rezistencija je izračunata na osnovu HOMA IR (*Homeostatic Model Assessment index*), koji se izračunava po formuli

$HOMA\ IR = (\text{Glikemija našte} \times \text{Insulin našte}) / 22.5$ (47).

Na osnovu dobijenih rezultata laboratorijskih analiza računat je *AST to ALT ratio* (AAR), kao količnik aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze. Vrednosti odnosa iznad 1 govore u prilog fibroze jetre.

Odnos aspartat aminotransferaze i trombocita (APRI, *aminotransferase to platelet ratio index*) računat je po formuli:

$$\text{APRI} = (\text{AST} / \text{gornja granica normalnih vrednosti} \times 100) / \text{broj trombocita}$$

Vrednosti APRI veće od 0.98 govore u prilog fibroze jetre.

Indeks masne jetre (FLI, *Fatty Liver Index*) predstavlja način da se dijagnostikuje moguće prisustvo masne jetre putem skora koji koristi biohemijske parametre i antropometriju (trigliceridi, GGT, ITM i obim struka).

Formula Indeksa masne jetre glasi:

$$\text{FLI} = \left(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{Tg}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{Struk} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{Tg}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{Struk} - 15.745} \right) \cdot 100$$

FLI manji od 30 smatra se kao vrednost indeksa koja ukazuje da pacijent verovatno nema steatozu, dok vrednosti 60 i više veoma verovatno govore u prilog steatoze koja će biti detektovana i ultrazvučno (48).

Na osnovu dobijenih parametara pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti sa i bez metaboličkog sindroma. Kao kriterijum za ulazak u grupu pacijenata sa metaboličkim sindromom uzeta je najnovija klasifikacija metaboličkog sindroma iz 2009. godine (19). Kriterijumi za navedenu klasifikaciju prikazani su u sledećoj tabeli:

Tabela 3. Komponente metaboličkog sindroma

Komponente MS	
<i>Obim struka</i>	≥80 cm za žene ≥94 cm za muškarce
<i>Krvni pritisak</i>	Sistolni ≥130 mmHg Dijastolni ≥85 mmHg ili lečen prethodno povišen pritisak
<i>Trigliceridi</i>	≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dL) ili specifični tretman za lečenje povišenih triglicerida
<i>HDL-C</i>	<1.03 mmol/L (<40 mg/dL) za muškarce i <1.29 mmol/L (<50 mg/dL) za žene ili specifični tretman za lečenje niskog HDL-C
<i>Glikemija našte</i>	5.6 mmol/L (100mg/dL) ili dijagnostifikovan DM tip 2.

Za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebno je da su pozitivna tri od pet navedenih kriterijuma.

Na osnovu navedenih kriterijuma pacijenti su podeljeni u dve grupe koje čine 76 pacijenata sa metaboličkim sindromom i 82 pacijenata koji su gojazni (centralna gojaznost), ali nemaju metabolički sindrom (imaju povišen obim struka i eventualno još jedan od ostala četiri faktora koji čine metabolički sindrom).

Metodologija vezana za validaciju skora je vrlo slična, samo što su podaci koji su ključni za analizu svedeni na gore pomenute.

Kontinuirani metabolički sindrom skorovi računati su na nekoliko načina. Najviše korišćeni skorovi su računati na osnovu standardnih reziduala i na osnovu analize glavnih komponenti (PCA, *Principal Components Analysis*).

Skorovi dobijeni na osnovu standardizovanih reziduala izračunati su tako što je u regresioni model svaki od parametara metaboličkog sindroma regresiran za starost i pol i standardizovani reziduali su korišćeni kao komponente za izračunavanje skora. Suma standardizovanih reziduala predstavlja kontinuirani metabolički sindrom skor. Treba napomenuti da je „z skor“ za HDL pomnožen sa -1 i kao takav je ušao u kalkulaciju. Razlog za ovu korekciju leži u činjenici što je smer uticaja HDL-a u metaboličkom

sindromu suprotan u odnosu na ostale komponente (manja vrednost je bolja, dok veća favorizuje prisustvo metaboličkog sindroma). Suma z skorova izračunata je posebno sa glikemijom, a posebno sa HOMA IR (regresiran za starost i pol) umesto glikemije.

Skorovi dobijeni iz PCA analize su takođe računati na nekoliko načina. Prvi je računat tako što su sumirani faktori dobijeni PCA analizom, a zatim ponderisani za objašnjeni varijabilitet. Umesto glukoze korišćena je HOMA isto kao i za izračunavanje gore navedenih skorova. Posebno je računat i PCA skor dobijen kao prva komponenta (faktor) PCA analize.

Nakon toga, z skorovi i skorovi dobijeni PCA analizom su posebno izračunati za tri starosne kategorije (<18, 18-30 i 31+ godina). Kao takvi su korišćeni u daljim analizama.

Da bi dobili najadekvatniji kontinuirani skor, po našem mišljenju, kreiran je novi siMS skor i siMS risk skor, kao jednostavan skor za kliničku upotrebu, a istovremeno dovoljno tačan.

Formula siMS skora je:

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

Kada se referentne vrednosti zamene u formuli dobija se sledeće:

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

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

Formula siMS rizik skora predstavlja proširenje siMS skora i glasi:

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

Starost i pozitivna porodična anamneza dodate su u siMS skor čime on postaje siMS risk skor. Starost za muškarce od 45, a za žene 50 godina predstavlja godine starosti

u kojima kreće naglo povećanje incidence kardio/cerebrovaskularnog rizika. Kod žena, starost od 50 godina se smatra životnom dobi gde rizik od kardio/cerebrovaskularnog događaja između muškaraca i žena postaje sličan (49). U formuli, koeficijent 1,2 (20% veći rizik) je izabran kao prosečan rizik za događaj kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom za kardio/cerebrovaskularni događaj (50).

3.4. Statistička metodologija

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih, korišćeni su:

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

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.

Od testova razlike korišćeni su parametarski i neparametarski testovi.

Parametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su t test i analiza varijanse ponovljenih merenja.

Neparametarski testovi korišćeni u ovoj studiji su Mann-Whitney U test i Hi-kvadrat test.

Za analizu povezanosti korišćena je korelaciona i regresiona analiza. Korelaciona analiza korišćena u ovoj studiji je, ili Pirsonova (linearna), ili Spirmanova (rangovna). Od regresionih analiza korišćena je linearna regresiona analiza.

Površina ispod krive (*Receiver Operating Characteristics*, ROC) korišćena je za procenu diskriminacione moći kontinuiranih skorova.

Sve p vrednosti manje od 0.05 su smatrane statistički značajnim.

Svi podaci su obrađeni u softverskom paketu SPSS 20.0 (IBM korporacija).

4. REZULTATI

Studija je obuhvatila 158 pacijenata od kojih su 76 (48.1%) bili gojazni uz prisustvo metaboličkog sindroma, dok su 82 pacijenta (51.9%) bila gojazna, ali bez metaboličkog sindroma.

Prosečna starost svih pacijenata iznosi $24,4 \pm 3,4$ godina. Od ukupnog broja pacijenata, 58 (36,7%) su muškog pola, dok je 100 pacijenata (63,3%) ženskog pola.

Pol

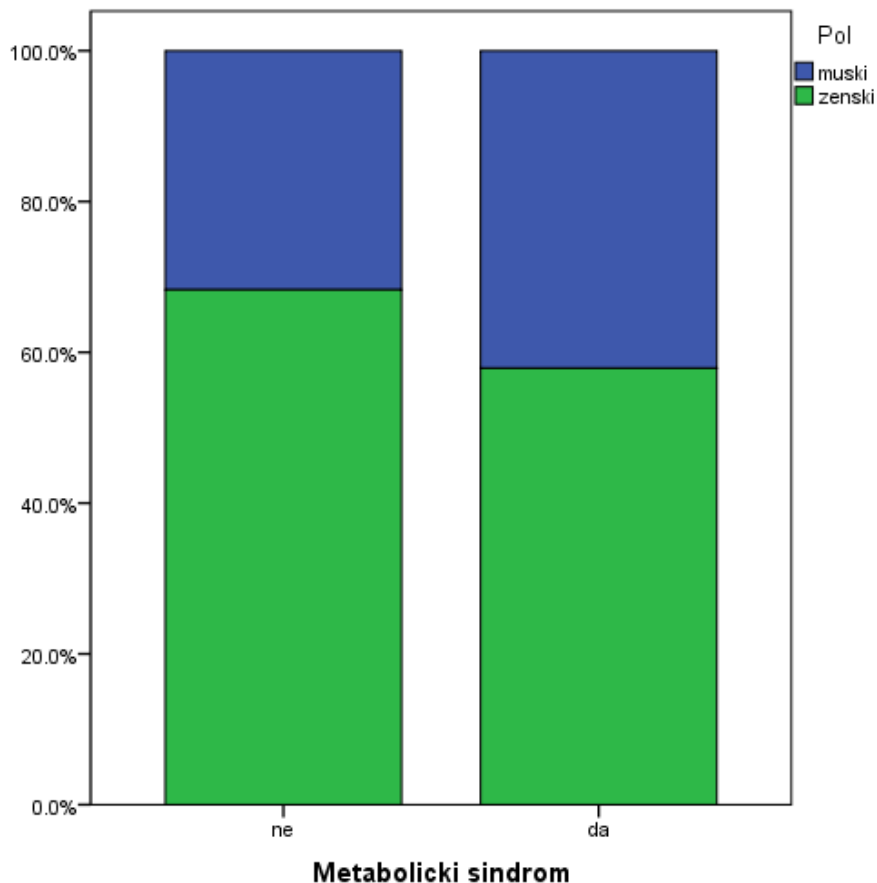
Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol prikazana je u tabeli 4.

Tabela 4. Distribucija pacijenata prema ispitivanim grupama u odnosu na pol

			Pol		Ukupno
			muški	ženski	
Metabolički sindrom	ne	N	26	56	82
		%	31,7%	68,3%	100,0%
	da	N	32	44	76
		%	42,1%	57,9%	100,0%
Ukupno		N	58	100	158
		%	36,7%	63,3%	100,0%

Iz tabele se vidi da je polna distribucija po grupama slična, sa nešto većim procentom žena koje imaju metabolički sindrom. Ipak, analizirajući ove podatke Hi-kvadrat testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po polu ($X^2=1,835$; $p=0.175$).

Distribucija pacijenata prikazana je i grafički (Grafikon 1).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata po polu u odnosu na grupe

Starost

Deskriptivna statistika varijable starosti po grupama prikazana je u tabeli 5.

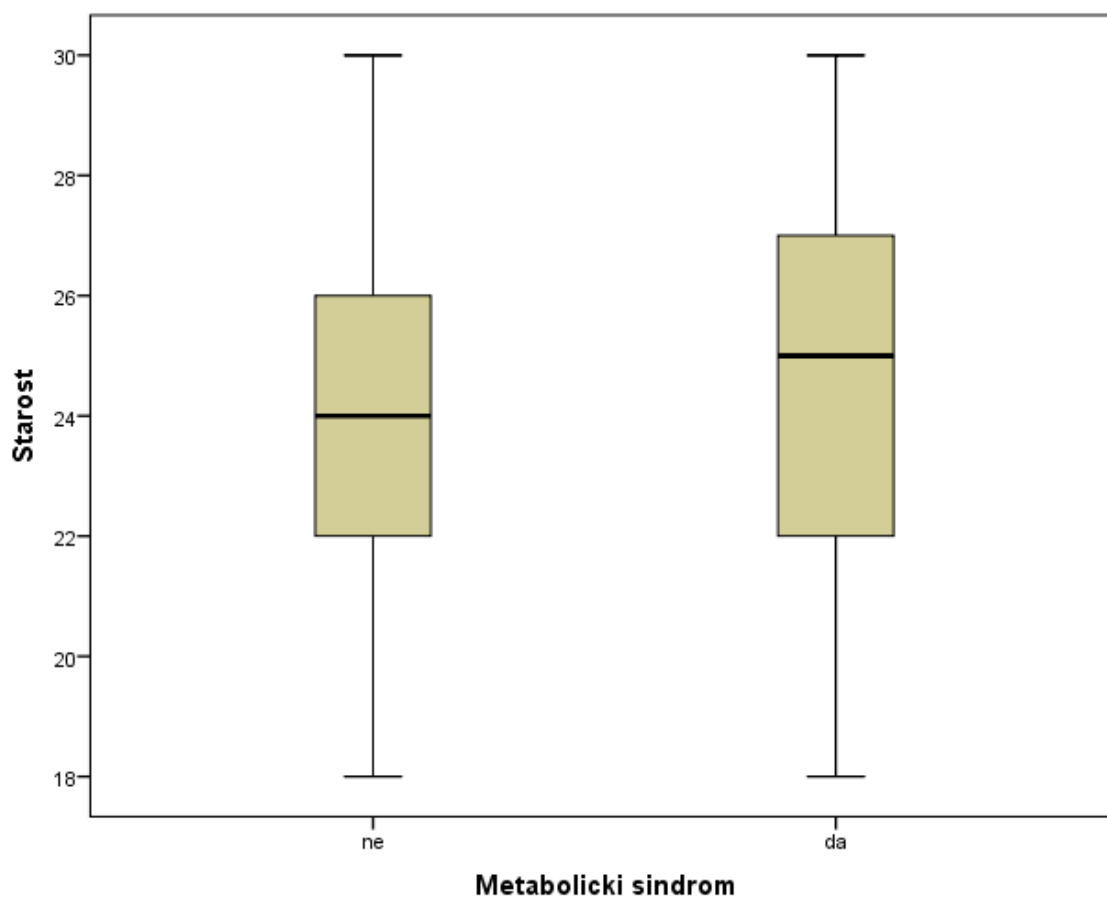
Tabela 5. Starost pacijenata po ispitivanim grupama

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	24,1	3,3	24	18	30
da	24,8	3,5	25	18	30
Ukupno	24,4	3,4	24	18	30

Uočava se da se radi o gotovo identičnim prosečnim vrednostima, varijabilitetu, medijanama i rasponu vrednosti. Iz tabele se vidi da je najmlađi pacijent imao 18 godina, dok je najstariji imao 30 godina što odgovara kriterijumima za uključenje u studiju.

Testirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po prosečnoj starosti ($t=1,294$; $p=0,197$).

Prosečna starost pacijenata prikazana je na grafikonu 2.



Grafikon 2. Starost pacijenata po grupama

Porodična anamneza o hroničnim nezaraznim bolestima

Svim pacijentima uzeta je detaljna anamneza o porodičnim nezaraznim bolestima i distribucija pacijenata u odnosu na navedeni parametar prikazana je u tabeli 6.

Tabela 6. Distribucija pacijenata prema pozitivnoj porodičnoj anamnezi o hroničnim bolestima

		Metabolički sindrom				Rezultati testiranja
		ne		da		
		N	%	N	%	
Diabetes mellitus	ne	43	55,1%	27	36,5%	$X^2=5,312$ $p=0,021$
	da	35	44,9%	47	63,5%	
Gojaznost	ne	20	25,6%	14	18,7%	$X^2=1,076$ $p=0,300$
	da	58	74,4%	61	81,3%	
Hiperlipidemija	ne	29	37,2%	20	26,7%	$X^2=1,941$ $p=0,164$
	da	49	62,8%	55	73,3%	
HTA	ne	17	21,8%	20	26,7%	$X^2=0,495$ $p=0,482$
	da	61	78,2%	55	73,3%	
Angina pectoris	ne	41	52,6%	45	60,0%	$X^2=0,859$ $p=0,354$
	da	37	47,4%	30	40,0%	
Infarkt miokarda	ne	46	59,0%	47	62,7%	$X^2=0,219$ $p=0,640$
	da	32	41,0%	28	37,3%	
Moždani insult	ne	48	62,3%	53	70,7%	$X^2=1,182$ $p=0,277$
	da	29	37,7%	22	29,3%	
Periferna vaskularna bolest	ne	58	74,4%	56	74,7%	$X^2=0,002$ $p=0,965$
	da	20	25,6%	19	25,3%	
Naprasna srčana smrt	ne	62	79,5%	58	77,3%	$X^2=0,105$ $p=0,746$
	da	16	20,5%	17	22,7%	

*Hi kvadrat test je korišćen za sve analize iz prikazane tabele

Iz tabele se vidi da je jedino statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na dijabetes. Naime, pacijenti koji imaju metabolički sindrom imaju značajno češće dijabetes u porodici za razliku od pacijenata koji nemaju metabolički sindrom. Ostali parametri porodičnog opterećenja ne pokazuju značajnije razlike u distribuciji po grupama.

Telesna težina, telesna visina i indeks telesne mase

Pacijentima su po dolasku u ambulantu određivani osnovni antropometrijski parametri (telesna težina i visina) i na osnovu njih izračunavan indeks telesne mase (BMI). Deskriptivna statistika navedenih antropometrijskih parametara po grupama prikazana je u tabeli 7.

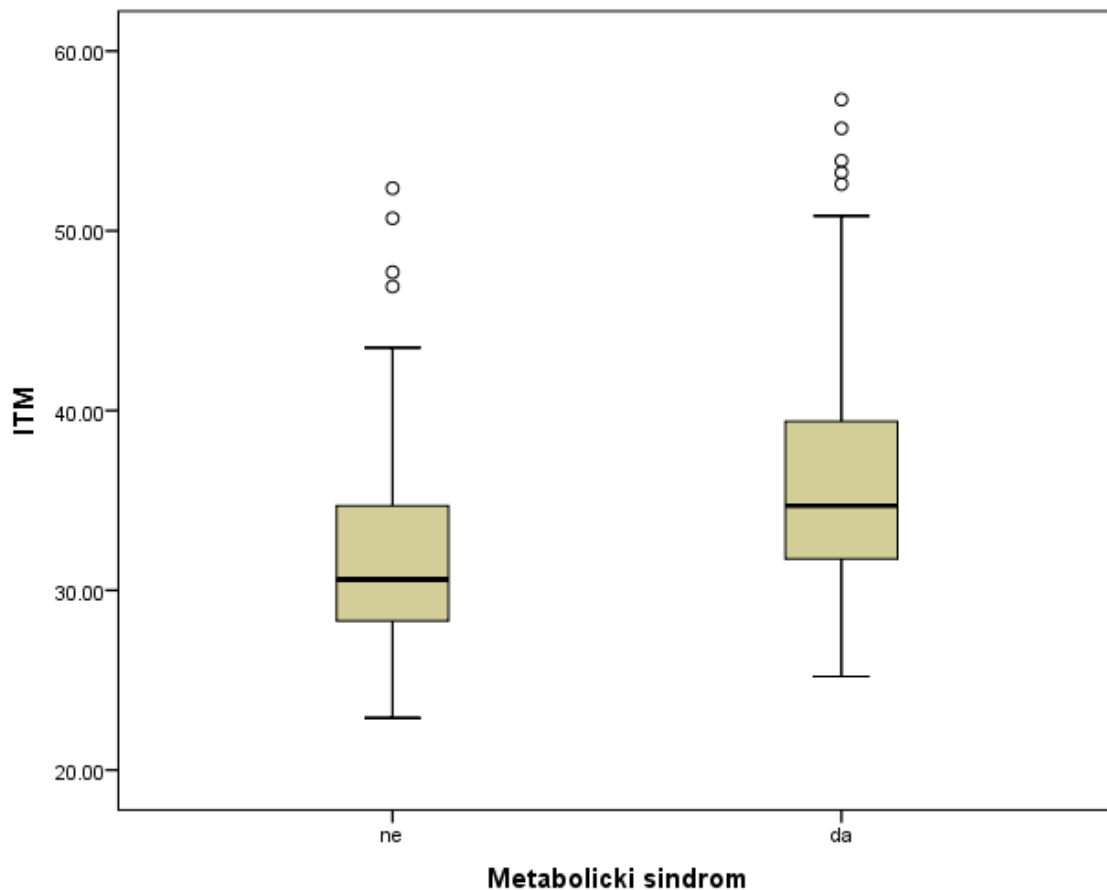
Tabela 7. Antropometrijski parametri po grupama

	Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
TT (kg)	ne	95,9	18,8	94,0	64,5	150,0
	da	109,4	22,8	107,0	71,0	181,5
	Ukupno	102,4	21,8	99,0	64,5	181,5
TV (cm)	Ne	172,8	9,6	172,7	152,0	198,0
	Da	173,5	11,0	172,0	153,0	200,0
	Ukupno	173,2	10,3	172,5	152,0	200,0
ITM (kg/m ²)	ne	32,2	6,0	30,6	22,9	52,4
	da	36,4	7,1	34,7	25,2	57,3
	Ukupno	34,2	6,9	32,5	22,9	57,3

Tabelarni prikaz ukazuje da su prosečne vrednosti antropometrijskih parametara veće u grupi gojaznih pacijenata sa metaboličkim sindromom u odnosu na pacijente koji su gojazni ali nemaju metabolički sindrom. Naime, pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju veću telesnu masu sa razlikom u indeksu telesne mase za u proseku 4 kg/m².

Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u telesnoj težini ($t=4,043$; $p<0.001$) i u indeksu telesne mase ($t=4,066$; $p<0.001$), ali nema statistički značajne razlike po prosečnoj telesnoj visini ($t=-0,386$; $p=0.700$).

Distribucija pacijenata po grupama prema indeksu telesne mase prikazana je i grafički (Grafikon 3).



Grafikon 3. Distribucija pacijenata po grupama u odnosu na indeks telesne mase

Obim struka, obim kuka i struk/kuk odnos

Analogno prethodnim antropometrijskim parametrima, pacijentima je meren obim struka i obim kuka i izračunat odnos struk/kuk.

Deskriptivna statistika obima struka i odnos struk/kuk po grupama prikazana je u tabeli 8.

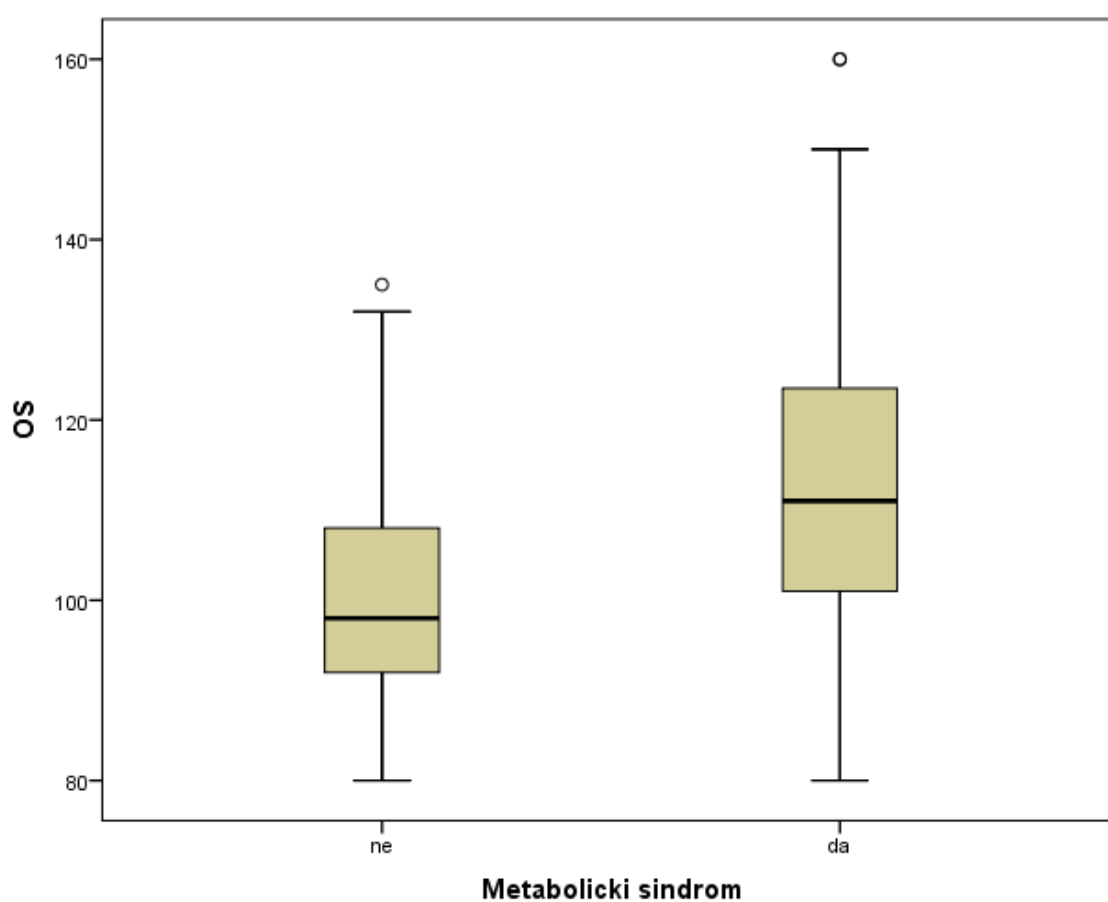
Tabela 8. Obim struka i odnos struk/kuk

	Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
Obim struka (cm)	ne	101,1	12,9	98	80	135
	da	112,8	17,9	111	80	160
	Ukupno	106,7	16,5	105	80	160
Odnos struk/kuk	ne	,86	,08	,86	.72	1.13
	da	,92	,10	,94	.56	1.08
	Ukupno	,89	,09	,90	.56	1.13

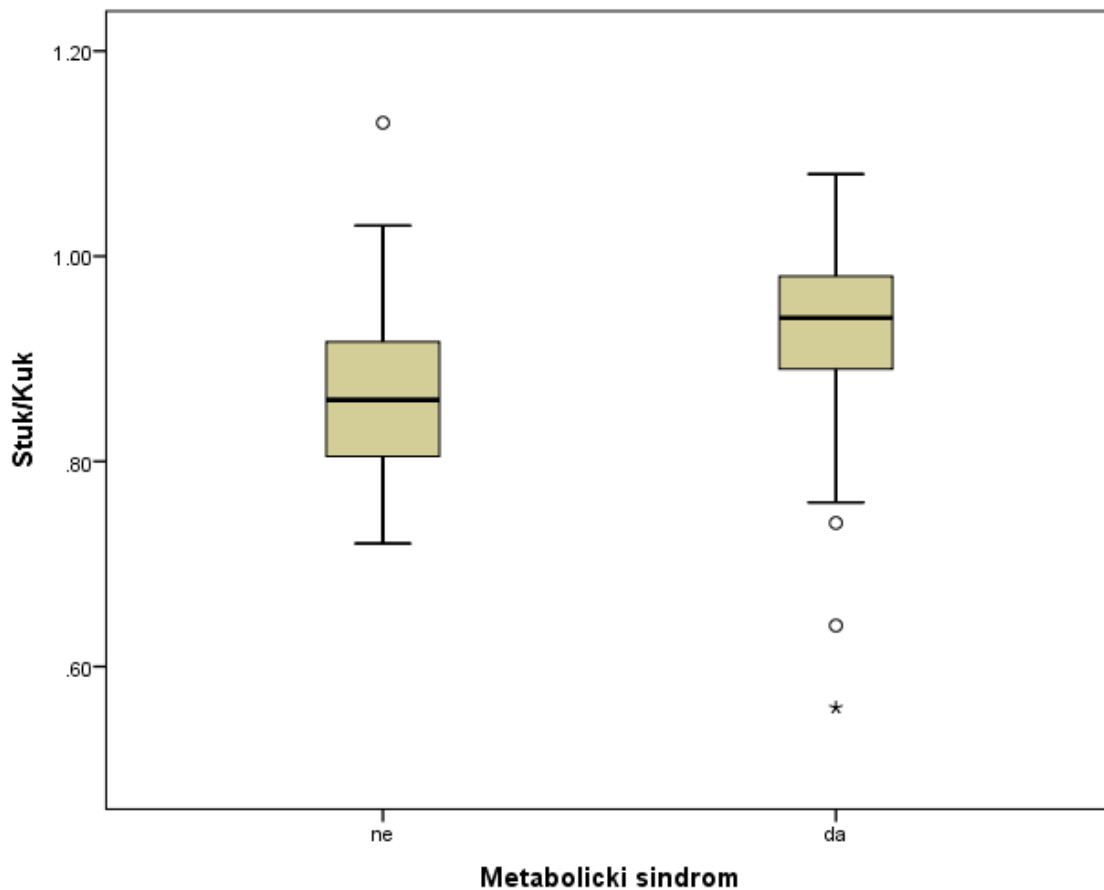
Evidentno je da je prosečna vrednost obima struka kao i prosečan odnos struk/kuk veći u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Osim toga, najmanja vrednost obima struka iznosi 80 što odgovara najmanjem obimu struka koji govori u prilog gojaznosti po kriterijumima metaboličkog sindroma.

Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ispitivanih grupa po obimu struka ($t=4.687$; $p<0.001$) i po odnosu struk/kuk ($t=4.102$; $p<0.001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikoni 4 i 5).



Grafikon 4. Obim struka u odnosu na grupe



Grafikon 5. Odnos struk/kuk u odnosu na ispitivane grupe

Arterijski krvni pritisak

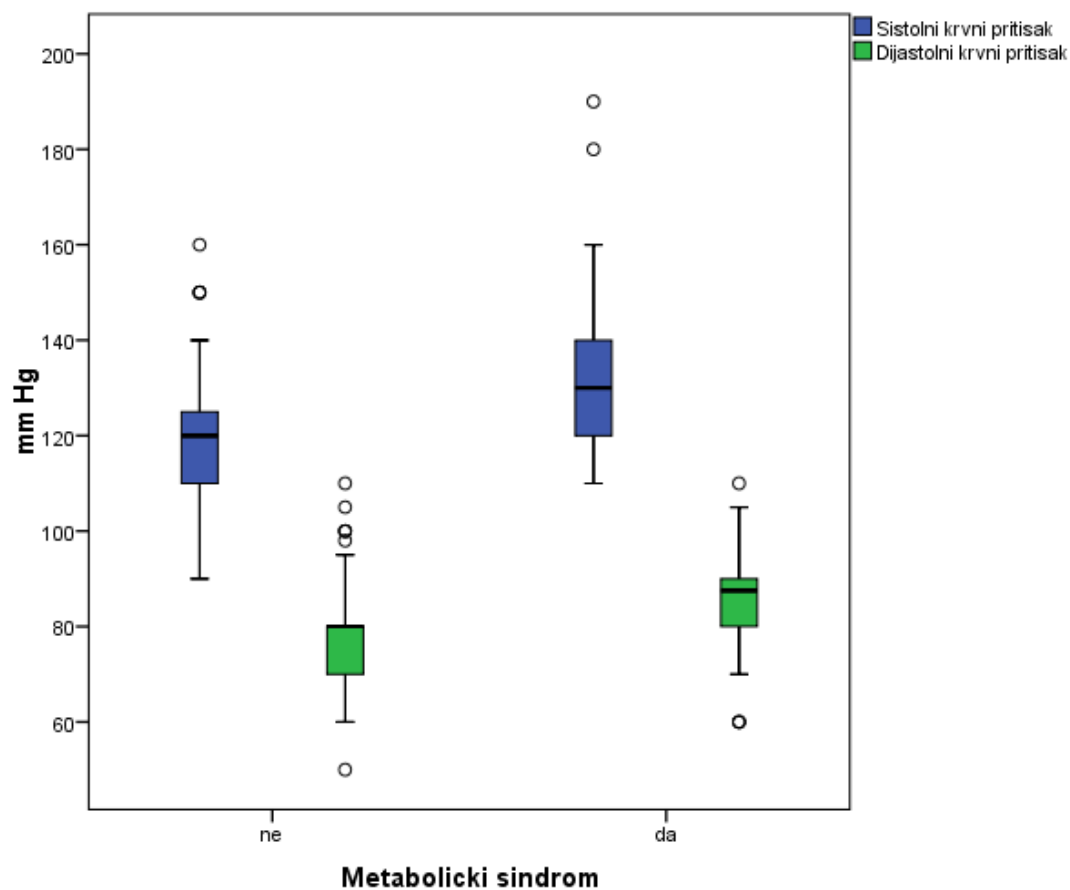
Nakon uzetih anamnestičkih podataka i merenja antropometrijskih parametara pacijentima je meren arterijski krvni pritisak. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra po grupama prikazana je u tabeli 9.

Tabela 9. Arterijski krvni pritisak (sistolni i dijastolni)

TA (mmHg)	Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
sistolni	ne	120,1	12,7	120	90	160
	da	132,8	14,7	130	110	190
	Ukupno	126,2	15,1	120	90	190
dijastolni	ne	78,5	10,4	80	50	110
	da	86,3	10,5	88	60	110
	Ukupno	82,3	11,1	80	50	110

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti sistolnog ($t=5,661$; $p<0,001$) i dijastolnog ($t=4,573$; $p<0,001$) krvnog pritiska značajno veće u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Prosečna razlika sistolnog krvnog pritiska iznosi 13 mmHg dok prosečna razlika dijastolnog iznosi 8 mmHg.

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na sistolni i dijastolni krvni pritisak prikazana je i grafički (Grafikon 6).



Grafikon 6. Arterijski krvni pritisak po grupama

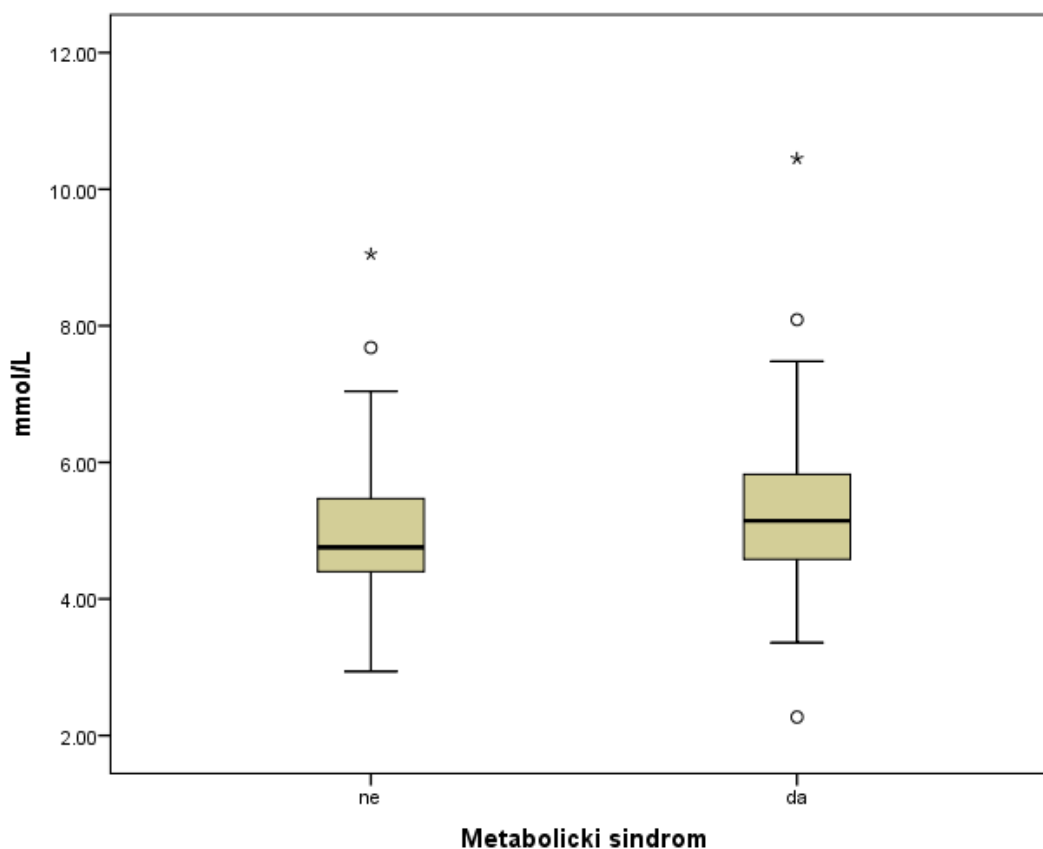
Holesterol

Deskriptivna statistika holesterola po ispitivanim grupama prikazana je u tabeli 10.

Tabela 10. Holesterol (mmol/L)

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	5,02	1,02	4,76	2,94	9,05
da	5,32	1,18	5,15	2,27	10,45
Ukupno	5,16	1,11	5,00	2,27	10,45

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost ukupnog holesterola slična u obe ispitivane grupe. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa u odnosu na vrednosti holesterola ($t=1,673$; $p=0.096$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 7).



Grafikon 7. Holesterol u odnosu na grupe

HDL-C

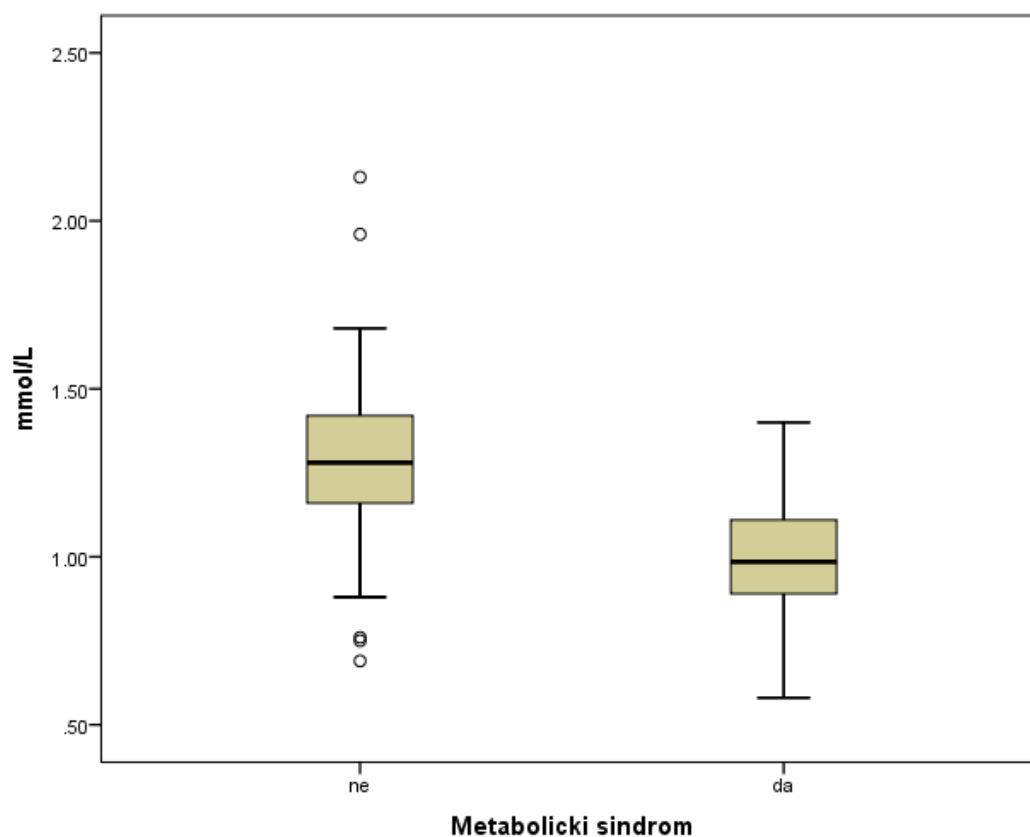
Deskriptivna statistika lipoproteini velike gustine (HDL-C) u odnosu na ispitivane grupe prikazana je u tabeli 11.

Tabela 11.HDL-C u odnosu na grupe

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	1,28	,24	1,28	,69	2,13
da	1,00	,16	,99	,58	1,40
Ukupno	1,14	,25	1,14	,58	2,13

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti HDL-C manje u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući ovu razliku t testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa po HDL-C ($t=-8.640$; $p<0.001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 8).



Grafikon 8. HDL-C u odnosu na grupe

LDL-C u odnosu na grupe

Pored lipoproteina velike gustine, pacijentima su mereni i lipoproteini male gustine (LDL-C). Deskriptivna statistika navedenog parametra prikazana je u tabeli 12.

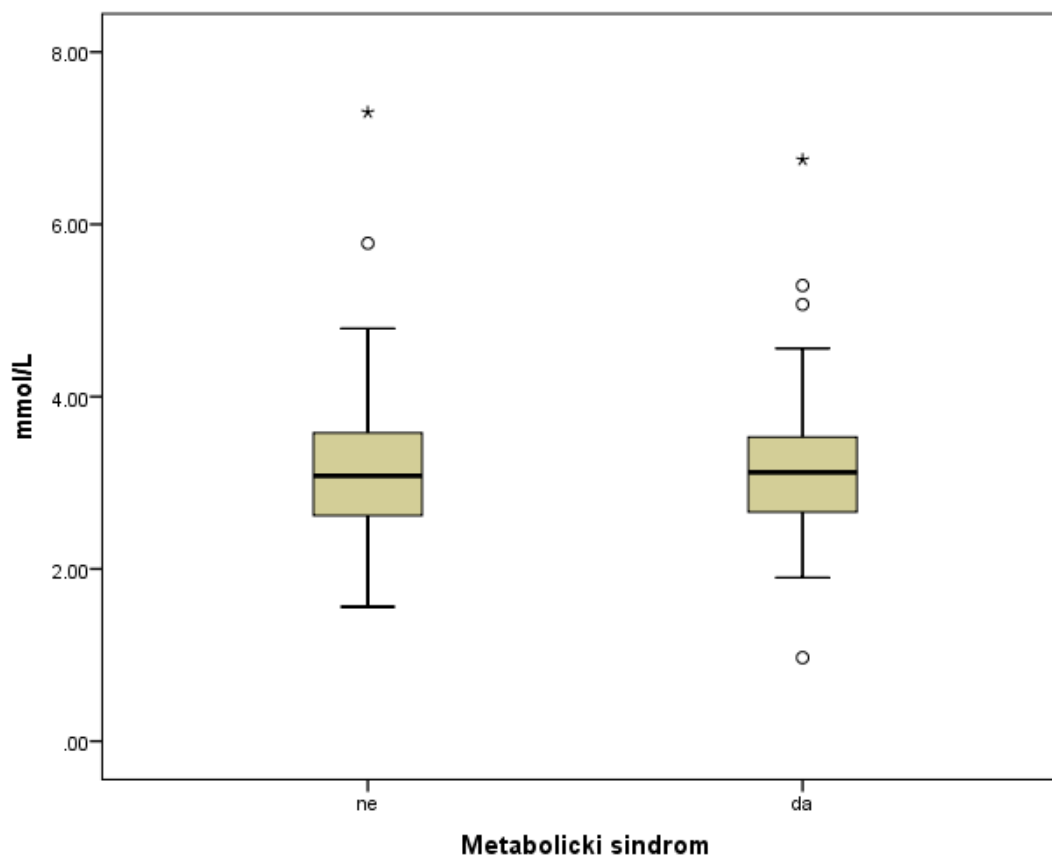
Tabela 12. LDL-C u odnosu na grupe

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	3,21	,91	3,08	1,56	7,30
da	3,18	,83	3,12	,97	6,75
Ukupno	3,20	,87	3,09	,97	7,30

U tabeli 12 se vidi da je prosečna vrednost LDL-C vrlo slična u obe grupe pacijenata i da je razlika vrlo mala. Nešto veća razlika je kada su u pitanju medijane, mada je i ona mala.

Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa po LDL-C ($t=-0,194$; $p=0,846$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 9).



Grafikon 9. LDL-C u odnosu na grupe

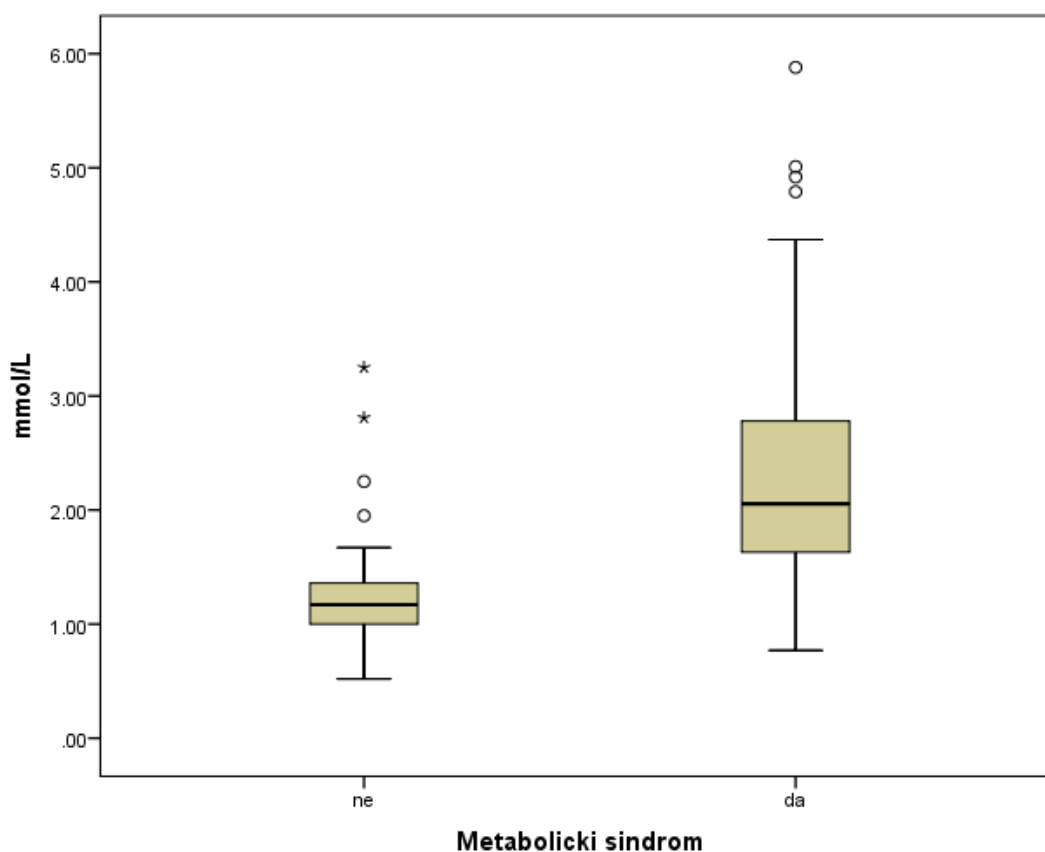
Trigliceridi

Deskriptivna statistika triglicerida kod obe grupe pacijenata prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Trigliceridi u odnosu na grupe

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	1,20	,44	1,17	,52	3,25
da	2,30	1,06	2,05	,77	5,88
Ukupno	1,74	,97	1,44	,52	5,88

Na osnovu rezultata iz tabele 13 vidimo da je i prosečna vrednost medijana veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući ove podatke Mann-Whitney U testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na vrednost triglicerida ($Z=-7,942$; $p<0,001$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 10).



Grafikon 10. Trigliceridi u odnosu na grupe

Glikemija

Svim pacijentima rađen je oralni test opterećenja šećerom (OGGT) i deskriptivna statistika glikemije u nultom, tridesetom i stodvadesetom minutu (Tabela 14).

Tabela 14. Glikemija

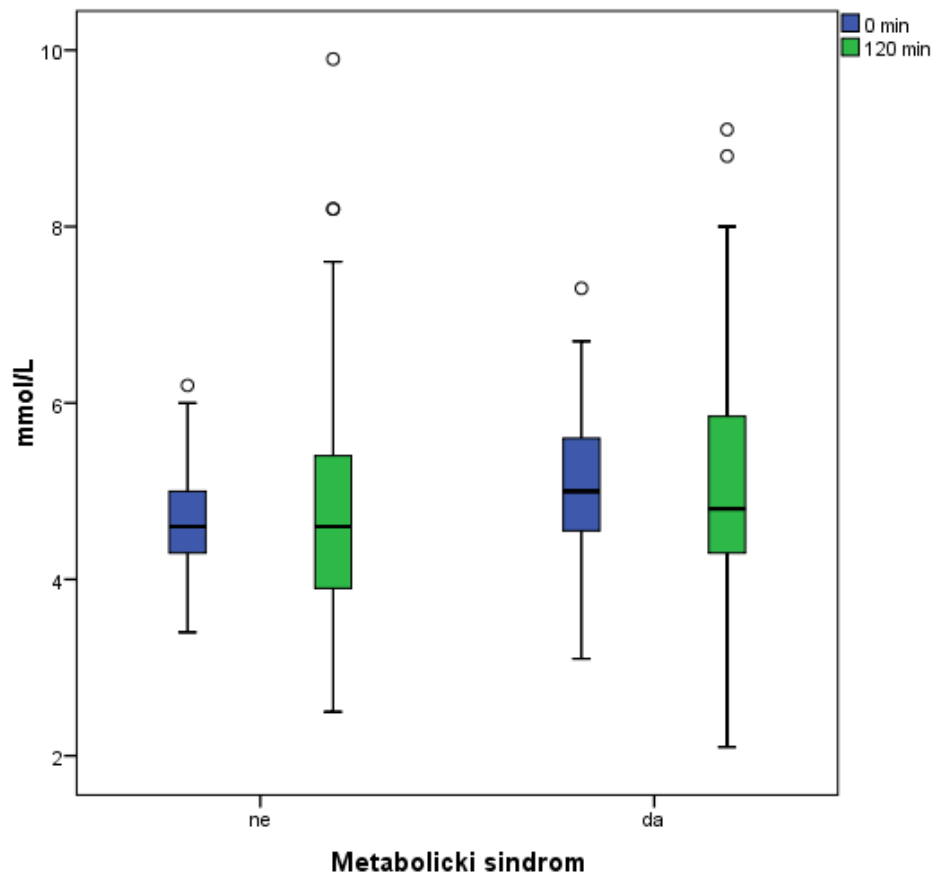
Metabolički sindrom	Glikemija	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	0 min	4,64	,51	4,60	3,40	6,20
	120 min	4,77	1,39	4,60	2,50	9,90
da	0 min	5,10	,75	5,00	3,10	7,30
	120 min	5,04	1,39	4,80	2,10	9,10
Ukupno	0 min	4,86	,68	4,80	3,10	7,30
	120 min	4,90	1,40	4,70	2,10	9,90

Pregledom tabele uočeno je da su prosečne vrednosti glikemije (u svakom vremenu) veće kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Testiranjem međugrupnih razlika utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u nultom minutu ($t=4,320$; $p<0,001$), dok u stodvadesetom minutu razlika nije statistički značajna ($t=1,172$; $p=0,243$).

Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja utvrđeno je da nema statistički značajnog uticaja metaboličkog sindroma na promenu vrednosti glukoze ($F=0,681$; $p=0,411$; $\eta^2=0,005$), odnosno vrednosti glikemije su se slično menjale u vremenu kod obe ispitivane grupe.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 11).



Grafikon 11. Glikemija (OGGT)

Insulin

Analogno glikemiji, u narednoj tabeli prikazane su vrednosti insulina po grupama tokom oralnog testa opterećenja. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra prikazana je u tabeli 15.

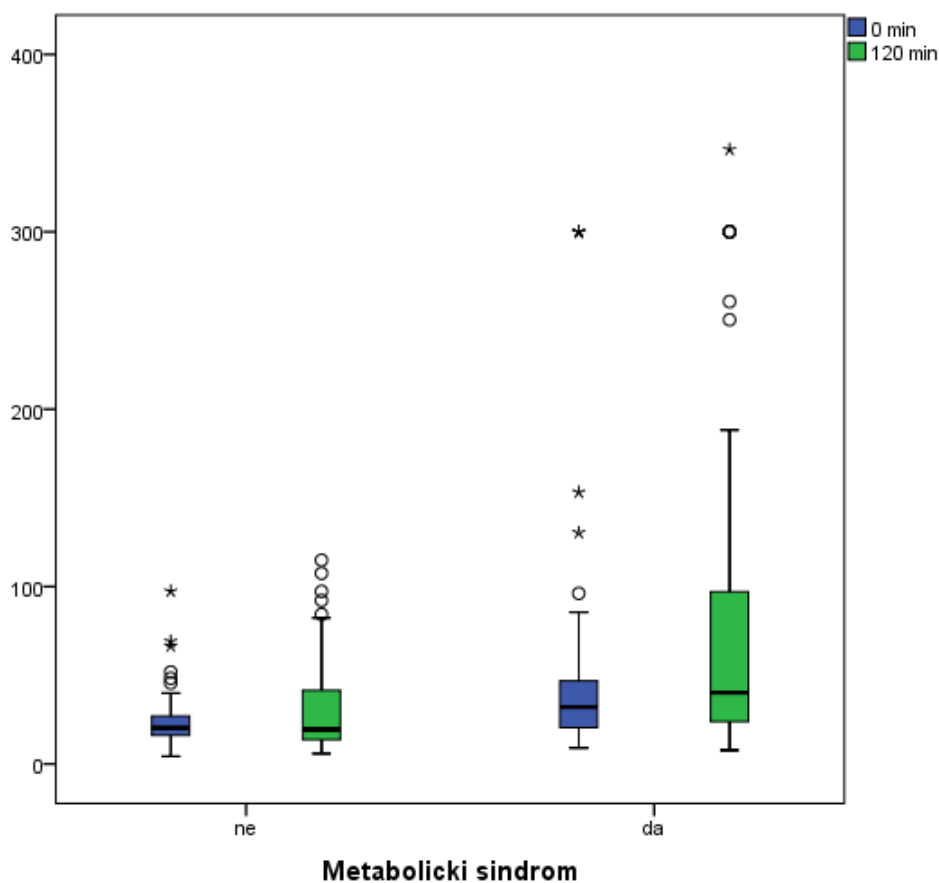
Tabela 15. Insulin (OGTT) po grupama

Metabolički sindrom	Insulin	Aritmetička sredina	SD	Median	Perc.25	Perc.75
ne	0 min	23,99	15,67	20,20	15,70	26,90
	120 min	33,19	28,29	19,50	13,50	41,70
da	0 min	56,57	73,85	32,10	20,10	47,00
	120 min	84,68	92,13	40,20	23,80	98,90
Ukupno	0 min	39,44	54,37	24,00	18,25	35,80
	120 min	58,03	71,66	27,55	17,30	75,40

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti i medijane u oba merenja veće u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući ove podatke Mann-Whitney U testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa u oba merenja (0 min $Z=-4,078$; $p<0,001$; 120 min $Z=-4,043$; $p<0,001$).

Statističkom analizom za ponovljena merenja utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika kod svih pacijenata ($Z=-4,021$; $p<0,001$), a postoji i statistički značajna razlika u grupi pacijenata koji nemaju metabolički sindrom ($Z=-1,842$; $p<0,001$) i grupi pacijenata koji imaju metabolički sindrom ($Z=-3,515$; $p<0,001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 12).



Grafikon 12. Insulin (OGTT)

HbA1c

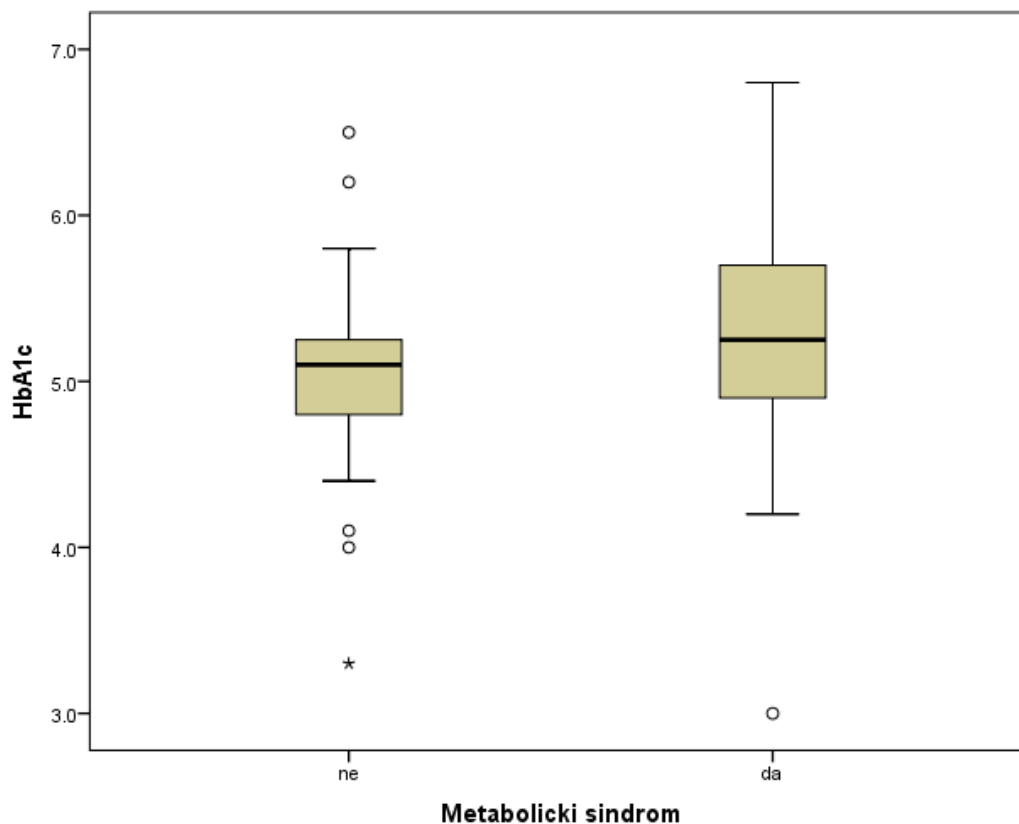
Glikolizirani hemoglobin, kao parametar tromesečne glikoregulacije praćen je kod svih pacijenata i deskriptivna statistika navedenog parametra po grupama je prikazana u tabeli 16.

Tabela 16. HbA1c po grupama

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	5,06	,47	5,10	3,30	6,50
da	5,27	,56	5,25	3,00	6,80
Ukupno	5,16	,53	5,10	3,00	6,80

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost HbA1C veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom.

Testirajući ovu razliku t testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na koncentraciju HbA1c ($t=2,323$; $p=0,022$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 13).



Grafikon 13. HbA1c po grupama

HOMA IR

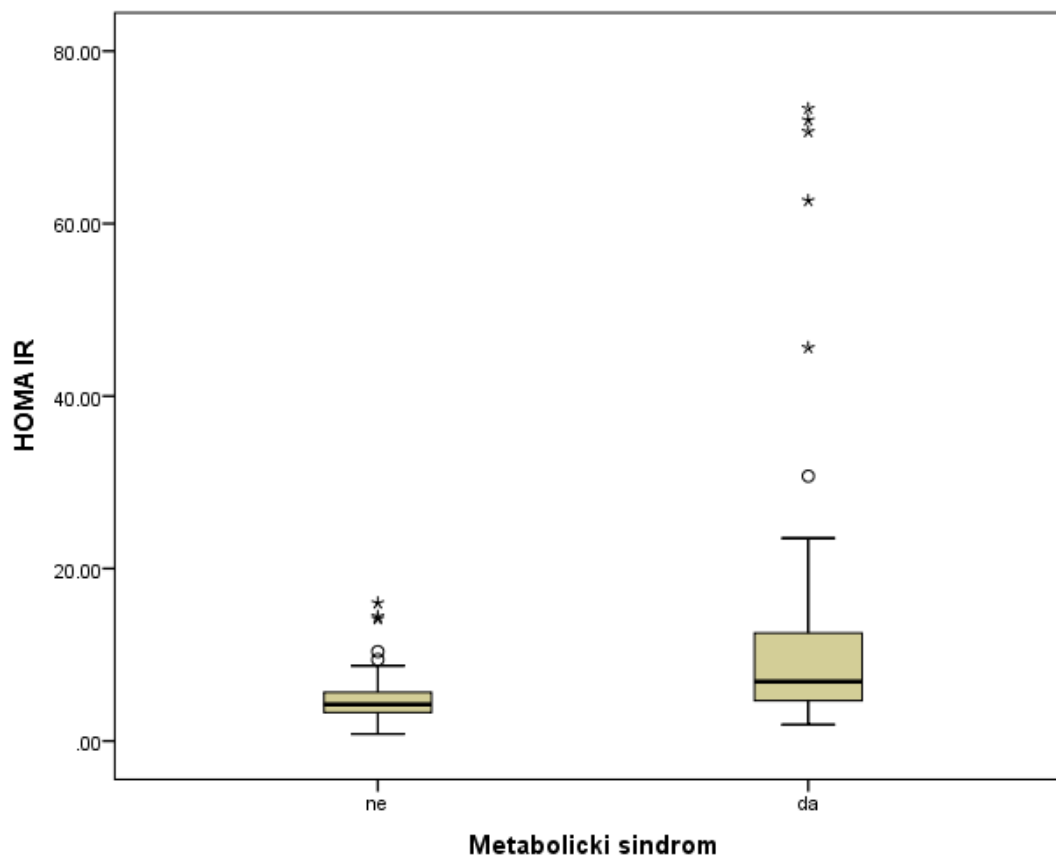
Na osnovu vrednosti glikemije i insulina izračunavana je insulinska rezistencija. Deskriptivna statistika navedenog parametra prikazana je u tabeli 17.

Tabela 17. HOMA IR u odnosu na grupe

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Perc.25	Perc.75
ne	4,94	2,94	4,24	3,30	5,64
da	13,39	17,65	6,90	4,61	12,53
Ukupno	8,98	13,04	5,08	3,82	7,84

Iz tabele se vidi da je i aritmetička sredina i medijana veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući ove podatke Mann-Whitney U testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa po HOMA IR ($Z=-4,392$; $p<0,001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 14).



Grafikon 14. HOMA IR u odnosu na grupe

Mokraćna kiselina

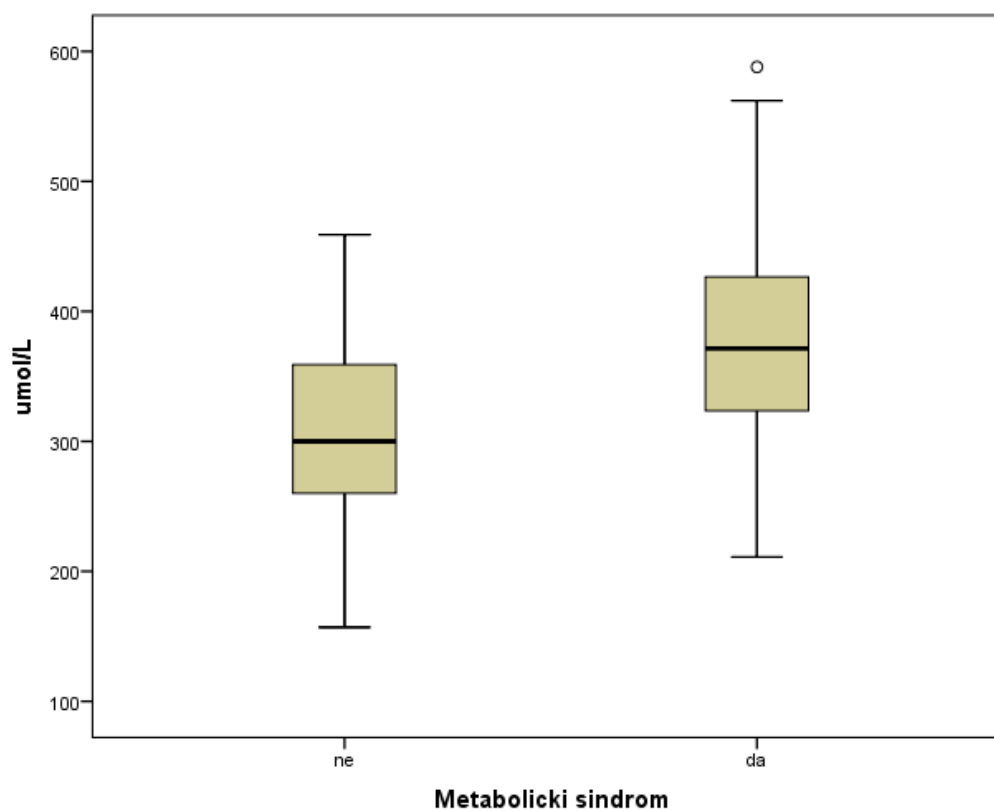
Svim pacijentima je analizirana koncentracija mokraćne kiseline. Deskriptivna statistika mokraćne kiseline po ispitivanim grupama i kod svih pacijenata prikazana je u tabeli 18.

Tabela 18. Mokraćna kiselina

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	307,2	73,3	300,0	157	459
da	377,4	81,2	371,5	211	588
Ukupno	341,2	84,7	338,0	157	588

Evidentno je da je prosečna vrednost mokraćne kiseline, kao i medijana daleko veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući ove podatke t testom utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ove dve grupe po koncentraciji mokraćne kiseline ($t=5.688$; $p<0.001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 15).



Grafikon 15. Mokraćna kiselina u odnosu na grupe

FAKTORI INFLAMACIJE I TROMBOZE

Pored navedenih analiza, pacijentima su analizirani faktori inflamacije (leukociti i C-reaktivni protein) i protrombogeni faktori (fibrinogen i trombociti).

Leukociti

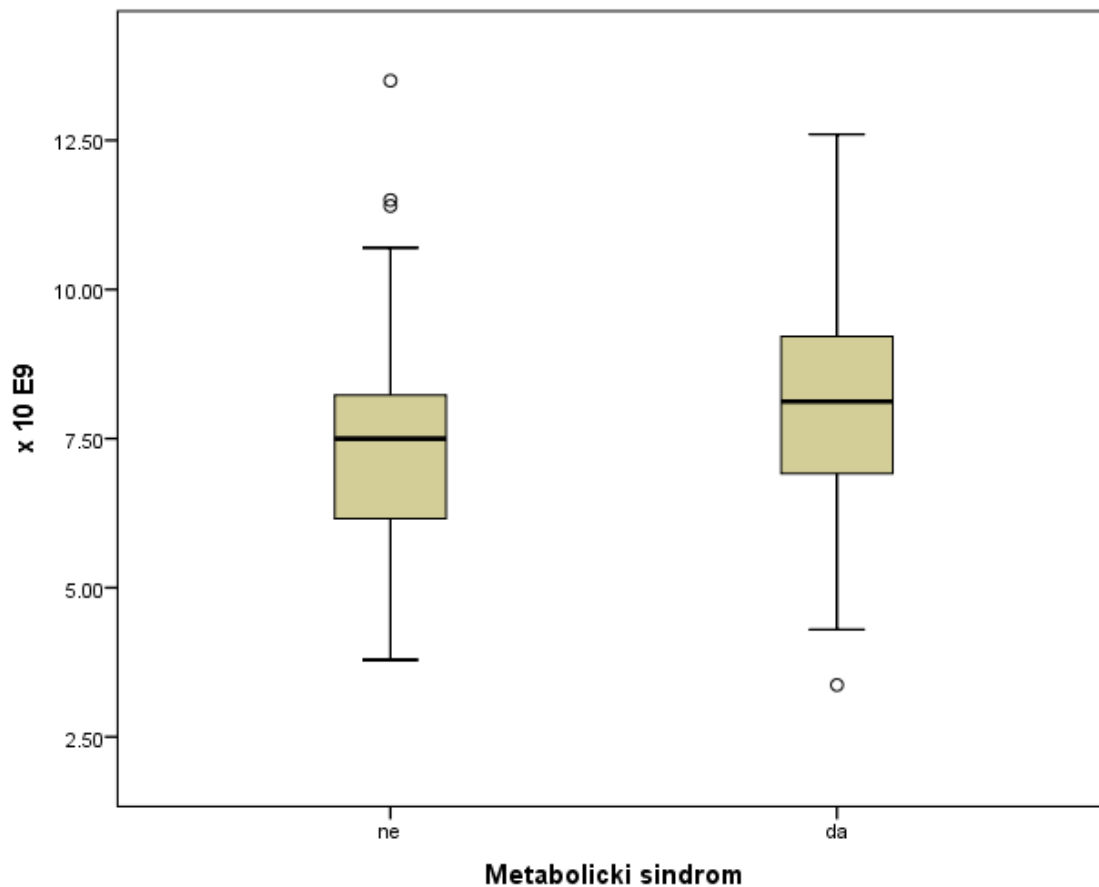
Prosečna vrednost leukocita, standardna devijacija, medijana i raspon za ispitivane grupe prikazana je u tabeli 19.

Tabela 19. Leukociti

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	7,5	1,9	7,5	3,8	13,5
da	8,1	1,9	8,1	3,4	12,6
Ukupno	7,8	2,0	7,8	3,4	13,5

Na osnovu rezultata iz tabele 16 se vidi da su prosečne vrednosti leukocita blago povećane u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Takođe, raspon vrednosti iste grupe je daleko veći od pacijenata koji nemaju metabolički sindrom. Analizirajući ove podatke t testom, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na broj leukocita ($t=2,174$; $p=0,031$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 16).



Grafikon 16. Leukociti

C-reaktivni protein

Pored leukocita, svim pacijentima je analiziran CRP.

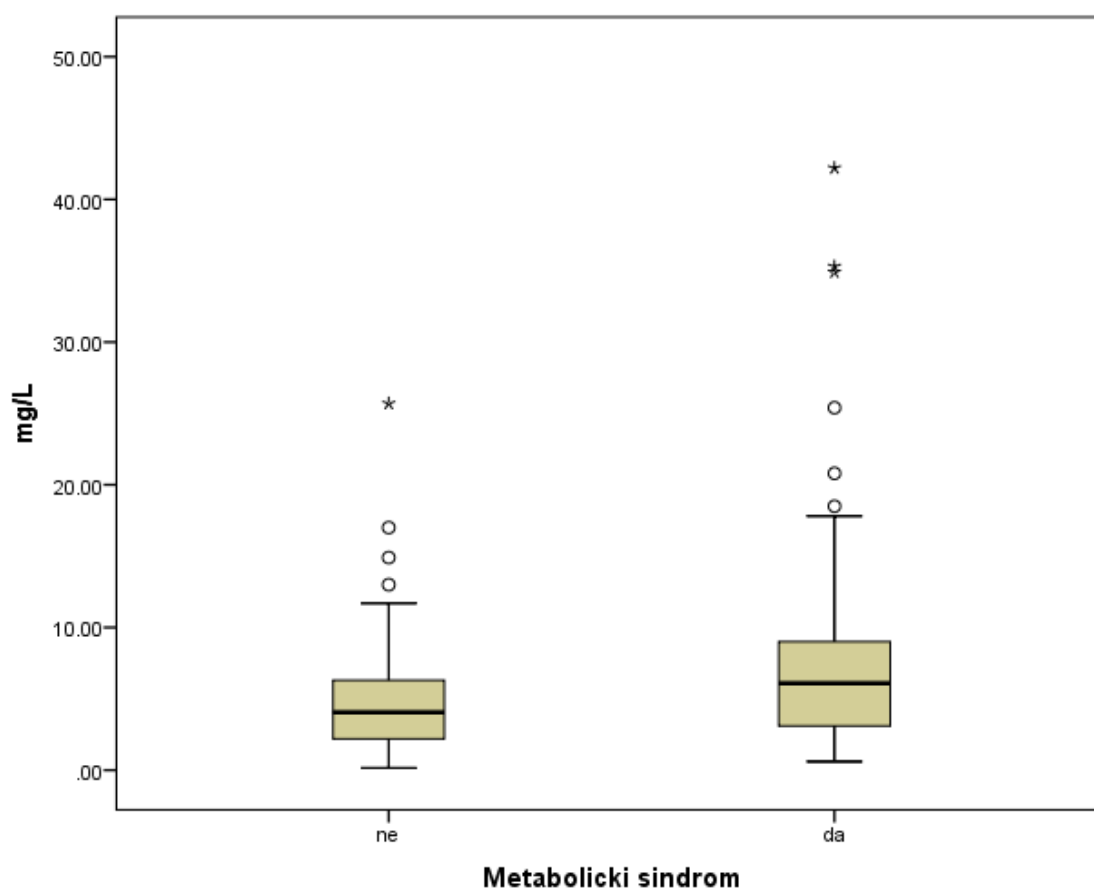
Deskriptivna statistika ispitivanog parametra po grupama i kod svih pacijenata zajedno prikazana je u tabeli 20.

Tabela 20. C-reaktivni protein

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	5,03	4,35	4,05	,16	25,70
da	8,14	8,06	6,10	,60	42,20
Ukupno	6,58	6,62	5,10	,16	42,20

Iz tabele se vidi da je i aritmetička sredina i medijana blizu dva puta veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Osim toga, i minimalna i maksimalna vrednost su daleko veće u navedenoj grupi. Analizirajući ove rezultate Mann-Whitney U testom utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između grupa po CRP-u ($Z=-2.917$; $p=0.004$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 17).



Grafikon 17. C-reaktivni protein

Fibrinogen

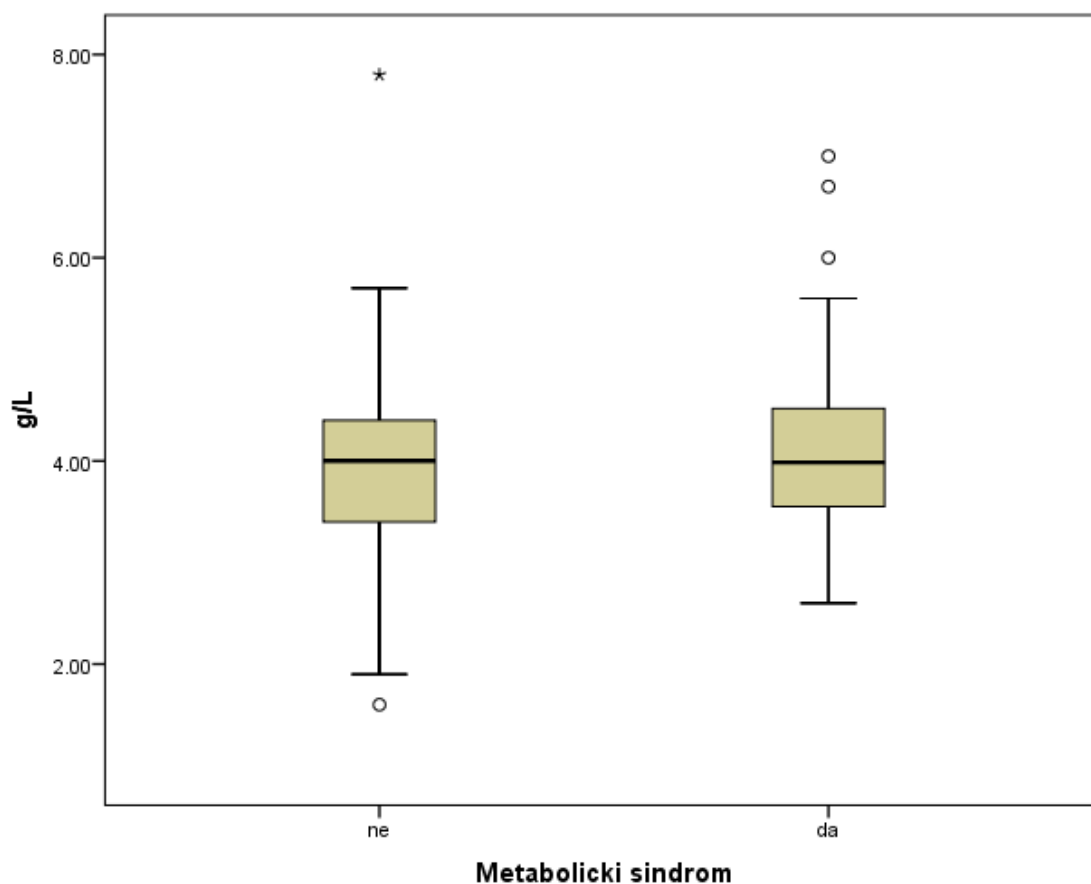
Pored faktora inflamacije analizirani su i protrombogeni faktori. Deskriptivna statistika fibrinogena po grupama prikazana je u tabeli 21.

Tabela 21. Fibrinogen

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	3,93	,95	4,00	1,60	7,80
da	4,12	,85	3,99	2,60	7,00
Ukupno	4,02	,91	4,00	1,60	7,80

Na osnovu dobijenih vrednosti deskriptivne statistike vidimo da je i aritmetička sredina i medijana slična u obe grupe pacijenata. Kada se ovi podaci analiziraju t testom, dobije se rezultat koji ukazuje da nema statistički značajne razlike između grupa po fibrinogenu ($t=1.291$; $p=0.199$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 18).



Grafikon 18. Fibrinogen

Trombociti

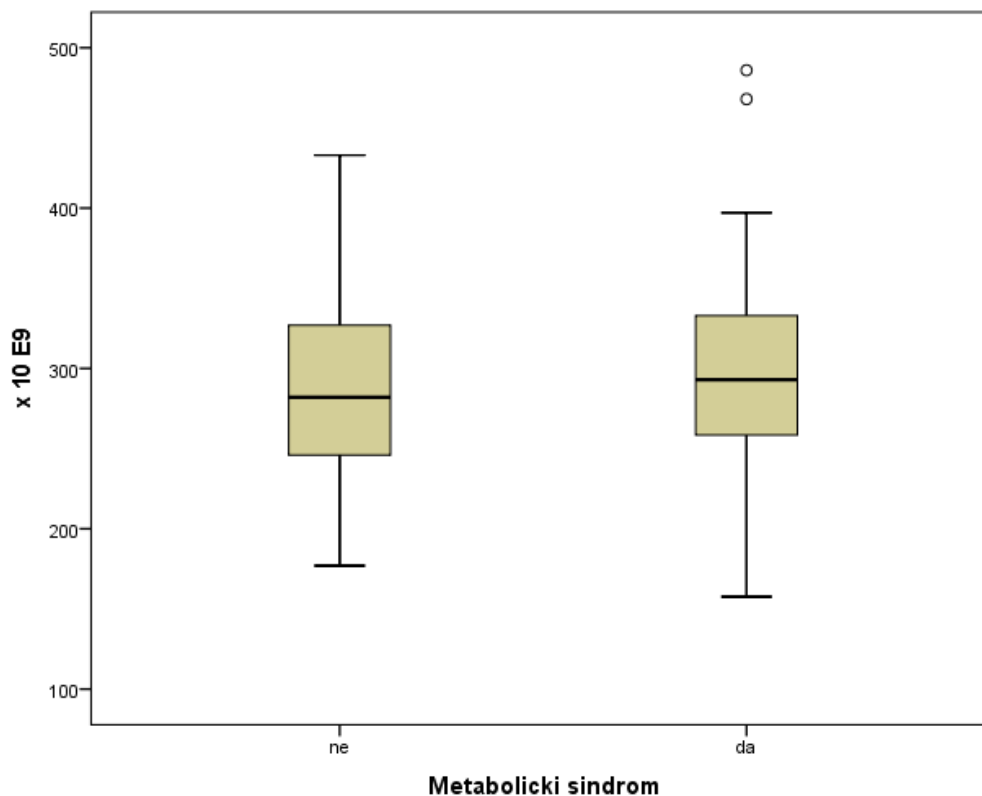
Nakon analiziranja fibrinogena, analizirani su i trombociti. Deskriptivna statistika trombocita po grupama prikazana je u tabeli 22.

Tabela 22. Trombociti

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	288.3	55.1	282.0	177.0	433.0
da	297.1	62.3	293.0	157.7	486.0
Ukupno	292.6	58.7	289.0	157.7	486.0

Na osnovu dobijenih rezultata vidimo da je prosečna vrednost trombocita, kao i medijana nešto veća u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Analizirajući rezultate Mann-Whitney U testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na broj trombocita ($t=0,933$; $p=0,352$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 19).



Grafikon 19. Trombociti

TESTOVI PARAMETARA HEPATOGRAMA

Svim pacijentima su rađeni parametri hepatograma. U ove laboratorijske testove spadaju enzimi jetre ALT, AST, GGT, ALP, a zatim bilirubin, ukupni proteini, albumini. Pored ovih analiziran je i IGF-1, a na osnovu vrednosti trombocita i AST-a izračunat je APRI skor.

Alanin aminotransferaza

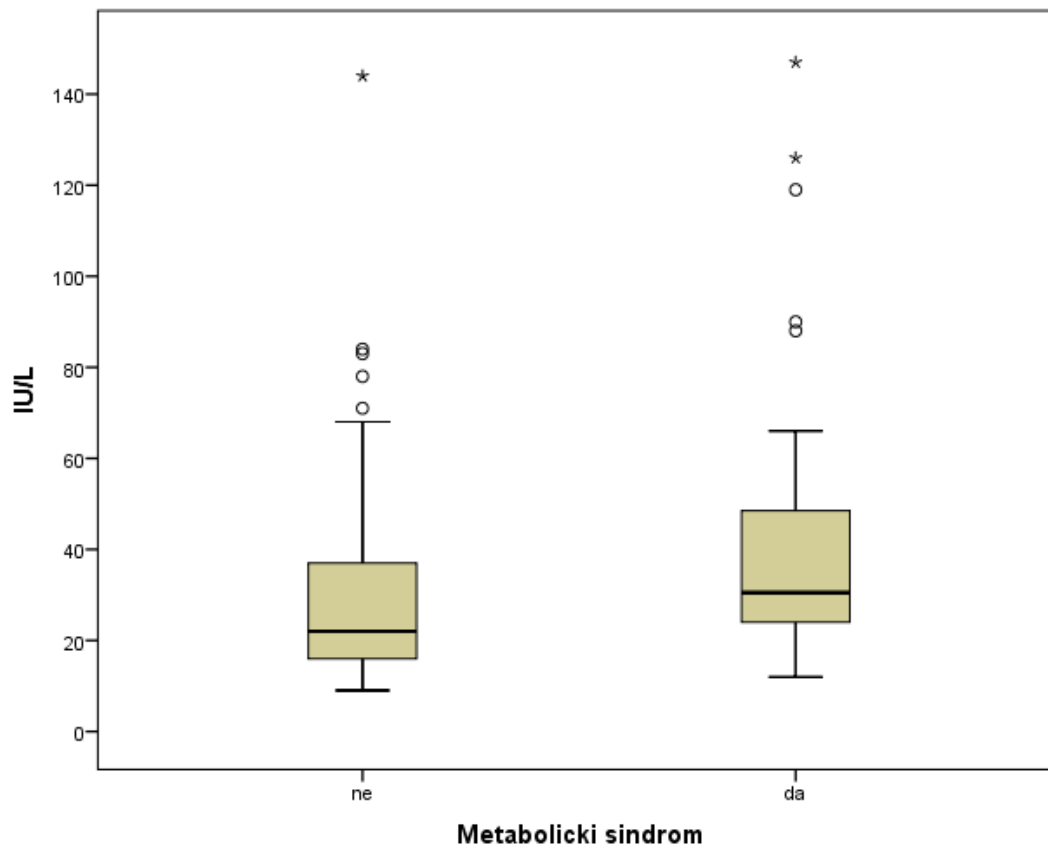
Deskriptivna statistika ALT-a po grupama prikazana je u tabeli 23.

Tabela 23.ALT

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	29,6	21,9	22,0	9	144
da	39,1	25,3	30,5	12	147
Ukupno	34,2	24,0	27,0	9	147

Prosečna vrednost ALT-a veća je u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Iako razlika nije velika, utvrđeno je da je statistički značajna ($t=3,462$; $p<0,001$). Za potrebe ove analize podaci o ALT-u su transformisani logaritmovanjem.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 20).



Grafikon 20. ALT

Gama glutamil transpeptidaza

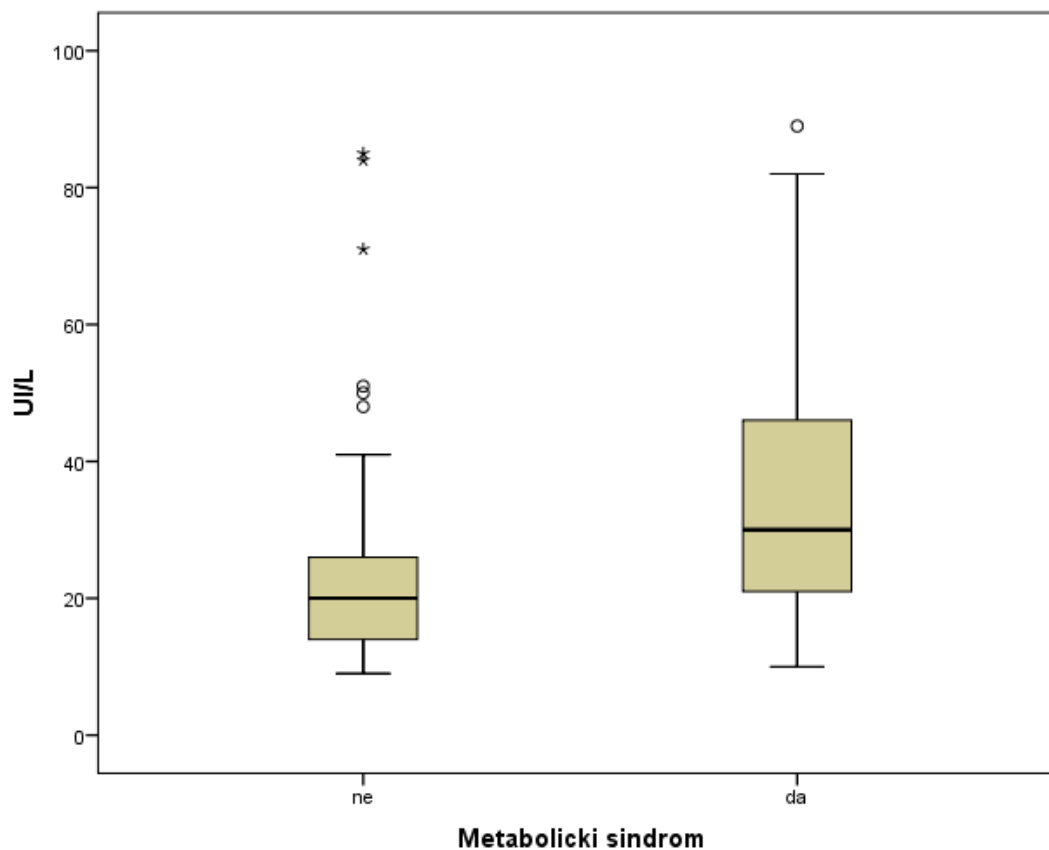
Analogno ALT-u ispitivan je i GGT. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra prikazana je u tabeli 24.

Tabela 24. GGT

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	24,2	15,4	20	9	85
da	35,6	19,0	30	10	89
Ukupno	29,7	18,1	25	9	89

Za razliku od ALT-a prosečna razlika i razlika medijana je daleko veća. Analizirajući ove podatke t testom (korišćeni su transformisani podaci logaritmovanjem) utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ove dve grupe ($t=3.811$; $p<0.001$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 21).



Grafikon 21.GGT

Aspartat aminotrasferaza

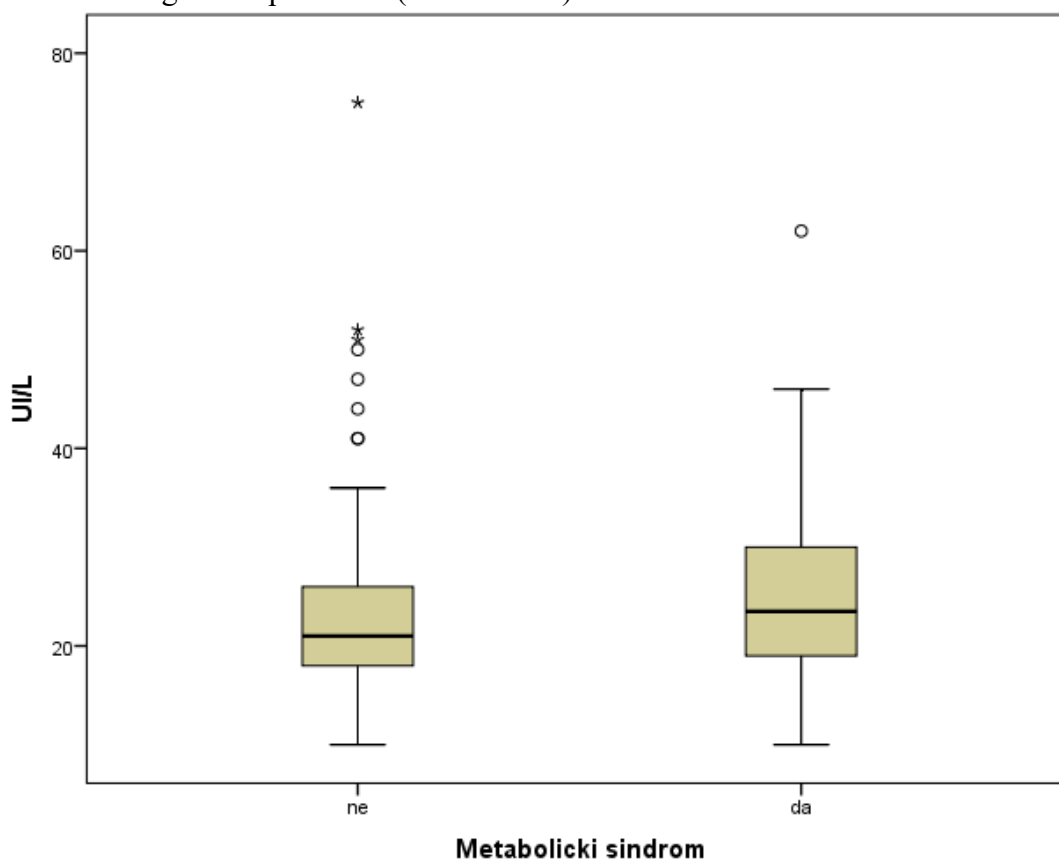
Kao i ALT i GGT, analiziran je i AST. Deskriptivna statistika AST-a po grupama i kod svih pacijenata zajedno prikazana je u tabeli 25.

Tabela 25. AST

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	24,0	10,5	21,0	10	75
da	25,7	9,6	23,5	10	62
Ukupno	24,8	10,1	22,0	10	75

Za razliku od ALT-a i GGT-a, prosečne vrednosti AST-a su vrlo slične, dok su medijane identične. Analizirajući ove podatke t testom (korišćena je logaritamska transformacija podataka) utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($t=1,041$; $p=0,299$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 22).



Grafikon 22. AST

Alkalna fosfataza

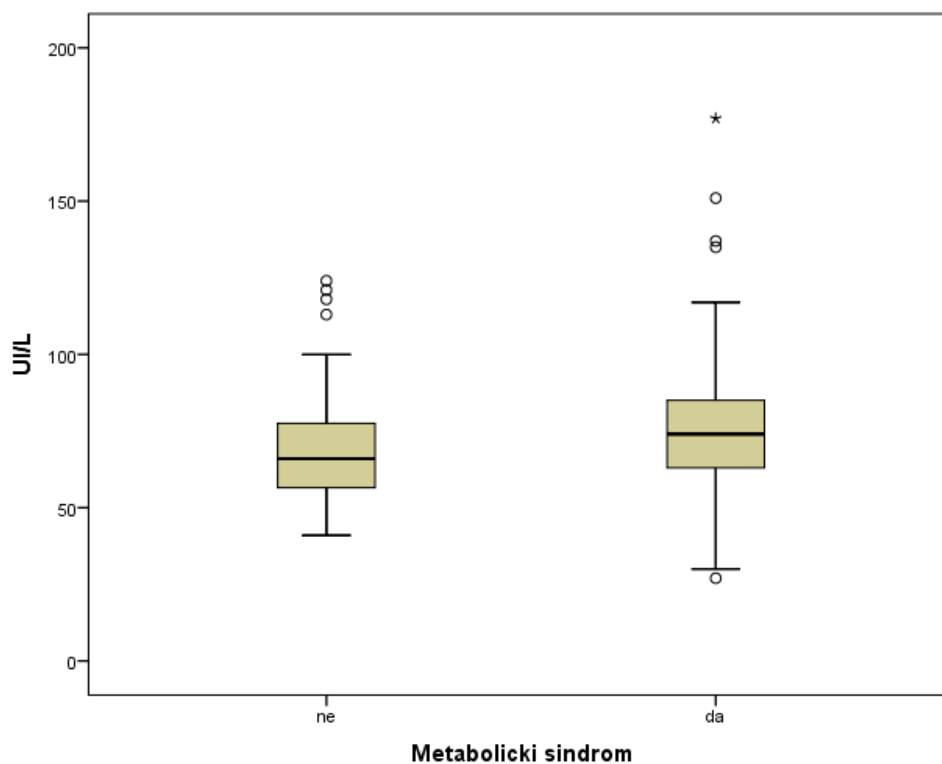
Poslednji analizirani enzim jetre je ALP. Deskriptivna statistika ovog enzima po grupama i kod svih pacijenata zajedno prikazana je u tabeli 26.

Tabela 26. ALP

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	68,9	18,5	66	41	124
da	77,2	24,8	74	27	177
Ukupno	73,0	22,2	69	27	177

Iz tabele se vidi da su i aritmetička sredina i medijana veće u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Ipak, i standardno odstupanje (standardna devijacija) je veća u istoj grupi. Analizirajući ove podatke t testom, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po ALP-u ($t=2,244$; $p=0,216$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 23).



Grafikon 23.ALP

Bilirubin

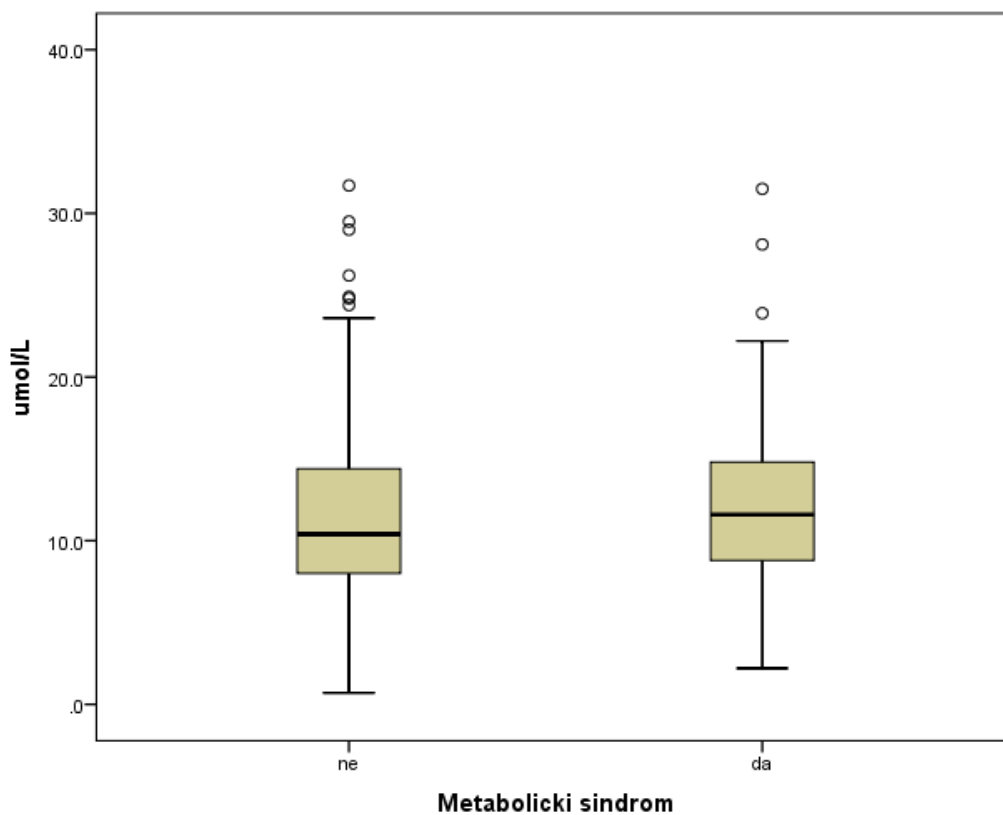
Pored enzima jetre analizirani su i parametri ekskretorne funkcije jetre, među kojima je najdostupniji bilirubin. Deskriptivna statistika bilirubina je prikazana u tabeli 27.

Tabela 27. Bilirubin

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	12,4	6,2	10,4	,7	31,7
da	12,3	5,5	11,6	2,2	31,5
Ukupno	12,3	5,8	11,2	,7	31,7

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti gotovo identične, a i medijane su vrlo slične. Na osnovu rezultata t testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po bilirubinu ($t=-0,079$; $p=0,937$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 24).



Grafikon 24. Bilirubin

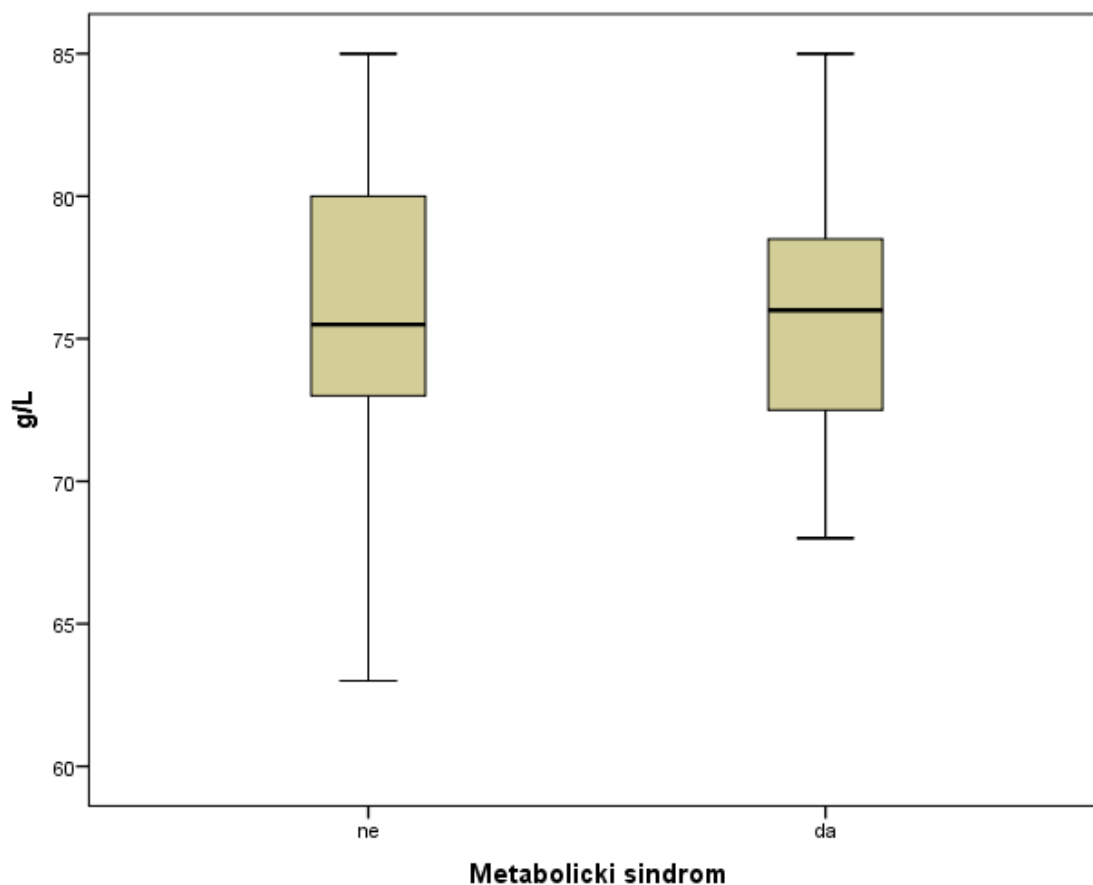
Ukupni proteini

Deskriptivna statistika ukupnih protein je prikazana u tabeli 28.

Tabela 28. Ukupni proteini

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	75,8	4,5	75,5	63	85
da	75,8	4,1	76,0	68	85
Ukupno	75,8	4,3	76,0	63	85

Na osnovu dobijenih rezultata je jasno da se radi o gotovo identičnim vrednostima. T testom je samo potvrđeno da razlika nije statistički značajna ($t=0,029$; $p=0,977$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 25).



Grafikon 25. Ukupni proteini

Albumini

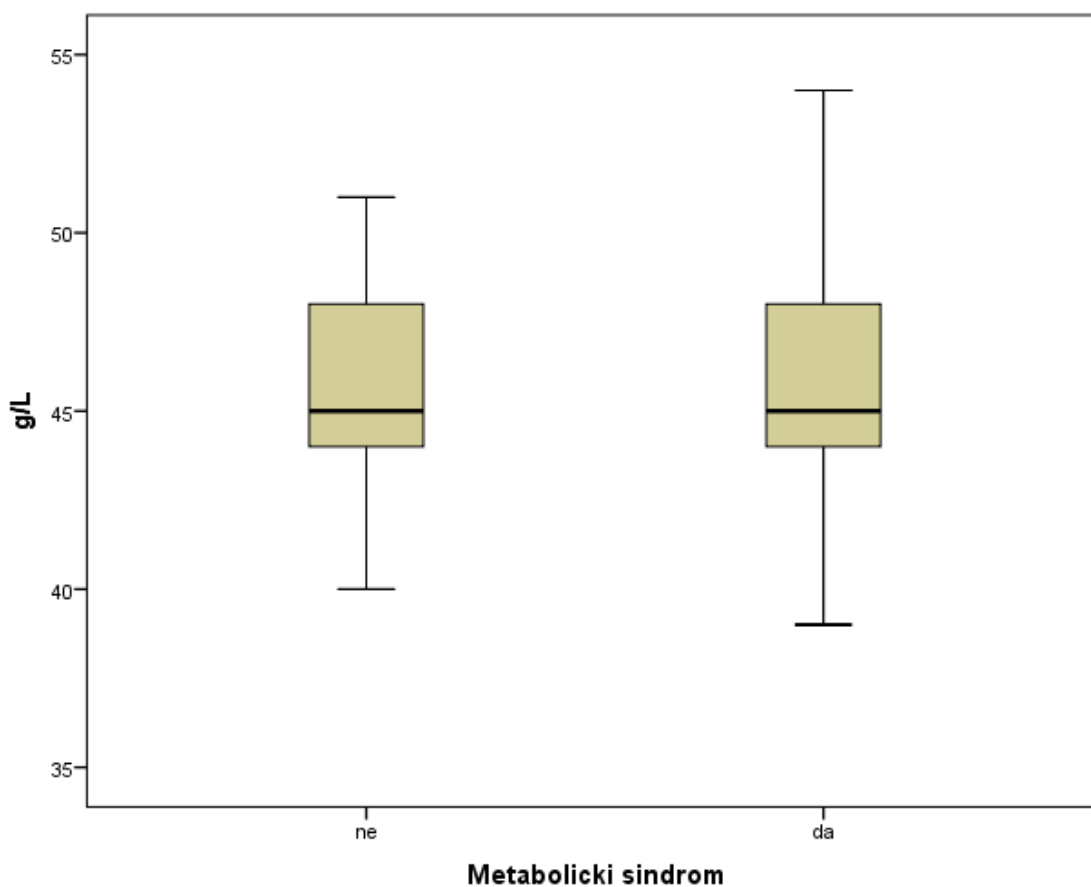
Pored ukupnih proteina, analizirana je i koncentracija albumina. Deskriptivna statistika albumina po grupama prikazana je u tabeli 29.

Tabela 29. Albumini

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	45,5	2,7	45	40	51
da	45,6	3,1	45	39	54
Ukupno	45,6	2,9	45	39	54

Analogno ukupnim proteinima, prosečne vrednosti albumina su gotovo identične u ispitivanim grupama. T testom je potvrđeno da razlika nije statistički značajna ($t=0,159$; $p=0,874$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 26).



Grafikon 26. Albumini

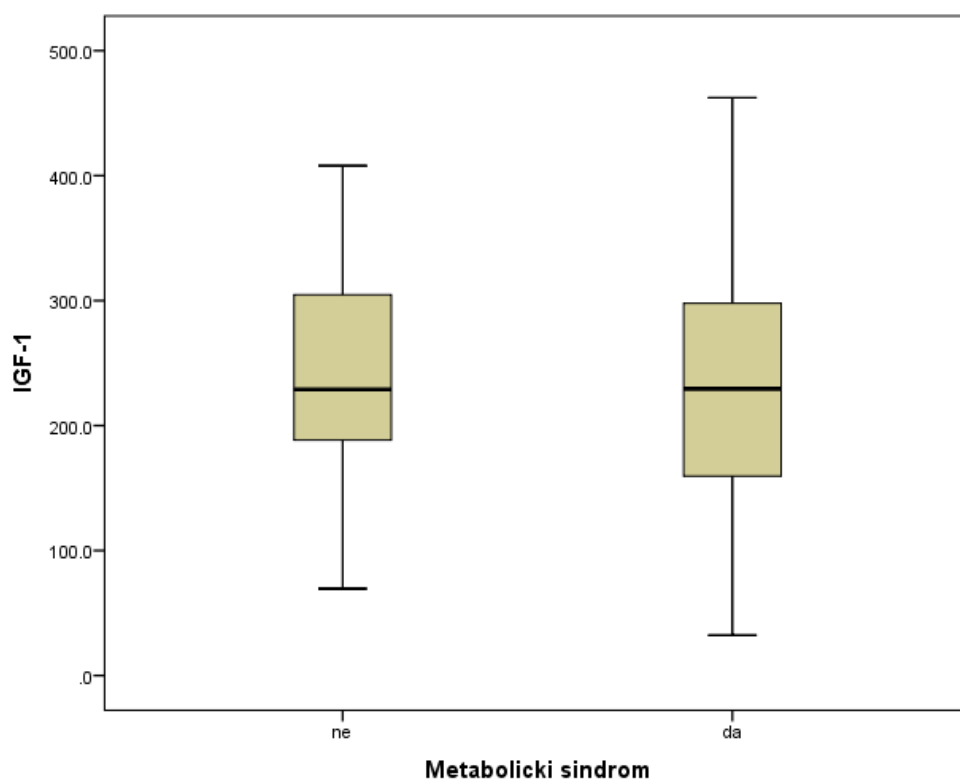
Insulinski faktor rasta-1

Deskriptivna statistika IGF-1 po grupama i kod svih pacijenata zajedno prikazana je u tabeli 30.

Tabela 30. IGF-1

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	243,4	89,2	228,9	69,6	408,0
da	236,1	100,6	229,5	32,3	462,4
Ukupno	239,6	94,8	228,9	32,3	462,4

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost IGF-1 veća u grupi pacijenata koji nemaju metabolički sindrom. Međutim, analizirajući medijane vidi se da su ove vrednosti gotovo identične. Analizirajući ove podatke Mann-Whitney U testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0,316$; $p=0,752$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 27).



Grafikon 27. IGF-1

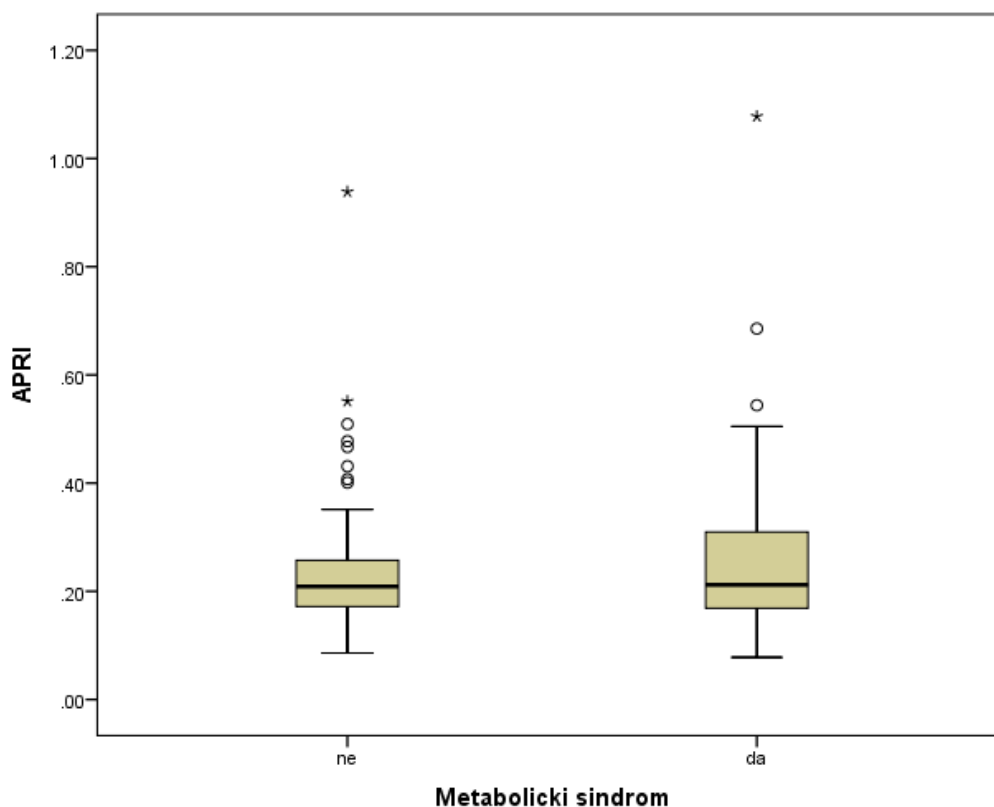
APRI

APRI, detaljno objašnjen u metodologiji ove studije je takođe analiziran po ispitivanim grupama. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra prikazana je u tabeli 31.

Tabela 31. APRI

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	,24	,12	,21	,09	,94
da	,26	,15	,21	,08	1,08
Ukupno	,25	,14	,21	,08	1,08

Prosečne vrednosti i medijane APRI su gotovo identične u obe grupe. Obzirom da su im i standardne devijacije gotovo identične jasno je da nema ni značajne razlike između grupa ($Z=-0,678$; $p=0,498$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 28).



Grafikon 28. APRI

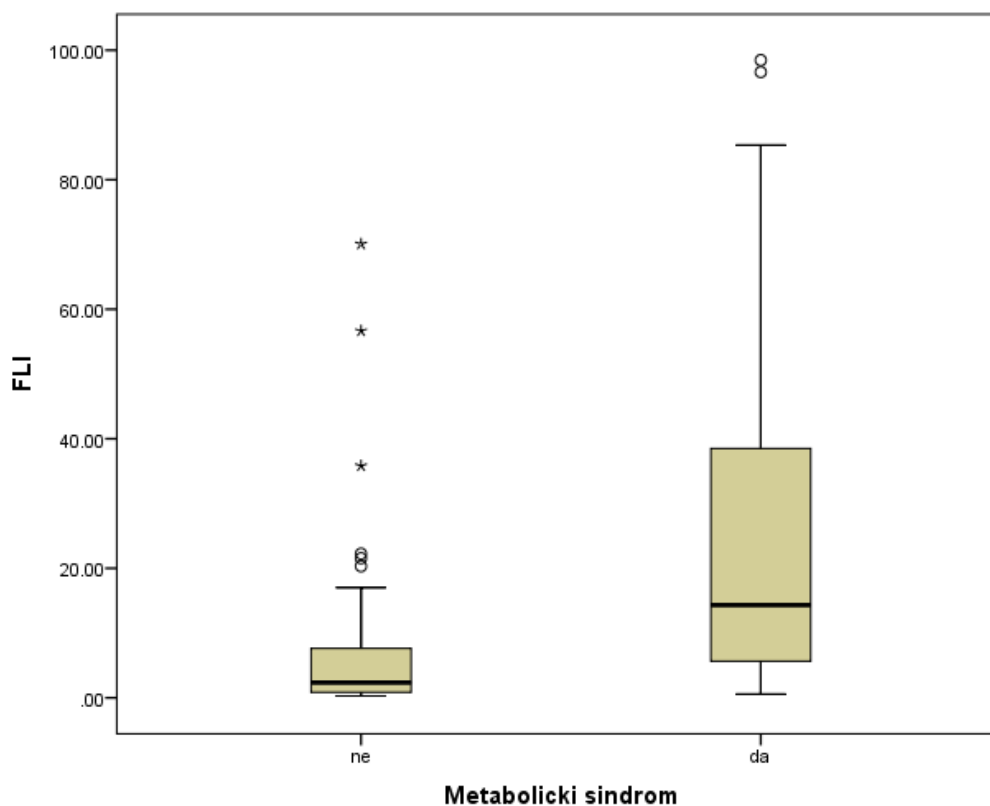
FLI

FLI, kao i APRI, detaljno je objašnjen u metodologiji studije. Ovaj skor je analiziran po ispitivanim grupama. Deskriptivna statistika ispitivanog parametra prikazana je u tabeli 32.

Tabela 32. FLI

Metabolički sindrom	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	6,98	12,04	2,37	,28	70,07
da	25,40	27,55	14,31	,57	98,46
Ukupno	15,91	22,90	5,85	,28	98,46

Prosečne vrednosti FLI su daleko veće u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. Obzirom da su im i standardne devijacije veoma velike, korišćen je neparametarski test kojim je dokazana statistički značajna razlika ($Z=-5,648$; $p<0,001$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 29).



Grafikon 29. FLI

Distribucija pacijenata sa povišenim vrednostima jetrinih enzima

U narednoj tabeli (Tabela 33) prikazana je distribucija pacijenata sa povišenim vrednostima jetrinih enzima.

Tabela 33. Distribucija pacijenata sa povišenim vrednostima jetrinih enzima

Povišena vrednost	Metabolički sindrom n (%)	Gojaznost n(%)	p vrednost*
ALT > 41	27 (35,5)	18 (22,2)	0,065
ALT > 34	31 (40,8)	21 (25,9)	0,048
ALT > 39	29 (38,2)	18 (22,2)	0,029
GGT > 55	11 (16,9)	3 (4,3)	0,017
AST > 37	12 (15,8)	8 (9,9)	0,267
ALT (>41) i GGT	10 (15,4)	3 (4,3)	0,029
ALP > 120	4 (5,3)	2 (2,6)	0,442

*Hi-kvadrat test

Institucionalna vrednost za ALT je 41, ali zbog literaturnih podataka u kojima se koriste i nešto niže granične vrednosti kod mladih, prikazana je i distribucija sa nižim graničnim vrednostima. Iz tabele se vidi da je značajna razlika jedino u distribuciji pacijenata sa povišenim GGT i pacijenata sa povišenim ALT i GGT. Institucionalni ALT (>41 IU/L) je blizu konvencionalnog nivoa značajnost, dok su ostale dve niže vrednosti (>39 IU/L i >34 IU/L) obe značajne.

Modelovanje odnosa metaboličkog sindroma i biohemijskih parametara oboljenja jetre

U tabeli 34 i tabeli 35 prikazani su regresioni modeli za ALT i GGT kao zavisnim. Modelovanje je rađeno u nekoliko koraka. U prvom modelu je ispitivana povezanost starosti i pola sa enzimima jetre. U drugom je ispitivan uticaj metaboličkog sindroma kada se prilagodi za starost i pol. Treći model predstavlja uticaj ITM kada se koriguje za starost, pol i metabolički sindrom. Četvrti model je uticaj metaboličkog sindroma korigovan za pol, starost i još jednim od parametara navedenih u tabeli. Finalni model je model u kome su starost, pol, ITM i metabolički sindrom forsirane varijable koje su u

modelu obavezne, dok su varijable značajne u prethodnim analizama ubačene u blok 2 i one su dalje *Forward* metodom svedene na one koje su značajne.

Tabela 34. ALT kao zavisna u modelu

	R ²	beta	95% IP		Std. beta	p vrednost
Model 1. Starost i pol						
Starost		0,002	-0,008	0,012	0,027	0,708
Pol	0,229	-0,252	-0,326	-0,178	-0,476	<0,001
Model 2. MS prilagođen za starost i pol						
MS	0,277	0,133	0,042	0,183	0,220	0,002
Model 3. ITM korigovan za:						
Starost i pol	0,272	0,008	0,003	0,013	0,213	0,003
Starost, pol i MS	0,299	0,006	0,001	0,011	0,161	0,027
Model 4. MS korigovan za starost, pol i jedan od sledećih:						
ITM	0,299	0,087	0,014	0,161	0,171	0,020
Fibrinogen	0,286	0,119	0,046	0,192	0,234	0,002
Holesterol	0,283	0,108	0,038	0,179	0,212	0,003
LDL	0,260	0,105	0,035	0,176	0,211	0,004
Leukociti	0,276	0,095	0,023	0,167	0,186	0,010
Trombociti	0,273	0,095	0,024	0,166	0,188	0,009
Mokraćna kiselina	0,302	0,068	-0,008	0,144	0,134	0,079
HbA1c	0,293	0,082	0,004	0,159	0,157	0,040
Insulin našte	0,323	0,111	0,025	0,198	0,212	0,012
HOMA-iR	0,361	0,071	-0,017	0,159	0,137	0,111
CRP	0,266	0,089	0,009	0,168	0,177	0,029
Model 5. Finalni model						
Starost		0,001	-0,009	0,10	0,006	0,929
Pol		-0,226	-0,296	-0,155	-0,427	<0,001
ITM	0,338	0,004	-0,002	0,009	0,095	0,191
MS		0,056	-0,018	0,129	0,109	0,137
HOMA iR		0,200	0,072	0,328	0,229	0,002

R² – objašnjeni varijabilitet; beta – beta koeficijent u regresionom modelu; IP – interval poverenja; Std. beta – standardizovani beta koeficijent

Iz tabele se vidi da je metabolički sindrom značajan u mnogim modelima, osim u modelu sa HOMA iR. Evidentno je da u finalnom modelu izostaje značajnost baš zato što je navedena varijabla ušla u finalni model.

U narednoj tabeli (Tabela 35) prikazani su isti modeli sa GGT kao zavisnom. GGT je logaritmovana radi dobijanja normalne raspodele i kao takva je korišćena u daljim analizama.

Tabela 35. GGT kao zavisna u modelu

	R ²	beta	95% IP	Std. beta	p vrednost	
Model 1. Starost i pol						
Starost	0,186	0,003	-0,008	0,013	0,036	0,647
Pol		-0,208	-0,284	-0,132	-0,427	<0,001
Model 2. MS prilagođen za starost i pol						
MS	0,302	0,162	0,093	0,231	0,343	<0,001
Model 3. ITM korigovan za:						
Starost i pol	0,290	0,013	0,007	0,018	0,327	<0,001
Starost, pol i MS	0,355	0,009	0,004	0,015	0,243	0,002
Model 4. MS korigovan za starost, pol i jedan od sledećih:						
ITM	0,355	0,127	0,057	0,198	0,270	0,001
Fibrinogen	0,326	0,165	0,094	0,236	0,349	<0,001
Holesterol	0,330	0,154	0,086	0,222	0,326	<0,001
LDL	0,300	0,160	0,091	0,230	0,343	<0,001
Leukociti	0,351	0,143	0,075	0,211	0,304	<0,001
Trombociti	0,299	0,153	0,083	0,223	0,325	<0,001
Mokraćna kiselina	0,314	0,140	0,065	0,215	0,296	<0,001
HbA1c	0,329	0,139	0,066	0,211	0,295	<0,001
Insulin našte	0,375	0,172	0,088	0,255	0,350	<0,001
HOMA-iR	0,396	0,141	0,056	0,227	0,290	0,001
CRP	0,313	0,140	0,066	0,214	0,299	<0,001
Model 5. Finalni model						
Starost		0,001	-0,007	0,010	0,021	0,762
Pol		-0,158	-0,219	-0,097	-0,350	<0,001
ITM	0,321	0,003	-0,002	0,008	0,097	0,198
MS		0,079	0,015	0,143	0,182	0,015
HOMA-iR		0,113	0,002	0,224	0,152	0,046
Leukociti		0,020	0,004	0,035	0,173	0,015

R² – objašnjeni varijabilitet; beta – beta koeficijent u regresionom modelu; IP – interval poverenja; Std. beta – standardizovani beta koeficijent

Za razliku od ALT, metabolički sindrom pokazuje više povezanosti sa GGT. Naime, evidentno je da u svim modelima metabolički sindrom ima značajnu povazanost sa GGT, čak i kada je u pitanju HOMA iR.

FLI kao jedan od pokazatelja oboljenja jetre je logaritmovan radi dobijanja normalne raspodele, a zatim je kao takav korišćen u modelovanju. Obzirom da ITM ulazi u kalkulaciju, predhodne tabele su skraćene za modele sa ITM. Modelovanje odnosa metaboličkog sindroma i FLI je prikazano u tabeli 36.

Tabela 36. FLI kao zavisna u modelu

	R ²	beta	95% IP		Std. beta	p vrednost
Model 1. Starost i pol						
Starost	0,089	0,019	-0,013	0,052	0,099	0,246
Pol		-0,380	-0,612	-0,148	-0,275	0,001
Model 2. MS prilagođen za starost i pol						
MS	0,322	0,645	0,451	0,840	0,485	<0,001
Model 4. MS korigovan za starost, pol i jedan od sledećih:						
Fibrinogen	0,400	0,644	0,448	0,839	0,473	<0,001
Holesterol	0,334	0,636	0,442	0,830	0,477	<0,001
LDL	0,312	0,643	0,445	0,841	0,485	<0,001
Leukociti	0,361	0,591	0,399	0,783	0,446	<0,001
Trombociti	0,340	0,610	0,416	0,804	0,461	<0,001
Mokraćna kiselina	0,344	0,558	0,349	0,767	0,419	<0,001
HbA1c	0,379	0,578	0,376	0,781	0,428	<0,001
Insulin našte	0,370	0,604	0,361	0,847	0,430	<0,001
HOMA-iR	0,430	0,480	0,238	0,722	0,343	<0,001
CRP	0,367	0,558	0,349	0,767	0,414	<0,001
Model 5. Finalni model						
Starost		0,022	-0,013	0,057	0,104	0,218
Pol		-0,300	-0,544	-0,057	-0,207	0,016
MS	0,460	0,376	0,127	0,624	0,269	0,004
HOMA-iR		0,716	0,343	1,088	0,341	<0,001
Leukociti		0,092	0,030	0,155	0,251	0,004

R² – objašnjeni varijabilitet; beta – beta koeficijent u regresionom modelu; IP – interval poverenja; Std. beta – standardizovani beta koeficijent

Slično GGT-u, metabolički sindrom značajno korelira sa FLI, čak i kada se uradi prilagođavanje za različite parametre. U finalnom modelu, metabolički sindrom ostaje značajno povezan sa FLI.

Validacija siMS skora i siMS risk skora

Studijska grupa pacijenata za validaciju siMS skora i siMS risk skora obuhvatila je 528 pacijenata, 182 muškog (34,5%) i 346 ženskog pola (65,5%). Prosečna starost pacijenata iznosi $36,1 \pm 16,2$ godina. Prosečan indeks telesne mase je $32,5 \pm 6,9$ kg/m², minimalno 17 kg/m², a maksimalno 61,8 kg/m². U grupi pacijenata do 18 godina (n=73), 31 pacijent je muškog (42,5%) i 42 (57,5%) ženskog pola. Prosečna starost u ovoj dobnoj grupi iznosi $13,2 \pm 2,8$ godina, a prosečan indeks telesne mase iznosi $28,1 \pm 5,6$ kg/m². U grupi pacijenata od 18-30 godina (n=161), ima 59 (36,6%) muškaraca i 102 (63,4%) žena. Prosečna starost u ovoj dobnoj grupi iznosi $24,3 \pm 3,4$ godine sa prosečnim indeksom telesne mase $33,4 \pm 7,2$ kg/m² (raspon od 20,5 do 57,3 kg/m²). U starosnoj grupi 31+ godina (n=294), 92 pacijenta su muškog (31,3%), a 202 (68,7%) su ženskog pola. Prosečna starost u ovoj grupi iznosi $48,2 \pm 10,6$ godina sa prosečnim indeksom telesne mase $33,1 \pm 6,8$ kg/m² (20,3-61,8 kg/m²).

U celom uzorku, metabolički sindrom je prisutan kod 46,6% pacijenata, odnosno 24,7% u grupi najmlađih, 42,9% u grupi od 18-30 godina i 54,1% u grupi pacijenata 31+ godina.

Korelaciona analiza kontinuiranih skorova metaboličkog sindroma i siMS skora je prikazana u tabeli 37.

Tabela 37. Korelacija između siMS skora i siMS risk skora i drugih kontinuiranih skorova metaboličkog sindroma

Kalkulacija	Skor [†]	siMS skor
Svi ispitanici zajedno	Broj MS komponenti	,746*
	Suma Z skorova (glikemija)	,868*
	Suma Z skorova (HOMA IR)	,836*
	Prva komponenta PCA (glikemija)	,503*
	Suma faktora PCA (glikemija)	,813*
	Prva komponenta PCA (HOMA IR)	,770*
	Suma faktora PCA (HOMA IR)	,861*
Kalkulacija po starosnim kategorijama (<18, 18-29, 30+)	Suma Z skorova (glikemija)	,833*
	Suma Z skorova (HOMA IR)	,812*
	Prva komponenta PCA (glikemija)	,786*
	Suma faktora PCA (glikemija)	,859*
	Prva komponenta PCA (HOMA IR)	,784*
	Suma faktora PCA (HOMA IR)	,811*

*p<0.001 †u zagradi je parametar korišćen za kalkulaciju; PCA – *Principal Component Analysis*

Korelaciona analiza pokazuje visok stepen slaganja siMS skora sa svim kontinuiranim skorovima koji se trenutno koriste. Korelacioni koeficijent se kreće u intervalu od 0,758 do 0,866, osim 0,502 za prvu komponentu analize glavnih komponenti. Kada se skorovi izračunaju posebno za starosne kategorije korelacioni koeficijenti se kreću u intervalu od 0,733 do 0,861.

ROC analiza je urađena da bi se utvrdila diskriminaciona moć kontinuiranih skorova. Radi lakšeg sagledavanja, samo tri skora su uzeta u analizu i grafički prikazani. Prvi skor je dobijen sumacijom z skorova (standardizovani reziduali iz regresione analize), drugi skor je dobijen kao suma faktora ponderisana za objašnjeni varijabilitet, a treći skor predstavlja siMS skor. Dihotomni metabolički sindrom je korišćen kao varijabla koja označava status pacijenta (prisutan/odsutan). Rezultati ROC analize su prikazani u tabeli 38.

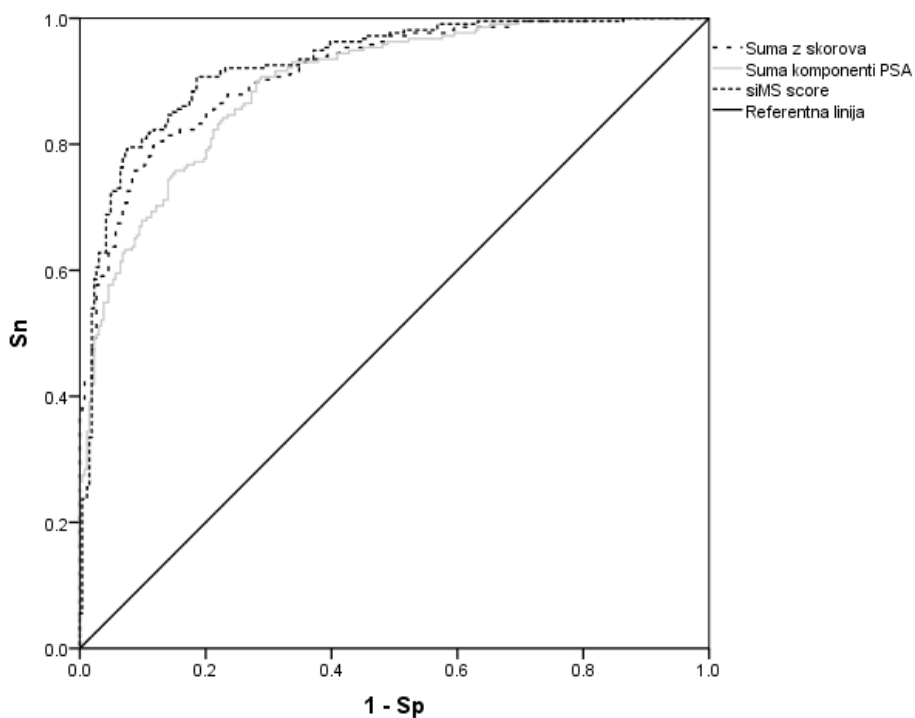
Tabela 38. ROC analiza

Skor	Površina (95% IP)
Rezidual MS skor	0,910 (0,885-0,935)*
PCA skor	0,907 (0,881-0,932)*
siMS skor	0,921 (0,897-0,945)*

*p<0,001

Evidentno je da svi skorovi imaju veliku površinu ispod krive, pri čemu je siMS skor najveći.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 30).



Grafikon 30. ROC analiza kontinuiranih skorova u odnosu na dihotomni MS

Tabela 39. prikazuje primer pet pacijenata koji su praćeni određeni vremenski period i kojima je izračunat siMS skor i siMS risk skor. Ista tabela pokazuje kako se siMS skor menja drugačije u odnosu na siMS risk skor zato što je ovaj drugi uzima u obzir vremensku komponentu i porodičnu anamnezu.

Tabela 39. Pet pacijenata sa izračunatim siMS skorovima i siMS risk skorovima u određenom vremenskom periodu

Pacijent [†]	Vreme	Struk	Visina	TA _s	HDL	Tg	Gli	Star	Porodična	siMS	siMS risk
1 (ž)	Početak	132	167	120	0,91	2,49	5,7	20	+	4,29	2,06
	Nakon 2 god.	120	168	120	1,45	1,31	5,2	22		2,94	1,55
2 (m)	Početak	104	190	140	1,03	2,09	5,5	30	+	3,38	2,71
	Nakon 7 god.	103	190	140	1,1	1,9	5,4	37		3,18	3,13
3 (ž)	Početak	99	161	130	1,17	2,88	5	53	-	3,92	4,15
	Nakon 1 god.	93	161	120	1,30	1,90	5,3	54		3,14	3,39
4 (ž)	Početak	95	161	160	1,19	1,8	5,2	42	+	3,48	3,51
	Nakon 10 god.	90	161	130	1,20	1,60	5,0	52		3,03	3,78
5 (m)	Početak	141	180	125	1,25	1,58	5,3	36	-	3,19	2,55
	Nakon 3 god.	131	180	110	1,2	1,4	5,4	39		2,92	2,53

[†] Pol: m-muški ž-ženski; Struk-Obim struka; TAs – Sistolni krvni pritisak; Gli-Glikemija; Star-Starost; Porodična-Pozitivna porodična anamneza na kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti

Kao što se vidi iz tabele 39, za razliku od siMS skora koji je isključivo odraz komponenti metaboličkog sindroma, siMS risk skor je dodatno zavisao od vremena. siMS skor može da se smanji tokom vremena kod određenog subjekta, ali isti pacijent će imati povećanje siMS risk skora ukoliko mu se nijedna komponenta metaboličkog sindroma ne menja u određenom vremenskom periodu.

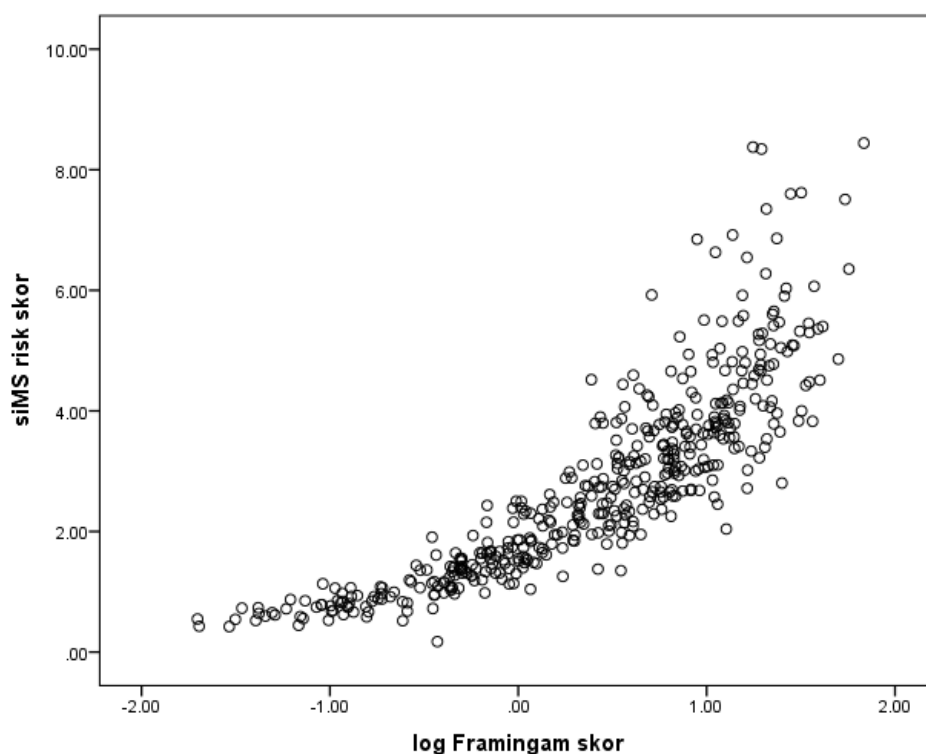
siMS risk skor je upoređivan sa referentnim skorovima, od kojih je izabran Framingamski skor. Korelacija siMS risk skora i Framingamskog skora je prikazana u tabeli 40.

Tabela 40. Korelacija siMS risk skora i Framingamskog skora

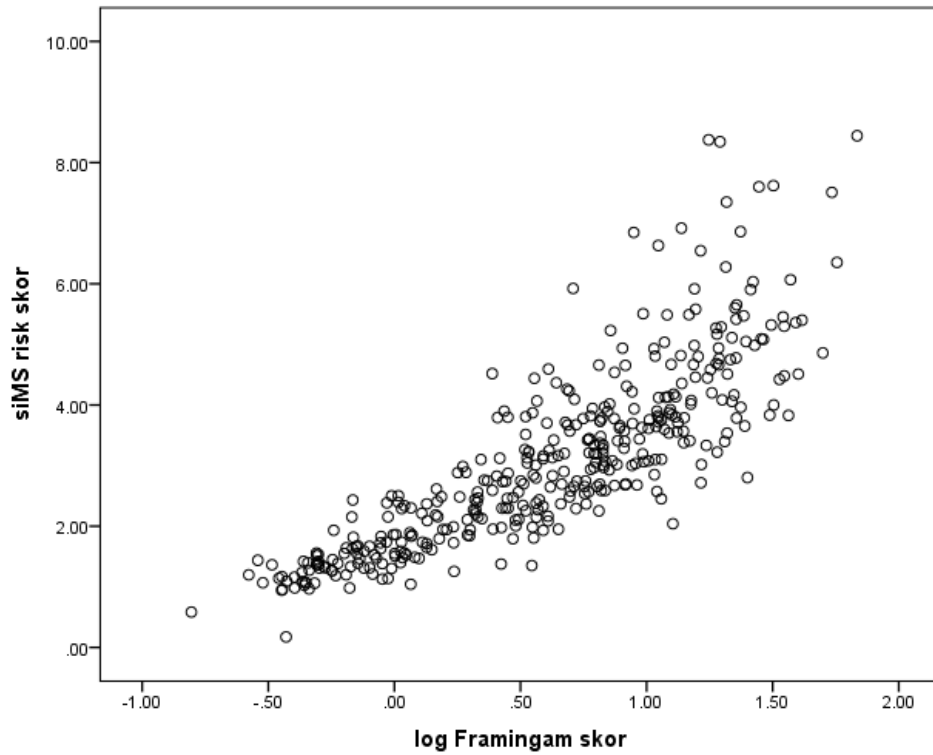
Uzorak	Framingam	Log Framingam
Svi	,773*	,859*
18+	,760*	,841*
30+	,691*	,721*
35+	,662*	,683*

*p<0.001

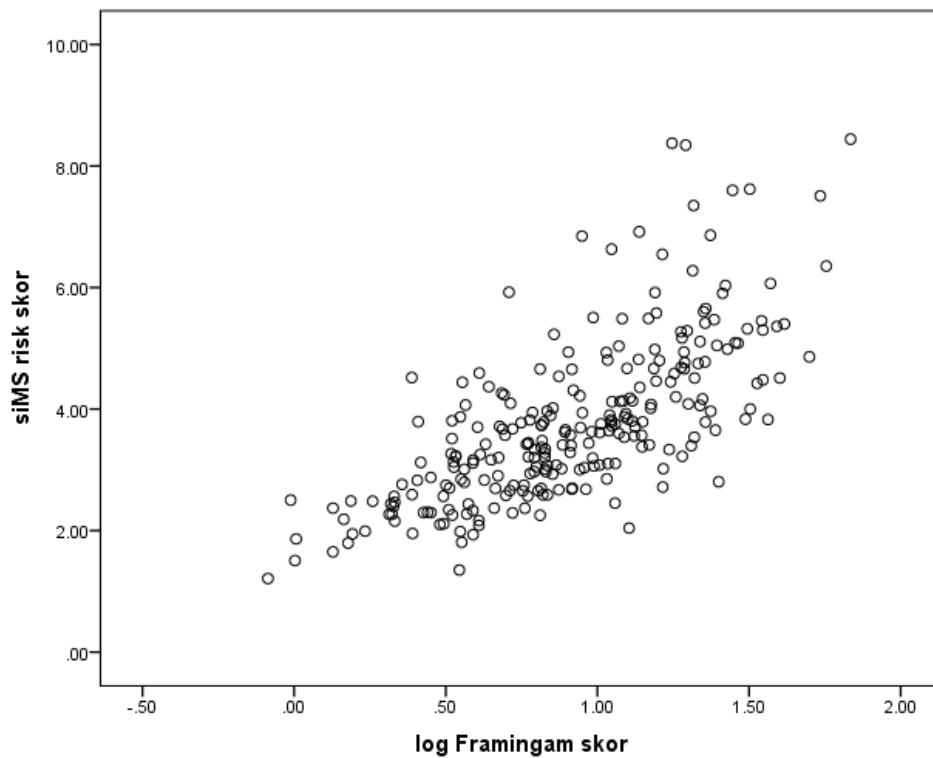
Iz tabele se vidi da se radi o visokom stepenu slaganja. Naravno, kako se radi o starijim pacijentima, tako je disperzija veća (Grafikon 31, Grafikon 32 i Grafikon33), pa je evidentno da je i stepen slaganja manji. Framingam skor je logaritmovan da bi se dobila normalnost raspodele, umanjila vrednost pacijenata koji imaju ekstremne vrednosti Framingam skora, kako bi se mogla testirati linearna povezanost ova dva skora.



Grafikon 31. Korelacija siMS risk skora i logaritmovanog Framingam skora celog uzorka



Grafikon 32. Korelacija siMS risk skora i logaritmovanog Framingham skora za uzorak 18+ godina



Grafikon 33. Korelacija siMS risk skora i logaritmovanog Framingham skora za uzorak 30+ godina

Korelacija kontinuiranih skorova metaboličkog sindroma i funkcionalnih parametara oboljenja jetre prikazana je u tabeli 41.

Tabela 41. Korelaciona matrica kontinuiranih skorova metaboličkog sindroma i enzima jetre (korelacioni koeficijenti)

	AST	ALT	ALP	GGT	logALT	logGGT	log FLI
zGLU	,239	,251	,185	,295	,313	,370	,686
zHOMA	,233	,300	,238	,316	,348	,385	,728
PCA Glu	,337	,411	,195	,437	,479	,493	,755
PCA HOMA	,325	,406	,237	,452	,482	,505	,779
siMS	,264	,302	,125	,363	,363	,403	,672

log – logaritmovana vrednost

Osim korelacije siMS risk sa ALP, sve ostale korelacije su statistički značajne. Najveći stepen slaganja sa enzimskim pokazateljima oboljenja jetre ima skor dobijen analizom glavnih komponenti, dok je siMS, ili sličan skor dobijen sumom z skorova ili bolji.

5. DISKUSIJA

Gojaznost u dvadeset prvom veku predstavlja bolest pandemijskih razmera koja najviše pogađa razvijeni svet, ali sve više i zemlje trećeg sveta (51,52). Studije su pokazale da je abdominalna gojaznost nezavisni faktor rizika za aterogene i metaboličke abnormalnosti u populaciji mladih (53). Problem postaje sve evidentniji sa promenom načina života mladih, naročito u pogledu smanjene fizičke aktivnosti i povećanom unosu kalorične i nezdrave hrane (54). Porast prevalencije gojaznih u Srbiji je i među odraslima i među mladima. Naročito je zabrinjavajući porast učestalosti mladih gojaznih osoba, bilo da se radi o adolescentima, ili o deci mlađeg uzrasta (4,55).

Metabolički sindrom se najčešće vezuje za stariju populaciju. Poslednjih godina mnogobrojne studije ukazuju na porast prevalencije metaboličkog sindroma kod dece, adolescenata i mladih (51). Dodatni problem predstavljaju različite definicije metaboličkog sindroma koje su donekle konzistentne. U poslednjih dvadeset godina različite definicije metaboličkog sindroma su predložene od strane WHO, NCEP ATP, WHF, IAS i AHA (19). Poslednja definicija koja bi trebalo da uskladi sve prethodne je definicija iz 2009. godine (19).

Povezanost gojaznosti (posebno centralne), glavnog kriterijuma za dijagnozu metaboličkog sindroma (po IDF definiciji) i masne jetre u mladih je potvrđena u velikom broju studija (56,57). Hiperinsulinemija promoviše hepatičnu lipogenezu *de novo*, koja je povećana kod pacijenata sa nealkoholnom masnom jetrom (NAFLD), u poređenju sa onima koji nemaju ovu bolest. Povećanje nivoa jetrinih enzima je povezano sa komponentama metaboličkog sindroma, kao i sa samim sindromom (58,59). Zlatni standard za dijagnozu nealkoholne masne jetre je biopsija, ali ovaj metod je invazivan i u najvećem broju slučajeva neopravdan, naročito ako se radi o ranim fazama bolesti (60). Povećane vrednosti alanin aminotransferaze i/ili abnormalnog ultrazvučnog nalaza jetre u smislu hiperehogenog odjeka (*bright liver*), uključujući i moguću hepatomegaliju su parametri za sonografsku dijagnozu nealkoholne masne jetre, naročito kod mlađih osoba (60). U dijagnostici NAFLD važni su i skorovi koji veoma dobro ukazuju na ovo oboljenje. Indeks masne jetre (FLI) bazira se na parametrima antropometrije i analizama krvi (48). Važno je naglasiti da se masna jetra razvija kao kontinuum i da se minimalna

elevacija enzima jetre može detektovati mnogo pre nego što promene postanu vidljive na ultrazvuku. Mnoge studije ukazuju na činjenicu da su povećane transaminaze povezane sa metaboličkim sindromom u adultnoj populaciji. Međutim, u poslednje vreme se pojavljuju studije koje to dokazuju i u populaciji mladih, gde je bolest u početnim stadijumu i često se previdi metodama vizuelizacije.

U našoj studiji, svi metabolički parametri, indeks telesne mase, lipidi, glukoza i insulin su statistički značajno veći u grupi ispitanika sa metaboličkim sindromom. Ovakvi rezultati su očekivani, obzirom da predstavljaju parametre metaboličkog sindroma, ili visoko koreliraju sa njima pa su posledično i oni viši. Druge studije koje se bave sličnom problematikom kod dece, adolescenata i odraslih takođe prikazuju slične rezultate (61–63). Brojne studije ukazuju da insulinska rezistencija predstavlja centralnu komponentu metaboličkog sindroma, iako sama po sebi nije kriterijum za metabolički sindrom. Ipak, patofiziološki mehanizam koji potvrđuje vezu između insulinske rezistencije i komponenti metaboličkog sindroma nije u potpunosti razjašnjen. Insulinska rezistencija je povezana sa aterogenom dislipidemijom i proinflamatornim citokinima, ali je veza sa hipertenzijom i protrombogenim parametrima manje izražena (64). U našoj studiji, insulinska rezistencija i C reaktivni protein bili su značajno viši u grupi pacijenata sa metaboličkim sindromom. U studiji Yudkin i saradnika sprovedenoj na zdravim ispitanicima pokazano je da postoji jaka povezanost između inflamatornih markera i metaboličkog sindroma (65). Naime, ovom studijom potvrđena je značajna pozitivna korelacija između C reaktivnog proteina i komponenti metaboličkog sindroma. Do sličnog zaključka došli su i Florez i saradnici koji su u svom istraživanju ustanovili da je abdominalna gojaznost, najvažnija komponenta metaboličkog sindroma, povezana sa povećanim nivoom CRP-a (66). Osim toga, autori navode da C reaktivni protein korelira sa insulinskom rezistencijom (već ranije pomenuto da nije komponenta sama po sebi, ali predstavlja centralno mesto u patofiziološkom smislu) (66).

Mnoge studije naglašavaju da je metabolički sindrom važan dodatni uzrok povećanja enzima jetre kod gojaznih adolescenata i odraslih (67–69). Naime, centralna gojaznost je sama po sebi faktor rizika za hepatocelularnu nekrozu i već je napomenuto da je jedan od uzroka steato-hepatitisa centralna gojaznost. Obzirom da metabolički sindrom predstavlja gojaznost koja je komplikovana metaboličkim promenama (najnovija definicija ne uzima u obzir centralnu gojaznost kao obavezan kriterijum, ali ova studija

je fokusirana isključivo na centralno gojaznim ispitanicima), onda je očekivano da gojaznost sa metaboličkim promenama bude u većoj meri praćena oštećenjem jetre nego sama gojaznost bez metaboličkih promena.

U našoj studiji ALT i GGT su značajno viši kod pacijenata koji imaju metabolički sindrom. Kada je u pitanju distribucija učestalosti pacijenata sa povećanim vrednostima enzima jetre, razlika je značajna po učestalosti povišenih vrednosti GGT-a i ALT-a. Međutim, mnoge studije koriste nešto niže gornje granice laboratorijskih vrednosti što može biti razlog nepotpunog slaganja rezultata naše studije sa drugim istraživačima (70,71). Naime, u većini studija dobijena je statistički značajno veća učestalost pacijenata sa povišenim vrednostima ALT-a, a radi se o velikim studijama ili već navedenim smanjenim graničnim vrednostima u odnosu na našu studiju (72). Osim toga, veliki broj studija poredi pacijente sa metaboličkim sindromom u odnosu na negojazne zdrave pacijente, pa je i očekivano da ove razlike budu značajne (73). Nasuprot, naša studija poredi gojazne pacijente sa i bez metaboličkog sindroma. Na taj način ispitivali smo suptilne razlike u funkciji jetre koje su posledica metaboličkog sindroma, a ne same gojaznosti, zbog čega su razlike u učestalosti pacijenata sa povišenim vrednostima enzima jetre, kao i prosečne vrednosti, manje nego što je kod drugih istraživača.

AST nije specifičan marker hepatocelularnog oštećenja, kao što je ALT. Osim u jetri nalazi se i u srčanom mišiću, skeletnom mišiću, bubrezima, mozgu, pankreasu i ćelijama krvi (74). Iako ima multiple izvore, najveće koncentracije ALT su u jetri (75). Mnoge studije su pokazale da povećanje ALT, uključujući i vrednosti u gornjem kvartilu referentnog opsega su povezane sa metaboličkim sindromom (62,76). IGF-1 nivo i APRI su slični u obe grupe pacijenata, iako se ALT i GGT nivoi razlikuju, što govori u prilog da sintetska funkcija jetre nije kompromitovana i da se nije razvila fibroza jetre. Međutim, povećanje enzima je više izraženo kod pacijenata sa metaboličkim sindromom u odnosu na pacijente bez metaboličkog sindroma što dodatno potvrđuje sam uticaj metaboličkog sindroma na integritet hepatocita (77,78).

Rezultati multivarijantne regresione analize ukazuju da je metabolički sindrom značajan prediktor varijacije ALT-a kada se uradi prilagođavanje za pol i starost. U jednom od modela, pokazano je da metabolički sindrom nije značajan kada se uradi prilagođavanje za pol, starost i varijable koje su povezane sa metaboličkim sindromom, ali nisu njegove komponente (HOMA iR i mokraćna kiselina). Ipak, u finalnom modelu,

insulinska rezistencija značajno korelira sa ALT, što se ne može reći i za metabolički sindrom. Navod potvrđuje činjenicu da insulinska rezistencija, ekscesivna akumulacija triglicerida u hepatocitima, oksidativni stres i proinflamatorni citokini igraju ključnu ulogu u razvoju i progresiji oštećenja jetre kod gojaznih osoba (79,80). Zapravo, zajednička abnormalnost u ovim stanjima, kao što je insulinska rezistencija i oksidativni stres predstavljaju potencijalnu osnovu za razvoj nealkoholne masne jetre i metaboličkog sindroma (62).

Kao i AST, GGT je takođe nespecifičan enzim koji se može naći u različitim tkivima (81). U našoj studiji, metabolički sindrom je značajno korelirao sa vrednostima GGT u modelima koji su prilagođeni za starost i pol. Poredeći ove modele sa ALT modelima, korelacija metaboličkog sindroma sa GGT je značajna ili blizu značajnosti kada se uradi prilagođavanje za starost, pol i ostale varijable povezane sa metaboličkim sindromom, a koje nisu njegove komponente (osim za HOMA-IR i CRP).

Finalni model pokazuje da su HOMA-IR i CRP (prilagođeni za starost i pol) značajno povezani sa GGT, ali i metabolički sindrom. U prilog ovog zaključka govore i druge studije koje su se bavile analizom povezanosti GGT-a i drugih metaboličkih faktora. Wessel i saradnici su u svojoj studiji pokazali da CRP korelira u visokom stepenu sa GGT i da je u korelaciji sa komponentama metaboličkog sindroma (82). Pored CRP-a, HOMA IR je u visokoj korelaciji sa GGT-om, kako pokazuje studija na nedijabetičnim pacijentima (83). Thamer i saradnici su pokazali da su povećane vrednosti GGT-a značajno povezane sa smanjenom insulinskom senzitivnosti i povećanjem masti u hepatocitima (84).

Loomba i saradnici su potvrdili da je GGT jedan od markera prisustva nealkoholne masne jetre i parametara metaboličkog sindroma, kao što su povećani trigliceridi, povišen krvni pritisak, kao i parametara koji su pridruženi uz metabolički sindrom, a nisu njegove osnovne komponente (insulinska rezistencija, mokraćna kiselina) (85). Hseih i saradnici su pokazali da je povećanje AST, ALT i GGT značajno povezano sa metaboličkim sindromom i da GGT može biti jedan od najreprezentativnijih enzima koji ukazuje na metabolički sindrom (72).

U gojaznih osoba, povećanje priliva slobodnih masnih kiselina u jetru iz hrane, masnog tkiva i povećane *de novo* lipogeneze zajedno dovode do hepatičke steatoze. U jetri, insulin inhibira produkciju glukoze i favorizuje sintezu masnih kiselina. Sa razvojem

insulinske rezistencije na nivou jetre, inhibitorni efekat insulina na produkciju glukoze je umanjen, ali je zato stimulatorni efekat insulina na lipogenezu zadržan. Insulinska rezistencija je u visokoj korelaciji sa steatozom i medikamenti koje umanjuju (poboljšavaju) insulinsku rezistenciju vode ka smanjenju nivoa insulina i smanjenja masti u jetri (58). Kada analiziramo regresione modele i poredimo zaključke sa literaturnim podacima, nameće se zaključak da metabolički sindrom, odnosno primarno insulinska rezistencija koja leži u osnovi metaboličkog sindroma, je značajno povezana sa nivoima jetrinih enzima, prvenstveno ALT i GGT.

Svi pacijenti iz naše studije su mladi adulti pa se može dovesti u pitanje da li je povišen nivo ALP posledica rasta kostiju (koje prestaju da rastu oko 26 godine), gojaznosti ili metaboličkog sindroma (75). To bi moglo biti jedno od ograničenja ove studije, ali svakako ne i razlog da se odbaci hipoteza o povezanosti metaboličkog sindroma s hepatocelularnom nekrozom. Međutim, činjenica da veza između metaboličkog sindroma i funkcije jetre postoji kod adulta koji imaju više od 30 godina, ukazuje da se u našem slučaju može govoriti sinergičkom efektu gojaznosti, metaboličkog sindroma i rasta. Uticaj rasta u ovom slučaju je zanemarljivo mali u poređenju sa metaboličkim sindromom i gojaznošću. U finalnom modelu korelacija leukocita sa ALT-om sugeriše da proinflamatorni citokini iz abdominalnog masnog tkiva ulaze direktno u portalnu cirkulaciju i uzrokuju inflamaciju jetrinog tkiva koja za posledicu ima povećanje vrednosti ALT-a i GGT-a.

Navedene činjenice nedvosmisleno potvrđuju povezanost metaboličkog sindroma, a posebno insulinske rezistencije kao zajedničkog „prekursora“ na razvoj nealkoholne masne jetre kod gojaznih mladih osoba.

Da bi odgovorili na drugi cilj, analizirani su različiti načini u predstavljanju metaboličkog sindroma. U poslednjoj dekadi, paralelno sa promenama u definiciji metaboličkog sindroma, razvijan je i alternativni pristup metaboličkom sindromu. Nedostatak univerzalne definicije i činjenica da je metabolički sindrom definisan kao dihotomno obeležje posmatranja otvaraju mogućnosti za razvoj kontinuiranog skora. Racionalnost za razvoj skora je jasna, jer dihotomizacija vodi velikom gubitku informacija. Minimalne promene u vrednostima komponenti metaboličkog sindroma mogu rezultovati prelaskom pacijenta iz jedne kategorije metaboličkog sindroma u drugu

(metabolički sindrom prisutan/odsutan), a da su se zapravo dogodile zanemarljive promene (46,86). Fenomen je naročito značajan kod pacijenata koji imaju granične vrednosti komponenti metaboličkog sindroma i kod pacijenata koji imaju pozitivne dve od pet ili tri od pet komponenti. Kod tih pacijenata i male razlike u vrednostima komponenti odražavaju se promenom statusa metaboličkog sindroma.

Za sada su najčešće korišćeni pristupi za izračunavanje skora metaboličkog sindroma bili suma standardizovanih reziduala u linearnoj regresiji (Z skorovi) i ponderisani faktorski skorovi u analizi glavnih komponenti (87–91).

Ovi scoring metodi su vrlo precizni i što se tiče većine karakteristika, napredniji od klasičnog metaboličkog sindroma (da/ne), ali imaju nekoliko mana. Glavna mana ovih skorova je što su specifični za uzorak i ne mogu se koristiti u drugim populacijama, odnosno uzorcima (46). I ako bi samo jednog pacijenta uklonili, ili dodali bazi podatka, skor bi se morao ponovo računati, zbog činjenice da je kreiran kroz regresionu analizu ili analizu glavnih komponenti. Takođe, kalkulacije koje se koriste u ovim metodama su veoma komplikovane i zahtevne. Stoga je potrebno da ih radi obučena osoba koja dobro poznaje statističke ili matematičke računarske programe (46). S druge strane, suprotno dihotomnom metaboličkom sindromu, koji računa komponente „podjednako“, odnosno svaka komponenta ima jednaku vrednost, kontinuirani skor metaboličkog sindroma koji se dobija iz analize glavnih komponenti računa vrednost svake komponente drugačije u zavisnosti od „težine“ uticaja svake pojedinačne komponente (92). Druga veoma bitna stavka je da minimalne promene u vrednostima komponenti metaboličkog sindroma su merljive i ulaze u kalkulaciju skora, dok dihotomni pristup nije u mogućnosti da registruje ove promene. Naime, male promene u vrednostima komponenti metaboličkog sindroma, ukoliko se radi o graničnim vrednostima, mogu uticati na promenu statusa metaboličkog sindroma (prisutan/odsutan). Ukoliko se radi o vrednostima koje nisu blizu graničnih, male promene neće biti registrovane kroz status dihotomnog metaboličkog sindroma (46). Nasuprot tome, iste će biti registrovane kontinuiranim skorom, što svakako doprinosi preciznosti ocene metaboličkog statusa (sindroma). Analizirajući literaturu, za sada ne postoji jasna definicija koje komponente metaboličkog sindroma treba da uđu u skor i većina istraživača koristi one komponente koje su sami definisali za skor na osnovu definicije koju sam izabere, ili na osnovu iskustva. Da bi se prevazišao ovaj problem (izbor komponenti metaboličkog sindroma), koji vodi dobijanju skorova koji su

nekomparabilni, kao i problem nepreciznosti dihotomnog skora, kreiran je nov skor koji je komparabilan kroz različite studije ili populacije (46).

Ostale studije koje se bave problematikom i razvojem kontinuiranog skora za metabolički sindrom uglavnom koriste slične komponente metaboličkog sindroma kao i u našem slučaju. siMS skor koji smo mi razvili koristi iste komponente koje se koriste za dijagnozu metaboličkog sindroma po Albertiju i saradnicima (19). Kada je u pitanju skor dobijen pomoću analize glavnih komponenti, većina studija sugerise da se radi o jednofaktorskoj strukturi skora (93–97). Faktorski skor može biti izračunat, ili kao suma faktora koji su ponderisani objašnjenim varijabilitetom, ili kao jedan faktor (97,98). Ne postoje standardizovane varijable koje ulaze u kalkulaciju faktorskog skora u analizi glavnih komponenti. Većina istraživača koristi četiri umesto pet varijabli, neki umesto glukoze koriste insulin ili insulinsku rezistenciju (HOMA iR), odnos triglicerida i HLD-a, sistolni pritisak ili prosečan arterijski pritisak. Osnovna svrha je da se umani broj varijabli i time broj faktora koji će se dobiti analizom glavnih komponenti. To je i jedan od razloga zašto istraživači teže jednofaktorskoj strukturi skora. Konfirmatorna faktorska analiza u ovim studijama je pokazala da su faktorska opterećenja obima struka i glikoregulacije veća nego što su faktorska opterećenja krvnog pritiska i lipida (93,97). Niže faktorsko opterećenje kada je u pitanju glukoza je nađeno samo u jednoj studiji, ali je ta studija vezana za Azijsku populaciju (99). Ostale studije koje više analiziraju Evropske ili Američke populacije nemaju ovakav rezultat.

Rezultati naše studije ukazuju da siMS skor korelira visoko sa ostalim kontinuiranim skorovima, ali je daleko lakši za izračunavanje i može biti primenjen na individualne pacijente kao i za praćenje pacijenata. Za razliku od siMS skora, skorovi dobijeni sumom Z skorova iz regresione analize, ili sumiranjem komponenti dobijenih analizom glavnih komponenti ne mogu biti primenjeni na jednog pacijenta niti mogu biti korišćeni u svrhu praćenja. Oni su primenljivi samo u grupi pacijenata i isti se mogu pratiti u nadi da neće biti gubitaka u praćenju pacijenata, jer bi to uticalo na preciznost izračunatog skora. Korelaciona analiza siMS skora i ostalih skorova pokazuje visok stepen slaganja, sa korelacionim koeficijentima koji su veći od 0,8. Pošto je opseg godina u našoj studiji veoma širok, kalkulacije kontinuiranih skorova (suma Z skorova i analiza glavnih komponenti) urađene su i posebno za starosne grupe, da bi se eliminisao mogući „*bias*“. Korelacioni koeficijenti su slični u svakom posebnom uzorku, što potvrđuje da je

siMS skor precizan bez obzira na starost ispitanika. Bitno je napomenuti da u siMS skor ne ulazi životna dob, ali ulazi u siMS risk skor. ROC analiza (*Receiver Operating Characteristics*) ukazuje da svi kontinuirani skorovi imaju visoku diskriminacionu moć za prisustvo/odsustvo metaboličkog sindroma. Ovo je očekivano pošto su svi skorovi izračunavani iz komponenti metaboličkog sindroma. Visoka korelacija između siMS skora i drugih skorova rezultuje sličnoj površini ispod krive. Treba napomenuti da siMS skor ima najveću površinu ispod krive, poredeći sa ostalim kontinuiranim skorovima.

Kao dodatak siMS skor, siMS risk skor je izveden iz siMS skora da bi kvantifikovali rizik za nastanak kardiovaskularnog insulta, koristeći istu osnovu jednostavne formule kakva je siMS skor formula. Obzirom da je studija koja je urađena studija preseka i da ne postoji praćenje pacijenata, nije moguće ispitati povezanost mogućeg ishoda (insulta) i siMS risk skora kao što je to urađeno u studijama u kojima postoji dugogodišnje praćenje pacijenata (100–102). Obzirom da se siMS risk skor validira pomoću korelacije, odnosno slaganja sa drugim validnim skorovima otvara se mogućnost da dok se ne uradi studija praćenja procenimo validnost skora. Iz tog razloga izabran je skor D'Agostino i saradnika (100). Rezultati ovog skora su transformisani logaritmovanjem da bi dobili normalnost raspodele i na taj način ispitivali linearnu korelaciju. Kao što je prikazano u rezultatima, siMS risk skor pokazuje veoma visok stepen slaganja sa referentnim skorom, ali je siMS risk skor daleko jednostavniji i lakši za izračunavanje od skora D'Agostino i saradnika. Pored toga, nedostatak podatka o događaju zbog izostanka praćenja pacijenata ne daje mogućnost izračunavanja prelomne tačke (*Cut-off value*) koja bi trebalo da se izračuna u budućim prospektivnim studijama. Takođe, siMS risk skor bi trebao da se pokaže kao superioran u praćenju individualnog pacijenta, jer postoji mogućnost izračunavanja promene skora u vremenu, što je najveće ograničenje trenutnih kontinuiranih skorova.

Korelaciona analiza kontinuiranih skorova i funkcionalnih parametara oboljenja jetre (enzimi, skorovi) pokazuje da kontinuirani skorovi imaju daleko veći stepen slaganja sa vrednostima enzima jetre i skorovima (AAR i FLI) od klasičnog dihotomnog metaboličkog sindroma (ima/nema). Evidentno je da je siMS skor u daleko većem stepenu korelacije od sume z skorova (dobijenih kao standardizovani reziduali u regresionoj analizi), ali nešto manji stepen slaganja od faktora dobijenih analizom glavnih komponenti. To je i očekivano, jer je analiza glavnih komponenti dosta kompleksnija, ali

uzima u obzir faktorsko opterećenje, odnosno ne računa svaki faktor podjednako u analizi. Regresioni skor, nasuprot tome računa podjednako svaku komponentu i time gubi na preciznosti metaboličkog statusa. siMS skor iako „izgleda“ kao da računa komponente jednako na osnovu formule, on to zapravo ne radi iz jednog prostog razloga. Suština je u tome da glikemija i trigliceridi mogu biti povišeni više puta u odnosu na referentnu vrednost dok obim struka i pritisak ne mogu pa je evidentno da je opterećenje sa glikemijom i trigliceridima veće nego sa obimom struka i pritiskom. Ipak, preciznost skora nije kao kod analize glavnih komponenti što je i jedan od razloga nešto lošijeg slaganja siMS skora sa funkcionalnim parametrima oboljenja jetre. Na osnovu rezultata, jasno je da se radi o veoma zadovoljavajućem stepenu slaganja i klinički upotrebljivom skoru u svrhu praćenja stanja jetre.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata studije možemo da donesemo sledeće zaključke:

1. Postoji značajna povezanost između nealkoholnog steato-hepatitisa i metaboličkog sindroma. Promene u integritetu hepatocita koje se vide kroz enzime jetre su izraženije kod pacijenata koji su gojazni i imaju metabolički sindrom, u poređenju sa gojaznim pacijentima koji nemaju metabolički sindrom. Insulinska rezistencija je patogenetski mehanizam nezavistan od metaboličkog sindroma kod gojaznih mladih adulta. Insulinska rezistencija igra ključnu ulogu u razvoju i metaboličkog sindroma i nealkoholne masne jetre.
2. Kontinuirani skorovi metaboličkog sindroma pokazuju visok stepen korelacije sa parametrima nekroze jetre, daleko veći nego što je to metabolički sindrom prikazan kroz dihotomno obeležje posmatranja. Validnost i preciznost siMS skora omogućava lakoću izračunavanja i korišćenja u rutinskoj kliničkoj praksi, a korelacija sa funkcionalnim parametrima oboljenja jetre je veoma dobra.
3. Izbor adekvatnog statističkog metoda za modelovanje kompleksnih odnosa kakav je odnos nealkoholne masne jetre i metaboličkog sindroma umnogome zavisi od obeležja posmatranja koje analiziramo, kao i hipoteze.

7. L I T E R A T U R A

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison's principles of internal medicine. Star. 2008;2958.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i – xii, 1–253.
3. Wang YC, Colditz G, Kuntz K. Forecasting the Obesity Epidemic in the Aging U.S. Population. Obesity. 2007;15(11):2855–65.
4. Tanja K. Zdravlje stanovnika Srbije, Analitička studija od 1997-2007. Beograd; 2008. Dostupno na: [http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Zdravlje stanovnika 1997-2007.pdf](http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Zdravlje_stanovnika_1997-2007.pdf)
5. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. JAMA. 2008;299(20):2401–5.
6. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059–62.
7. Doak CM, Visscher TLS, Renders CM, Seidell JC. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. Obes Rev. 2006;7(1):111–36.
8. Gardner D, Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. In: 9th ed. McGraw Hill; 2011.
9. O'Rahilly S, Farooqi IS. The Genetics of Obesity in Humans. Endotext. 2000.
10. Andreoli T., Carpetner C., R. G, J L. Cecil Medicine. 8th ed. Saunders; 8 edition; 2010.
11. Jovan M. Klinička psihijatrija. Beograd: Medicinski fakultet; 2001.

12. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(4):370–7.
13. Pietrzyk L, Torres A, Maciejewski R, Torres K. Obesity and Obese-related Chronic Low-grade Inflammation in Promotion of Colorectal Cancer Development. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(10):4161–8.
14. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.
15. Who WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Vol. 15, *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 1999.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–97.
17. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio heart study. *Circulation.* 2004;110(10):1251–7.
18. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3153–9.
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
20. Beltran-Sanchez H, Harhay MOM, Harhay MOM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):697–703.

21. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: The MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes, Obes Metab.* 2005;7(4):397–405.
22. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(4):330–8.
23. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med.* 2001;21(1):31–51.
24. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:219–46.
25. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):635–46, viii – ix.
26. Dimitrijevic-Sreckovic VS, Sreckovic BM, Djordjevic PB, Gostiljac DM, Covic M, Soldatovic I, et al. Insulin resistance and increased PAI-1 as factors of non-alcoholic fat liver disease in children, adolescents and youth metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2010;53(1):618.
27. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry.* 2009;65:732–41.
28. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis.* 1986;8:283–98.
29. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221–31.
30. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42(1):44–52.

31. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(8):883–9.
32. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127(5):700–4.
33. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005;22(9):1129–33.
34. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes.* 1998;47:699–713.
35. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Epidemiology.* 2007;17:863–9.
36. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:113–21.
37. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844–50.
38. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343–51.
39. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842–5.
40. Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(3):295–300.
41. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones (Athens).* 2006;5(4):259–69.

42. Gallistl S, Sudi KM, Aigner R, Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(11):1640–3.
43. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med*. 2009;8(41):55–60.
44. FIELD A. Andy Field - Discovering Statistics Using SPSS, Second Edition. Lavoisier.Fr. 2005. p. 1–816.
45. H A, H M. Advising on Research Methods: A consultant’s companion. Huizen: The Netherlands: Johannes van Kessel Publishing; 2008.
46. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS Score: Simple Method for Quantifying Metabolic Syndrome. Catapano A, editor. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146143.
47. 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*. 1985;28(7):412–9.
48. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
49. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1271–6.
50. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001;104(4):393–8.
51. Ogden C, Carroll M, Kit B, Flegal K. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):483–90.

52. Han E, Powell LM. Effect of food prices on the prevalence of obesity among young adults. *Public Health*. 2011;125(3):129–35.
53. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003;115 Suppl :37S – 41S.
54. Lindström J, Absetz P, Hemiö K, Peltomäki P, Peltonen M. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity – efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutr*. 2010;13(6A):993–9.
55. Vukovic R, Zdravkovic D, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Vukovic A, et al. Metabolic syndrome in obese children and adolescents in Serbia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(7-8):903–9.
56. Dimitrijevic-Sreckovic V, Soldatovic I, Culafic D, Sreckovic B, Popovic S, Djordjevic P, et al. Liver function test changes in centrally obese youth with metabolic syndrome in a Serbian population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(6):427–33.
57. Kelishadi R, Cook S, Adibi A, Faghihimani Z, Ghatrehsamani S, Beihaghi A, et al. Association of the components of the metabolic syndrome with non- alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):29.
58. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519–23.
59. Suh SY, Choi SE, Ahn HY, Yang HM, Kim YI, Sung NJ. The association between normal alanine aminotransferase levels and the metabolic syndrome: 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2009;58(12):1731–6.
60. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):525–40.
61. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, et al.

- Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2093–102.
62. Hanley AJG, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM. Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3140–7.
 63. Dimitrijevic-Sreckovic V, Colak E, Djordjevic P, Gostiljac D, Sreckovic B, Popovic S, et al. Prothrombogenic factors and reduced antioxidative defense in children and adolescents with pre-metabolic and metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(9):1140–4.
 64. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SCJ, Lenfant C. 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.
 65. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972–8.
 66. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(1):92–100.
 67. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr*. 2000;136(6):727–33.
 68. Ruhl CE, Everhart JE. Trunk Fat Is Associated With Increased Serum Levels of Alanine Aminotransferase in the United States. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1346–56.e3.
 69. Wu XY, Hu CL, Wan YH, Su PY, Xing C, Qi XY, et al. Higher waist-to-height

- ratio and waist circumference are predictive of metabolic syndrome and elevated serum alanine aminotransferase in adolescents and young adults in mainland China. *Public Health*. 2012;126(2):135–42.
70. Van Vliet M, Von Rosenstiel IA, Schindhelm RK, Brandjes DPM, Beijnen JH, Diamant M. The association of elevated alanine aminotransferase and the metabolic syndrome in an overweight and obese pediatric population of multi-ethnic origin. *Eur J Pediatr*. 2009;168(5):585–91.
 71. Straznický NE, Lambert E a, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14:139–48.
 72. Hsieh MH, Ho CK, Hou NJ, Hsieh MY, Lin WY, Yang JF, et al. Abnormal liver function test results are related to metabolic syndrome and BMI in Taiwanese adults without chronic hepatitis B or C. *Int J Obes*. 2009;33(11):1309–17.
 73. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Forziato C, et al. Preclinical manifestations of organ damage associated with the metabolic syndrome and its factors in outpatient children. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):611–5.
 74. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet*. 2000;355(9204):591–2.
 75. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–71.
 76. Kim HC, Choi KS, Jang YH, Shin HW, Kim DJ. Normal serum aminotransferase levels and the metabolic syndrome: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Yonsei Med J*. 2006;47(4):542–50.
 77. Colak Y, Senates E, Ozturk O, Yilmaz Y, Zemheri E, Yilmaz Enc F, et al. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(3):255–61.

78. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008;7(4):350–7.
79. Riley P, O’Donohue J, Crook M. A growing burden: the pathogenesis, investigation and management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Pathol.* 2007;60(12):1384–91.
80. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):538–43.
81. Keefe EB, Sunderland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Dig Dis Sci.* 1986;31(10):1056–61.
82. Wessel J, Moratorio G, Rao F, Mahata M, Zhang L, Greene W, et al. C-reactive protein, an “intermediate phenotype” for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/ β -adrenergic pathway loci. *J Hypertens.* 2007;25(2):329–43.
83. Shin JY, Chang SJ, Shin YG, Seo K-S, Chung CH. Elevated serum gamma-glutamyltransferase levels are independently associated with insulin resistance in non-diabetic subjects.. Vol. 84, *Diabetes research and clinical practice.* 2009;84:152–7.
84. Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res.* 2005;37(4):246–51.
85. Loomba R, Rao F, Zhang L, Khandrika S, Ziegler MG, Brenner DA, et al. Genetic covariance between gamma-glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins. *Gastroenterology.* 2010;139(3):845.e1–845.

86. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation*. 2007;115(13):1806–10;
87. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* (London, England). 2006;368(9532):299–304.
88. Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, Franks PW, Wareham NJ, Andersen LB, et al. Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children: the European Youth Heart Study (EYHS). *Diabetes Care*. 2004;27(9):2141–8.
89. Eisenmann JC, Katzmarzyk PT, Perusse L, Tremblay A, Després J-P, Bouchard C. Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Québec family study. *Int J Obes*. 2005;29(9):1077–83.
90. Batey LS, Goff DC, Tortolero SR, Nichaman MZ, Chan W, Chan FA, et al. Summary measures of the insulin resistance syndrome are adverse among Mexican-American versus non-Hispanic white children: the Corpus Christi Child Heart Study. *Circulation*. 1997;96(12):4319–25.
91. Katzmarzyk PT, Pérusse L, Malina RM, Bergeron J, Després JP, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Québec Family Study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(2):190–5.
92. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:8.
93. Li C, Ford ES. Is there a single underlying factor for the metabolic syndrome in adolescents? A confirmatory factor analysis. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1556–61.
94. Martinez-Vizcaino V, Ortega FB, Solera-Martinez M, Ruiz JR, Labayen I, Eenseo D, et al. Stability of the factorial structure of metabolic syndrome from

- childhood to adolescence: a 6-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:81.
95. Martínez-Vizcaíno V, Martínez MS, Aguilar FS, Martínez SS, Gutiérrez RF, López MS, et al. Validity of a single-factor model underlying the metabolic syndrome in children: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1370–2.
 96. Woolston A, Tu Y-K, Baxter PD, Gilthorpe MS. A comparison of different approaches to unravel the latent structure within metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(4):e34410.
 97. Pladevall M, Singal B, Williams LK, Brotons C, Guyer H, Sadurni J, et al. A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(1):113–22.
 98. Wijndaele K, Beunen G, Duvigneaud N, Matton L, Duquet W, Thomis M, et al. A continuous metabolic syndrome risk score: Utility for epidemiological analyses. *Diabetes Care*. 2006; 6 (29):2329.
 99. Huo D, Wang W, Li X, Gao Q, Wu L, Luo Y, et al. Evaluation of two single-factor models of metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis for an adult population in Beijing. *Lipids Health Dis*. 2013;12:61.
 100. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JMB, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–53.
 101. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611–9.
 102. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.

PRILOZI

Biografija autora

Ivan Soldatović je rođen 6.10.1979. godine u Šapcu, gde je završio osnovnu školu i gimnaziju.

Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1998 godine, a diplomirao 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,75.

Obavezan lekarski staž počeo je da obavlja tokom 2008. godine u Kliničkom Centru Srbije u Beogradu i Opštoj bolnici „Dr Laza K Lazarević“ u Šapcu. Nakon završenog staža i položenog državnog ispita, volontira na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma i na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku.

U zvanje saradnika u nastavi na Institutu za medicinsku statistiku i informatiku na Medicinskom fakultetu u Beogradu izabran je 2009. godine. Iste godine završio je akademsku specijalizaciju iz Statistike u kliničko-laboratorijskom eksperimentu i upisan je na doktorske studije, smer Endokrinologija.

2011. godine izabran je u zvanje asistenta i učestvuje u redovnoj i poslediplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Sarađuje sa velikim brojem istraživača i naučno-istraživačkih institucija, što pokazuje i broj publikacija u stranim i domaćim časopisima koji je veći od 80.

Govori engleski i nemački jezik.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ivan Soldatović

broj upisa EN-03/09

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Ispitivanje uticaja metaboličkog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba”

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 24.7.2016. god.



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Ivan Soldatović

Broj upisa EN-03/09

Studijski program Endokrinologija

Naslov rada “Ispitivanje uticaja metaboličkog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba”

Mentor Vesna Dimitrijević-Srećković

Potpisani Ivan Soldatović

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

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

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

U Beogradu, 24.7.2016. god.

Potpis doktoranda



Izjava o korišćenju

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

“Ispitivanje uticaja metaboličkog sindroma na funkciju jetre kod mladih gojaznih osoba”

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

U Beogradu, 24.7.2016. god.

Potpis doktoranda

