

# Populacijsko-genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa

---

Kolčić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2009

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:533536>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Kolčić, Ivana (2009) *Populacijsko-genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa [Population-genetics and environmental determinants of metabolic syndrome in the population of island Vis]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/588>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Kolčić**

**Populacijsko-genetičke i okolišne  
odrednice metaboličkog sindroma u  
populaciji otoka Visa**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2009.

Ova disertacija izrađena je na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, tijekom lipnja 2006. – rujna 2008. godine.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ariana Vorko Jović

Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Povijesni okvir .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Definicije metaboličkog sindroma .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Proširenost metaboličkog sindroma .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.1. Prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu .....</b>	<b>14</b>
<b>1.3.2. Prevalencija metaboličkog sindroma u Hrvatskoj.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4. Rizični čimbenici povezani s razvojem metaboličkog sindroma.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.1. Okolišni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom .....</b>	<b>22</b>
1.4.1.2. Pretilost.....	23
1.4.1.3. Inzulinska rezistencija .....	28
1.4.1.4. Prehrana.....	30
1.4.1.5. Tjelesna aktivnost.....	33
1.4.1.6. Pušenje .....	35
1.4.1.7. Alkohol.....	36
1.4.1.8. Socioekonomski status .....	37
1.4.1.9. Psihosocijalni status .....	39
1.4.1.10. Neki biokemijski pokazatelji povezani s metaboličkim sindromom .....	40
<b>1.4.2. Genetički čimbenici povezani s metaboličkim sindromom .....</b>	<b>46</b>
<b>1.4.2.1. Heritabilnost .....</b>	<b>48</b>
<b>1.4.2.2. Osobna heterozigotnost genoma .....</b>	<b>55</b>
<b>1.5. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za razvoj bolesti.....</b>	<b>57</b>
<b>1.6. Sprječavanje i liječenje metaboličkog sindroma .....</b>	<b>62</b>
<b>2. CILJ I SVRHA RADA .....</b>	<b>65</b>
<b>2.1. Hipoteze.....</b>	<b>66</b>
<b>2.2. Ciljevi istraživanja .....</b>	<b>67</b>

<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>68</b>
3.1. Opis istraživane populacije .....	70
3.2. Mjerenja i fenotipska svojstva .....	71
3.2.1. Biokemijska svojstva .....	72
3.2.2. Antropometrijska mjerenja .....	72
3.2.3. Periferni arterijski tlak .....	74
3.2.4. Omjer tlaka na gležnju i ruci (engl. <i>ankle brachial pressure index</i> ) .....	74
3.2.5. Upitnik.....	75
3.2.6. Navike .....	76
3.2.7. Izvedene varijable .....	77
3.2.8. Podaci o rodbinskim vezama.....	80
3.3. Izolacija DNK .....	81
3.4. Genotipizacija .....	81
3.5. Izračunavanje heritabilnosti .....	82
3.6. Izračunavanje osobne heterozigotnosti genoma.....	83
3.7. Cjelogenomska analiza .....	85
3.8. Statistička analiza.....	86
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>88</b>
4.1. Opis istraživnog uzorka .....	89
4.2. Sastavnice metaboličkog sindroma.....	92
4.3. Okolišne odrednice metaboličkog sindroma.....	99
4.4. Populacijsko-genetičke odrednice metaboličkog sindroma.....	115

<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>125</b>
<b>5.1. Prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica .....</b>	<b>126</b>
<b>5.2. Usporedba ATP III i IDF definicije.....</b>	<b>128</b>
<b>5.3. Rizični čimbenici povezani s metaboličkim sindromom .....</b>	<b>130</b>
<b>5.3.1. Okolišni čimbenici rizika .....</b>	<b>131</b>
<b>5.3.2. Populacijsko-genetički čimbenici rizika.....</b>	<b>135</b>
<b>5.3.2.1. Heritabilnost .....</b>	<b>138</b>
<b>5.3.2.2. Osobna heterozigotnost genoma .....</b>	<b>139</b>
<b>5.3.2.3. Genetički biljezi i cjelogenomska analiza.....</b>	<b>141</b>
<b>5.3.3. Objašnjenje varijance metaboličkog sindroma .....</b>	<b>142</b>
<b>5.4. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik .....</b>	<b>143</b>
<b>5.5. Ograničenja istraživanja .....</b>	<b>144</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>146</b>
<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>149</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>151</b>
<b>9. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>153</b>
<b>10. PRILOZI .....</b>	<b>175</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>200</b>

## Popis oznaka i kratica

ATP III	– <i>Adult Treatment Panel III</i>
CRP	– C-reaktivni protein
CRT	– algoritam klasifikacije i regresije (engl. <i>classification and regression tree</i> )
DNK	– deoksiribonukleinska kiselina
EPQ	– Eysenckov upitnik osobnosti (engl. <i>Eysenck Personality Questionnaire</i> )
$f$	– koeficijent srođivanja (engl. <i>inbreeding coefficient</i> )
FA	– faktorska analiza (engl. <i>factor analysis</i> )
GHQ	– Opći upitnik o zdravlju (engl. <i>General Health Questionnaire</i> )
HDL	– lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein</i> )
HOMA	– homeostatski model inzulinske rezistencije (engl. <i>Homeostasis Model Assessment</i> )
IDF	– <i>International Diabetes Federation</i>
IP	– interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i> )
IR	– interkvartilni raspon
ITM	– indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i> )
LDL	– lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i> )
OGTT	– oralni test opterećenja glukozom (engl. <i>oral glucose tolerance test</i> )
OHG	– osobna heterozigotnost genoma (engl. <i>individual genome-wide heterozygosity</i> )
OHG <sub>f</sub>	– genomska heterozigotnost
OHG <sub>FEstim</sub>	– genomski koeficijent srođivanja
OHG <sub>MLH</sub>	– multilokusna heterozigotnost genoma
OR	– omjer šansi (engl. <i>odds ratio</i> )
PAI-1	– inhibitor aktivatora plazminogena (engl. <i>plasminogen activator inhibitor</i> )
SNP	– polimorfizam jednog nukleotida (engl. <i>single-nucleotide polymorphism</i> )
STR	– mikrosatelitni biljeg (engl. <i>short tandem repeat</i> )
SZO	– Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i> )
tPA	– tkivni aktivator plazminogena (engl. <i>tissue plasminogen activator</i> )
VLDL	– lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. <i>very low density lipoprotein</i> )



## **1. UVOD**

Metabolički sindrom je jedan od značajnijih javnozdravstvenih problema. Razlog za to krije se u njegovoj visokoj i još uvijek rastućoj prevalenciji, kao i u povećanom riziku za obolijevanje i smrt od niza kroničnih bolesti, poput kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa dva, kod osoba koje boluju od tog sindroma.

Metabolički sindrom čini nekoliko sastavnica. To su pretilost i abdominalni suvišak masnog tkiva, poremećena tolerancija glukoze, povišeni krvni tlak i dislipidemija, tj. povišena koncentracija triglicerida i snižena koncentracija HDL kolesterola.

Povijest pojma i izraza «metabolički sindrom» duga je i bogata. Već je gotovo cijelo stoljeće prisutan u medicinskoj literaturi, ali pod raznim imenima i određen različitim uvjetima. Iako su se opsežno istraživale sve odrednice metaboličkog sindroma, još do danas nema jedinstvenog dogovora oko postavljanja njegove dijagnoze, kao niti oko njegove etiologije. Neki stručnjaci čak i osporavaju njegovo postojanje, iako se promjene u metabolizmu koje ga karakteriziraju pojavljuju zajedno mnogo češće nego što bi se to očekivalo pukom slučajnošću. Međutim, znanstvenici i liječnici koji se bave ovom problematikom slažu se da je njegovo sprječavanje, pravovremeno otkrivanje i liječenje od velike važnosti kako bi se smanjilo opterećenje kroničnim bolestima u populaciji, a za mnoge od njih se smatra kako je upravo metabolički sindrom jedan od glavnih pokretača.

## 1.1. Povijesni okvir

Prvi spomen metaboličkog sindroma, iako ne pod tim imenom, u literaturi je zabilježen još prije 90 godina. A čak prije 250 godina talijanski liječnik Morgagni primijetio je povezanost između visceralne pretilosti (intraabdominalno masno tkivo), hipertenzije, ateroskleroze, povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi i epizoda opstruktivne dispneje za vrijeme sna.<sup>1</sup>

Za vrijeme Prvog svjetskog rata dvojica liječnika iz Austrije, Karl Hitzemberger i Martin Richter-Quittner, bavili su se problemom povezanosti krvnog tlaka i dijabetesa.<sup>2</sup> Svoje rezultate objavili su tek nakon rata, 1921. godine, u isto vrijeme kad su i Šveđanin Eskil Kylin i Španjolac Gregorio Marañon objavili slična istraživanja o istovremenoj pojavi hipertenzije i dijabetesa među odraslim osobama, predloživši i zajedničke mehanizme njihova nastanka. Godinu dana kasnije, Kylin je proširio svoja zapažanja, pridružujući spomenutim metaboličkim promjenama i visoku koncentraciju mokraćne kiseline, a njihovo grupiranje nazvao je «sindromom hipertenzije-hiperglikemije-hiperuricemije».<sup>2</sup>

Vrlo važna godina u povijesti metaboličkog sindroma je 1947., kada je Vague prvi opisao razliku između androidnog i ginoidnog oblika pretilosti.<sup>2</sup> Vague je istaknuo važnost androidne pretilosti (nakupljanje masnog tkiva u području abdomena) u razvoju različitih metaboličkih poremećaja. Naglasio je kako je androidni tip pretilosti povezan s prijevremenim razvojem ateroskleroze i dijabetesa, istaknuvši kako je čak 80-90% dijabetesa u odrasloj dobi uzrokovano upravo tim tipom pretilosti. Također je zaključio da androidni tip pretilosti povećava rizik za razvoj gihta i mokraćnih kamenaca.<sup>3</sup>

Istraživanje metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica posebno se proširilo nakon 1965. godine. Tako je Francuz Camus opisao «metabolički trisindrom», koji je uključivao giht, dijabetes i hiperlipidemiju.<sup>2</sup> Talijani Avogaro i Crepaldi primijetili su da mnogi pacijenti imaju hiperlipidemiju i dijabetes, a i pretili su u isto vrijeme. Ponekad je bila prisutna i hipertenzija i koronarna bolest, pa su tu pojavu nazvali «plurimetabolički

sindrom”.<sup>2</sup> Nijemci Mehnert i Kuhlmann povezali su porast prevalencije ranije spomenutih metaboličkih poremećaja s načinom prehrane i stilom života.<sup>2</sup>

Izraz «metabolički sindrom» prvi se puta u literaturi spominje 1981. godine. Uveli su ga Hanefeld i Leonhardt, a uključivao je dijabetes tipa 2, hiperinzulinemiju, pretilost, hipertenziju, hiperlipidemiju, giht i trombofiliju. Ovi autori također su istaknuli da je podloga za razvoj sindroma genetska sklonost, kao i čimbenici okoliša, poput prekomjernog unosa hrane i smanjene tjelesne aktivnosti.<sup>2</sup>

Godina 1988. posebno je istaknuta u povijesti metaboličkog sindroma. Tada je Gerald Reaven održao predavanje u čast Fredericka Granta Bantinga i objavio znanstveni članak o etiopatogenezi, kako ga je on nazvao, «sindroma X».<sup>4</sup> Njegova je hipoteza bila da je inzulinska rezistencija zajednički etiološki čimbenik za cijelu grupu metaboličkih poremećaja, koja se sastoji od poremećene tolerancije glukoze, hiperinzulinemije, povišene koncentracije triglicerida, smanjene koncentracije HDL kolesterola i hipertenzije. Također je naglasio povećani rizik ateroskleroze kod osoba koje imaju sindrom X, kao i utjecaj genetskih i okolišnih čimbenika u razvoju inzulinske rezistencije.<sup>2,4</sup> Međutim, Reaven nije u definiciju uključio pretilost, koja je kasnije postala nezaobilazan uvjet u svim definicijama. Naime, Reaven je smatrao da je pretilost samo još jedan od okolišnih čimbenika, poput npr. tjelesne neaktivnosti, koji utječe na osjetljivost tkiva na inzulin, a da se inzulinska rezistencija, kao i ostale sastavnice sindroma X, mogu javiti i kod osoba koje nisu pretile.<sup>5</sup> Nekoliko godina kasnije Reaven je objavio znanstveni rad u kojem je opisao i druge abnormalnosti koje bi se mogle pridodati njegovom prvobitno predloženom sindromu X i koje su posljedica inzulinske rezistencije, a povezane su s koronarnom bolešću srca.<sup>6</sup> To su bile mikrovaskularna angina, hiperuricemija i abnormalnost u fibrinolitičkom sustavu – povišena koncentracija inhibitora aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*).

Norman Kaplan ipak je dodao središnji tip pretilosti kao još jedno obilježje Reavenovom sindromu X, naglašavajući kako je upravo taj tip pretilosti odgovoran za hiperinzulinemiju koja zatim dovodi do razvoja hipertenzije, dijabetesa i

hipertrigliceridemije. Tako je on uveo i novo ime, «smrtonosni kvartet», kako bi naglasio njegovu važnost u razvoju kardiovaskularnih bolesti, a njegove sastavnice bile su središnji tip pretilosti, poremećena tolerancija glukoze, hipertrigliceridemija i hipertenzija.<sup>7</sup>

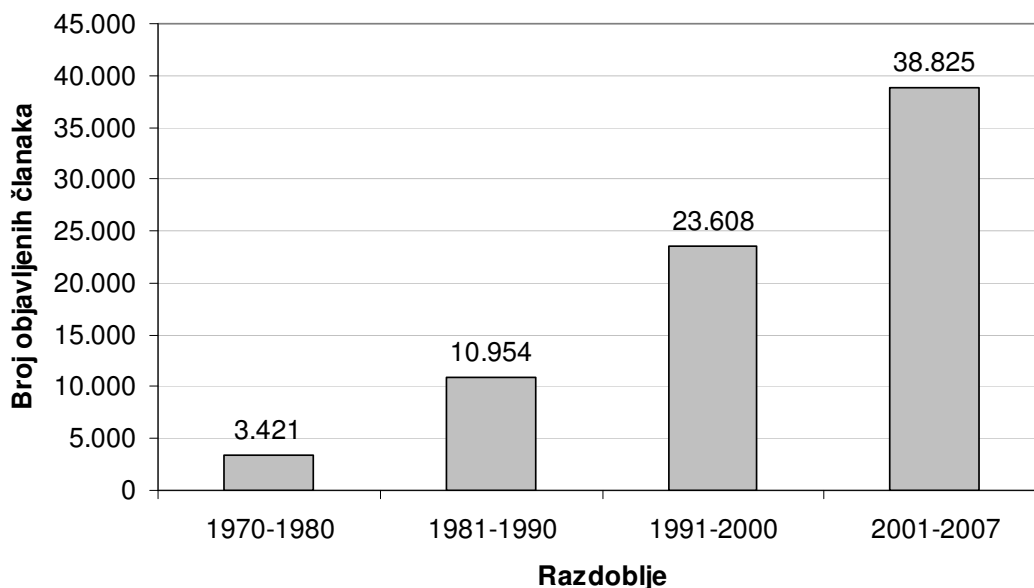
Početak 1990-ih DeFronzo i Ferrannini, kao i Haffner i suradnici, uveli su u literaturu naziv “sindrom inzulinske rezistencije” jer su smatrali da je upravo inzulinska rezistencija osnovni pokretač razvoja ostalih metaboličkih poremećaja koji su sastavni dio sindroma.<sup>2</sup> DeFronzo i Ferrannini istaknuli su da je hiperinzulinemija zajednička poveznica između dijabetesa i esencijalne hipertenzije, bez obzira na tjelesnu težinu.<sup>8</sup> Također su predložili četiri patofiziološka mehanizma pomoću kojih je inzulinska rezistencija povezana s esencijalnom hipertenzijom: zadržavanje natrija u bubrezima, hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava, poremećaj u prijenosu iona kroz stanične membrane te proliferacija glatkih mišića krvnih žila. Uz to, naveli su da inzulinska rezistencija i posljedična hiperinzulinemija potiču sintezu lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. *very low density lipoprotein* – VLDL), što dovodi do hipertrigliceridemije, i konačno, njihovim metaboliziranjem, do povećane koncentracije lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein* – LDL) koji djeluju aterogeno. I na kraju, istaknuli su kako i sam inzulin djeluje aterogeno, potičući prijenos kolesterola u stanice glatkih mišića krvnih žila, što dovodi do povećavanja ateroklerotskih lipidnih naslaga, proliferacije glatkih mišića arteriola, a potiče i sintezu kolagena u stijenci krvnih žila.<sup>8</sup>

Haffner i suradnici istaknuli su kako su prijašnja istraživanja, koja su se bavila povezanošću hiperinzulinemije s hipertenzijom, dislipidemijom i dijabetesom tipa dva, po dizajnu bila presječna.<sup>9</sup> Taj dizajn epidemioloških istraživanja ima niz ograničenja, a najveće od njih je nemogućnost određivanja vremenskog slijeda događaja i uzročno-posljedične povezanosti između dvaju ili više pojava.<sup>10</sup> Haffner i suradnici u kohortnom su istraživanju pokazali povezanost inzulinske rezistencije i niza metaboličkih abnormalnosti, na način da je povećana koncentracija inzulina u plazmi vremenski prethodila razvoju dijabetesa tipa dva, kao i povećanoj koncentraciji triglicerida i smanjenoj koncentraciji HDL kolesterola.<sup>9</sup>

Kao što je to vidljivo iz ovog prikaza, u literaturi su postojali mnogi nazivi i mnogi uvjeti za prepoznavanje sindroma, zbog čega je Svjetska zdravstvena organizacija 1999. godine predložila prvu «službenu» i međunarodnu definiciju metaboličkog sindroma, kako bi se ujednačila znanstvena istraživanja.<sup>11</sup> Međutim, nakon te definicije razvile su se još neke, a može se reći da niti one nisu konačne jer se istraživanje etiopatogeneze metaboličkog sindroma nastavlja i dalje, što nas stalno dovodi do novih spoznaja.

Danas je metabolički sindrom izuzetno česta tema u medicinskoj literaturi. Tako se pretragom objavljenih znanstvenih članaka korištenjem Pubmed-a uz ključne riječi «*Syndrome X*» ili «*Metabolic syndrome*» ili «*Insulin resistance syndrome*» (korištenjem Boullenovog operatora OR) dobije ukupno 92.071 znanstvenih članaka, od kojih je 77.423 istraživanja provedeno na ljudima (pregled literature bio je proveden 21.07.2008.). Na slici 1.1 može se vidjeti dinamika objavljivanja znanstvenih članaka po desetljećima.

Najčešći naziv koji se u posljednje vrijeme koristi za ovaj sindrom je upravo «metabolički sindrom»<sup>12</sup>, a također se još uvijek dosta često koristi i izraz «sindrom inzulinske rezistencije».



**Slika 1.1.** Dinamika objavljivanja znanstvenih članaka na temu metaboličkog sindroma (pretraga je obavljena korištenjem Pubmed-a i ključnih riječi «*Syndrome X*» ili «*Metabolic syndrome*» ili «*Insulin resistance syndrome*»)

## 1.2. Definicije metaboličkog sindroma

Do danas su razvijene brojne definicije metaboličkog sindroma, paralelno s novim znanstvenim istraživanjima i njihovim rezultatima. Međutim, najznačajnije su njih tri; definicija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO),<sup>11</sup> američka definicija *National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel-a* (ATP III)<sup>13</sup> i, najnovija, definicija Međunarodnog udruženja za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*, IDF).<sup>14</sup> U istraživanjima se danas najčešće koriste ATP III i IDF definicija.

Sindrom čini nekoliko sastavnica koje ovise o primijenjenoj definiciji. Međutim, sve spomenute definicije u sastavnice sindroma ubrajaju pretilost i abdominalni suvišak masnog tkiva, poremećenu toleranciju glukoze i metabolizma inzulina, dislipidemiju i povišeni krvni tlak.

Svjetska zdravstvena organizacija predložila je definiciju metaboličkog sindroma 1998. godine, što je bio pokušaj usklađivanja različitih uvjeta i zbirnog prikaza

dotadašnjih spoznaja o tom sindromu. To je ujedno bila prva međunarodna definicija i mogla se koristiti na različitim populacijama te je na taj način postavila temeljne odrednice za daljnja istraživanja. Međutim, radna skupina koja je usuglasila definiciju istaknula je da je ona samo okvirna i pozvala je znanstvenike i liječnike na daljnju raspravu i poboljšanje predložene definicije.<sup>11</sup> Prema toj definiciji osnovni uvjet za postavljanje dijagnoze bila je inzulinska rezistencija koja se mogla odrediti na nekoliko načina: kao prisutnost dijabetesa tipa 2, kao poremećena tolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija, mjerena kao koncentracija inzulina na tašte iznad gornje kvartile za dio populacije koja nema dijabetes. Osim ovog, osoba je trebala imati zadovoljena još barem dva uvjeta (Tablica 1.1, str. 16). Ti uvjeti uključivali su hipertenziju, povišenu koncentraciju triglicerida, smanjenu koncentraciju HDL kolesterola, pretilost određenu indeksom tjelesne mase ili omjerom opsega struka i bokova (engl. *waist to hip ratio*) te mikroalbuminuriju.<sup>11</sup>

Definicija SZO naišla je na mnoge kritike. Najviše joj se zamjeralo složeno određivanje koncentracije inzulina u krvi pomoću euglikemijske spone (engl. *euglycaemic clamp*), kao i nemogućnost određivanja granične vrijednosti koncentracije inzulina na tašte ako nije poznat raspon vrijednosti za tu populaciju.<sup>12</sup> Zbog tog ključnog, ali vrlo složenog elementa, definicija se nije mogla koristiti u svakodnevnim kliničkim uvjetima niti u populacijskim istraživanjima metaboličkog sindroma.<sup>15</sup> Također, za određivanje pretilosti predložen je omjer opsega struka i bokova koji je lošiji pokazatelj ukupne količine masnog tkiva u abdomenu, u odnosu na opseg struka.<sup>12</sup>

Ubrzo nakon što je Svjetska zdravstvena organizacija objavila svoju definiciju za identifikaciju osoba s metaboličkim sindromom, Europska grupa za istraživanje inzulinske rezistencije (engl. *European Group for the Study of Insulin Resistance*) predložila je izmjenu te definicije.<sup>16</sup> Prema njihovoj definiciji trebalo je isključiti osobe s već dijagnosticiranim dijabetesom, hiperinzulinemija je postala obavezan uvjet, a pretilost je bila definirana pomoću povećanog opsega struka.<sup>14</sup> Međutim, kako su razlike ove definicije u odnosu prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije bile male, ona nikad nije bila opsežno korištena u istraživanjima.<sup>2</sup>



Novu definiciju predložila je 2001. godine američka radna skupina koja se bavila obrazovanjem populacije o kolesterolu (engl. *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III*).<sup>17</sup> Ova radna skupina posebno naglašava rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i zbog toga teži što boljoj i uspješnijoj identifikaciji osoba pod povećanim rizikom u kliničkim uvjetima rada.<sup>14</sup> Stoga je njihova definicija prilično jednostavna i prilagođena upotrebi od strane liječnika, kako bi im olakšala dijagnostiku metaboličkog sindroma u svakodnevnom radu. Međutim, upravo zbog svoje jednostavnosti, našla je široku primjenu i u istraživanjima metaboličkog sindroma.

Prema ATP III definiciji, osoba ima metabolički sindrom ukoliko su kod nje prisutna bilo koja tri ili više od slijedećih uvjeta: i) opseg struka >102 cm za muškarce i >88 cm za žene, ii) hipertrigliceridemija ( $\geq 1,695$  mmol/l), iii) snižena koncentracija HDL kolesterola (<1,036 mmol/l kod muškaraca i <1,295 mmol/l kod žena), iv) arterijski tlak  $\geq 130/85$  mmHg, v) koncentracija glukoze na tašte  $\geq 6,1$  mmol/l (Tablica 1.1, str. 16).<sup>13</sup>

Još jednu definiciju metaboličkog sindroma predložilo je Američko društvo za kliničku endokrinologiju (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*) 2003. godine,<sup>18</sup> a pri tome su koristili izraz inzulinska rezistencija. Prema toj definiciji, u sindrom se ubrajaju četiri metabolička poremećaja: hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL kolesterola, povišen krvni tlak i povišena koncentracija glukoze na tašte ili nakon testa opterećenja glukozom. Međutim, ova radna skupina nije odredila koliko je od navedenih poremećaja potrebno za dijagnozu sindroma niti koje su granične vrijednosti za svaki pojedini uvjet, zbog čega se ova definicija ne može koristiti u epidemiološkim istraživanjima, a ima i ograničenu vrijednost upotrebe u kliničkim uvjetima jer je odluka prepuštena svakom liječniku pojedinačno.<sup>2</sup>

Definicija Međunarodnog udruženja za dijabetes (IDF) objavljena je 2005. godine, kao pokušaj konačnog ujednačavanja i usuglašavanja uvjeta koji su se do tada koristili za određivanje metaboličkog sindroma. IDF definicija donesena je na radnom sastanku skupine stručnjaka koji su se bavili istraživanjem dijabetesa, stručnjaka s

područja javnog zdravstva, epidemiologije, lipidologije, genetike, kardiologije te stručnjaka koji su se bavili metabolizmom i prehranom, a bili su prisutni i članovi Svjetske zdravstvene organizacije, kao i članovi radne skupine koja je osmislila ATP III definiciju.<sup>12</sup> Cilj IDF radne skupine bio je predložiti definiciju koja će se moći koristiti u kliničkim uvjetima rada, kao i za potrebe istraživanja širom svijeta, s konačnim ciljem razumijevanja sindroma i identifikacije osoba s metaboličkim sindromom kako bi se kod njih smanjio dugoročni rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti.<sup>12</sup>

IDF definicija ima vrlo jednostavne i lako mjerljive uvjete i upravo joj to omogućava primjenu u svakodnevnim kliničkim uvjetima, ali i u velikim populacijskim istraživanjima. Temeljno mjesto u definiciji zauzima središnji tip pretilosti. Taj je uvjet još dodatno razrađen na način da je za različite etničke skupine predložena različita granična vrijednost opsega struka. Tako je, na primjer, za osobe podrijetlom iz Japana predložena veća granična vrijednost za žene u odnosu na muškarce ( $\geq 85$  cm za muškarce i  $\geq 90$  cm za žene), što je suprotno graničnim vrijednostima opsega struka kod bijelaca.<sup>19</sup> Ovim pristupom omogućena je primjena ove definicije na različitim populacijama i na globalnoj razini.

Prema IDF definiciji dijagnoza metaboličkog sindroma postaviti će se ukoliko osoba ima povećani opseg struka (za muškarce  $\geq 94$  cm, za žene  $\geq 80$  cm) te dva ili više od slijedećih uvjeta: i) povišena koncentracija triglicerida ( $\geq 1,69$  mmol/l) ili uzimanje lijekova za povišenu koncentraciju triglicerida, ii) snižena koncentracija HDL kolesterola ( $< 1,03$  mmol/L za muškarce i  $< 1,29$  mmol/l za žene) ili uzimanje lijekova, iii) arterijski tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili korištenje lijekova za ranije dijagnosticiranu hipertenziju, iv) povišena koncentracija glukoze na tašte ( $\geq 5,6$  mmol/l) ili ranije dijagnosticiran dijabetes tipa 2 (Tablica 1.1).<sup>14,19</sup>

**Tablica 1.1.** Najznačajnije definicije metaboličkog sindroma i njihovi uvjeti

Uvjet	Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) <sup>11</sup>	<i>National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (ATP III)</i> <sup>13</sup>	<i>International Diabetes Federation (IDF)</i> <sup>14</sup>
Obavezan uvjet	Dijabetes ili intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija (definirana kao gornja kvartila inzulina na tašte među ne-dijabetičarima) plus bilo koja dva ili više drugih uvjeta	Bilo koja kombinacija od tri ili više uvjeta	Opseg struka $\geq 94$ cm za muškarce i $\geq 80$ cm za žene plus bilo koja dva ili više ostalih uvjeta
Pretilost	Indeks tjelesne mase $>30$ kg/m <sup>2</sup> ili omjer opsega struka i bokova $>0,9$ za muškarce i $>0,85$ za žene	Opseg struka $>102$ cm za muškarce i $>88$ cm za žene	
Hipertrigliceridemija	$\geq 1,7$ mmol/l	$\geq 1,695$ mmol/l	$\geq 1,695$ mmol/l ili uzimanje lijekova
Koncentracija HDL kolesterola	$<0,9$ mmol/l kod muškaraca i $<1,0$ mmol/l kod žena	$<1,036$ mmol/l kod muškaraca i $<1,295$ mmol/l kod žena	$<1,036$ mmol/l kod muškaraca i $<1,295$ mmol/l kod žena ili uzimanje lijekova
Arterijski tlak	$\geq 140/90$ mmHg ili uzimanje lijekova	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg ili uzimanje lijekova
Koncentracija glukoze na tašte		$\geq 6,1$ mmol/l	$\geq 5,6$ mmol/l ili ranije dijagnosticiran dijabetes tipa 2
Mikroalbuminurija	Izlučivanje albumina $\geq 20$ $\mu$ g/min ili albumin/kreatinin $\geq 30$ mg/g		

Prema IDF definiciji predlaže se i istraživanje nekih drugih metaboličkih poremećaja koji su često povezani s metaboličkim sindromom. Na taj način bi se omogućila daljnja poboljšanja definicije i razumijevanje metaboličkog sindroma. Ti pokazatelji su poremećen raspored masnog tkiva (npr. središnje nakupljanje masnog tkiva i sadržaj masti u jetri), aterogena dislipidemija (npr. apo B, *small LDL particles*), disglukemija (oralni test opterećenja glukozom), inzulinska rezistencija (koncentracija inzulina i proinzulina na tašte, HOMA-IR indeks, engl. *Homeostasis model assesement - insulin resistance*), povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina na tašte ili nakon oralnog testa opterećenja glukozom, poremećaj funkcije krvnih žila (mjerenje endotelijalne disfunkcije, mikroalbuminurija), pro-upalno stanje (povišena koncentracija CRP-a, povišena koncentracija upalnih citokina [čimbenik nekroze tumora-alfa, interleukin-6], snižena koncentracija adiponektina u plazmi), pro-trombotičko stanje (faktori fibrinolize [npr. inhibitor aktivatora plazminogena 1], faktori zgrušavanja [npr. fibrinogen]) te hormoni hipofizno-nadbubrežne hormonske osi.<sup>12,14,19</sup>

Kao što je vidljivo iz dosadašnjeg prikaza definicija metaboličkog sindroma, postoji mnogo različitih uvjeta za njegovu dijagnozu. Kako su se razvijale nove definicije, tako su i primjenjivane u istraživanjima. Zbog toga je ponekad teško uspoređivati prevalenciju, etiološke čimbenike i posljedice metaboličkog sindroma dobivene u istraživanjima na različitim populacijama kada su korišteni različiti uvjeti u njegovoj dijagnozi. Međutim, kako su još mnoge odrednice metaboličkog sindroma nepoznate, ovaj niz definicija će se sigurno i dalje nastaviti u skladu s novim spoznajama. Naime, još nije sasvim jasno je li metabolički sindrom važan zato da bi se pomoću njega identificirala inzulinska rezistencija, metaboličke posljedice pretilosti, rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti ili je on jednostavno ukupnost statistički povezanih svojstava.<sup>14</sup> Ova situacija je samo još jedan dokaz o složenosti etiologije metaboličkog sindroma, kao i njegovoj važnosti u razvoju mnogih kroničnih bolesti.

Međutim, unazad nekoliko godina postavilo se pitanje o opravdanosti postavljanja dijagnoze metaboličkog sindroma. Naime, nekoliko znanstvenika odbacuje njegovo postojanje i važnost koja mu se pridaje. Tako je Edwin Gale, stručnjak za dijabetes i metabolizam, naglasio da je metabolički sindrom problem koji

nema jasnu definiciju niti klinička obilježja, a također nije jasno da li prisutnost sindroma doista povećava rizik za obolijevanje od dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti jer je njegova definicija zasnovana na početnim stadijima razvoja upravo tih bolesti.<sup>20</sup> IDF definicija u dijagnozu sindroma uključuje čak razvijene slučajeve dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, iako je dijagnoza metaboličkog sindroma istovremeno njihov rizični čimbenik te predviđa njihov razvoj.<sup>21</sup> Nadalje, Gale ističe da je inzulinska rezistencija za koju se smatra da je jedna od osnovnih podloga za razvoj metaboličkog sindroma teško mjerljiva, čak i u kliničkim uvjetima, a također postoji nesigurnost oko njezine važnosti u etiologiji sindroma,<sup>21</sup> što se ogleda u činjenici da nije uključena u novije definicije sindroma.<sup>20</sup> Također, Gale smatra da metabolički sindrom nije primjenjiv u njegovoj vlastitoj kliničkoj praksi jer čak i postavljanje te dijagnoze ne bi utjecalo na njegov pristup liječenju pacijenata,<sup>20</sup> što je, on smatra, očito stav i drugih liječnika jer se sindrom rijetko bilježi u svakodnevnom radu.<sup>21</sup> Kao zaključak svojih stavova Gale iznosi da je metabolički sindrom dijagnostički artefakt s neznatnom prognostičkom i terapijskom vrijednošću kojeg je stvorila «akademska industrija».<sup>21</sup>

Kahn i suradnici također su vrlo sustavno i promišljeno preispitali metabolički sindrom i njegove definicije, etiopatogenezu, povezanost s kardiovaskularnim bolestima, kao i preporuke za njegovo liječenje.<sup>22</sup> Tako ova skupina autora ističe kako su uvjeti za dijagnozu metaboličkog sindroma dvojbeni ili su nepotpuni te da ne postoje jasna objašnjenja za odabir graničnih vrijednosti pojedinih uvjeta za njegovu dijagnozu.<sup>22</sup> Zatim, ovi autori zamjeraju uključivanje dijabetesa u definiciju sindroma, nejasnu etiopatogenezu, nejasne razloge za uključivanje jednih i isključivanje drugih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, ističući da rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti nije veći za metabolički sindrom u odnosu na rizik koji nose njegove sastavnice te isto tako da se liječenje sindroma ne razlikuje od liječenja njegove svake pojedine sastavnice.<sup>22</sup> I, kao zaključak, iznose stav da je medicinsko značenje dijagnoze metaboličkog sindroma nejasno te da liječnici trebaju liječiti sve kardiovaskularne rizične čimbenike bez obzira na to da li se kod pojedine osobe može dijagnosticirati metabolički sindrom ili ne.<sup>22</sup>

Unatoč ovim stajalištima, vodeći stručnjaci koji se bave metaboličkim sindromom ističu kako se ne može zanemariti činjenica da je grupiranje sastavnica sindroma puno snažnije nego što bi se to očekivalo pukom slučajnošću, čime se u

potpunosti opravdava potreba za korištenjem izraza «sindrom», koji i inače označava zbir odrednica.<sup>14</sup> Iako nije do kraja razjašnjena etiologija metaboličkog sindroma, što je također slučaj i za niz drugih bolesti, kao npr. za dijabetes tipa 2, postoje jasni dokazi o učincima središnjeg tipa pretilosti, inzulinske rezistencije i upale niskog stupnja na pojavu metaboličkog sindroma.<sup>14</sup> Dodatno, identifikacija osoba koje imaju metabolički sindrom ima za krajnji cilj poticanje promjene životnog stila čime se istovremeno može utjecati na sve negativne metaboličke promjene u organizmu, a na taj način moguće je smanjiti rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa dva.<sup>23</sup>

### **1.3. Proširenost metaboličkog sindroma**

Proširenost metaboličkog sindroma u svijetu poprima pandemijske razmjere.<sup>23</sup> Njegova prevalencija u razvijenim zemljama stalno raste, a takvi trendovi vidljivi su čak i u zemljama u razvoju. A kako je metabolički sindrom rizični čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, on predstavlja jedan je od najznačajnijih javnozdravstvenih problema globalno.

Epidemiju dijabetesa najbolje oslikava podatak da je u 2000. godini od dijabetesa u svijetu bolovalo više od 151 milijuna ljudi. Procjenjuje se da će do 2010. godine broj oboljelih iznositi 221 milijun, a 2025. godine čak 324 milijun, pri čemu dijabetes tipa 2 predstavlja 90 do 95% incidentnih slučajeva.<sup>24</sup>

S obzirom da su kardiovaskularne bolesti jedan od vodećih uzroka smrti u razvijenim zemljama i u porastu su u nerazvijenim zemljama, očita je važnost razumijevanja pojavnosti metaboličkog sindroma kako bi mu se posvetila prikladna pažnja u smislu sprječavanja i ranog liječenja.

#### **1.3.1. Prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu**

Dostupni podaci o prevalenciji metaboličkog sindroma govore o zahvaćenosti čak između 20% do 30% odrasle populacije u većini razvijenih zemalja u kojima su se provodila takva istraživanja.<sup>23</sup> Prevalencija metaboličkog sindroma na globalnoj razini

raste, a taj porast nastaviti će se i dalje jer ga pokreće porast prevalencije pretilosti, posebice u zemljama u razvoju.<sup>25</sup>

Porast prevalencije metaboličkog sindroma osobito je izražen u SAD-u, gdje je u razdoblju od 1988-94. godine do 1999-2000. godine dobnostandardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji u općoj populaciji osoba starijih od 20 godina porasla s 24,1% na 27,0%.<sup>26</sup> Najveći porast prevalencije zabilježen je među ženama, i to čak za 23,5%, dok je među muškarcima prevalencija metaboličkog sindroma porasla za 2,2%.<sup>26</sup> Izraženo u apsolutnim brojevima, 1990. godine u SAD-u je oko 41 milijun osoba imalo metabolički sindrom, dok je u 2000. godini taj broj narastao na oko 55 milijuna.<sup>26</sup> Tom porastu najviše je pridonio porast prevalencije pretilosti središnjeg tipa (prevalencija pretilosti porasla je s 22,9% u periodu 1988-1994. godine na 30,5% u 1999-2000. godini) i povišenog krvnog tlaka, a u manjoj mjeri porast prevalencije hipertrigliceridemije i snižene koncentracije HDL kolesterola.<sup>26</sup>

Prema IDF definiciji, prevalencija metaboličkog sindroma u SAD-u bila je i viša. Tako je dobnostandardizirana prevalencija prema ATP III definiciji u istraživanju koje je provedeno između 1999. i 2002. godine iznosila 34,6% (34,5% među ženama i 34,4% među muškarcima), dok je prema IDF definiciji prevalencija metaboličkog sindroma iznosila čak 39,1% (37,1% među ženama i 40,7% među muškarcima).<sup>27</sup>

U istom istraživanju zabilježen je značajan porast prevalencije metaboličkog sindroma s dobi.<sup>27</sup> Muškarci u dobi od 20-29 godina imali su prevalenciju metaboličkog sindroma 14,9% prema ATP III definiciji i 21,8% prema IDF definiciji, dok su žene u istoj dobnoj skupini imale prevalenciju od 12,1% (ATP III) i 14,6% (IDF). U dobnoj skupini od 40-49 godina prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 37,0% (ATP III) i 45,5% (IDF) za muškarce i 31,9% (ATP III) i 33,3% (IDF) za žene, dok je u dobnoj skupini od 60-69 godina prevalencija metaboličkog sindroma iznosila čak 51,6% (ATP III) i 58,0% (IDF) za muškarce te 60,9% (ATP III) i 62,6% (IDF) za žene. Razlike su zabilježene i u dobnostandardiziranoj prevalenciji za etničke skupine. Tako je dobnostandardizirana prevalencija metaboličkog sindroma za muškarce iznosila 35,4% prema ATP III i 37,1% prema IDF definiciji za bijelce, 24,5% (ATP III) i 27,1% (IDF) za afro-amerikance i 40,3% (ATP III) i čak 50,6% (IDF) za hispano-amerikance. Slične prevalencije zabilježene su i za osobe

ženskog spola; 31,5% (ATP III) i 34,4% (IDF) za bijelkinje, 36,4% (ATP III) i 38,8% (IDF) za afro-amerikanke i 44,0% (ATP III) i 46,2% (IDF) za hispano-amerikanke.<sup>27</sup>

Ovako visokim prevalencijama metaboličkog sindroma u odrasloj populaciji SAD-a svakako pridonosi starenje populacije, ali ono što najviše zabrinjava stručnjake javnozdravstvenog usmjerenja je visoka prevalencija metaboličkog sindroma među djecom i adolescentima. Kako ne postoje jasno usuglašeni uvjeti za dijagnozu metaboličkog sindroma kod djece, primjenjuju se uvjeti za odrasle koji su prilagođeni za dječju dob. Pretilost se kod djece definira kao indeks tjelesne mase iznad 95. percentile populacije iz koje djeca dolaze, prekomjerna tjelesna težina definira se kao indeks tjelesne mase između 85. i 95. percentile, a povećan opseg struka definira se kao onaj koji se nalazi iznad 90. percentile populacije, uz prilagodbu za dob i spol.<sup>28</sup> Prema istraživanju provedenom u SAD-u 1988-1994. godine, prevalencija metaboličkog sindroma među djecom u dobi od 12 do 19 godina iznosila je 4,2% (6,1% među dječacima i 2,1% među djevojčicama).<sup>29</sup> Među djecom koja su bila pretila, prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je čak 28,7%, a među djecom s prekomjernom tjelesnom težinom 6,8%, dok je među djecom normalne tjelesne težine prevalencija metaboličkog sindroma bila samo 0,1%.<sup>29</sup> Slični rezultati dobiveni su u istraživanju provedenom 1999-2002. godine, s ukupnom prevalencijom metaboličkog sindroma od 2,0% do 9,4%, ovisno o primijenjenoj definiciji, dok je prevalencija među pretilom djecom varirala između 12% i 44%.<sup>28</sup>

U zemljama Europe također je opsežno istraživana prevalencija metaboličkog sindroma. Iako su korištene različite definicije i istraživanja su provedena na različitim pod-populacijama, prevalencija metaboličkog sindroma u odrasloj populaciji kretala se uglavnom između 15%<sup>30</sup> i 25%.<sup>23</sup>

Prevalencija metaboličkog sindroma u Finskoj u populaciji staroj između 45 i 64 godina prema izmijenjenoj definiciji SZO-a iznosila je 38,8% kod muškaraca i 22,2% kod žena.<sup>31</sup> Među osobama s normalnom regulacijom glukoze u krvi prevalencija je iznosila 14,4% kod muškaraca i 10,1% kod žena, dok je među osobama s dijabetesom tipa 2 prevalencija iznosila 91,5% za muškarce i 82,7% za žene.<sup>31</sup> U razdoblju od 1992. godine do 2002. godine prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji Finske (45 do 64 godina) porasla je s 48,8% na 52,6% prema ATP III definiciji i s 51,4% na 55,6% prema IDF definiciji kod muškaraca, a kod žena



se dogodio još i veći porast, s 32,2% na 39,1% prema ATP III definiciji i s 38,0% na 45,3% prema IDF definiciji.<sup>32</sup>

Prevalencija metaboličkog sindroma u Francuskoj prema ATP III definiciji iznosila je 23,0% za muškarce i 16,9% za žene starosti od 35-64 godina. Među osobama s razvijenim kardiovaskularnim bolestima u Nizozemskoj prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 46%.<sup>33</sup> U općoj populaciji Njemačke prevalencija je bila 23,5% za muškarce i 17,6% za žene prema ATP III definiciji te 31,6% za muškarce i 22,6% za žene prema IDF definiciji.<sup>34</sup>

U gradskoj populaciji Portugala staroj od 18 do 90 godina prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 19,1% za muškarce i 27,0% za žene te 23,9% za ukupno stanovništvo.<sup>35</sup> U Španjolskoj populaciji starosti od 35 do 64 godine prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 22,3% među muškarcima i 30,7% među ženama prema ATP III definiciji i 27,7% među muškarcima i 33,6% među ženama prema IDF definiciji.<sup>36</sup> Prevalencija sindroma kod muškaraca iz Italije bila je 15%, a kod žena 18% prema ATP III definiciji<sup>37</sup>, dok je u Grčkoj ona ukupno iznosila 24,5% prema ATP III definiciji i čak 43,3% prema IDF definiciji.<sup>38</sup>

Prevalencija metaboličkog sindroma u općoj populaciji Australije starijoj od 25 godina također je bila dosta visoka. Iznosila je 22,1% prema ATP III definiciji, 21,7% prema definiciji SZO i 30,7% prema IDF definiciji.<sup>39</sup> U istraživanju koje su proveli Lee i suradnici, prevalencija metaboličkog sindroma za muškarce iz Australije starije od 35 godina iznosila je 26,1% (SZO definicija), 35,7% (izmijenjena ATP III definicija – koncentracija glukoze na tašte >5,6 mmol/l) i 42,2% (IDF definicija), dok je za žene iznosila 17,6% (SZO), 28,3% (izmijenjena ATP III definicija) i 33,3% (IDF definicija).<sup>40</sup> Prema istom istraživanju, prevalencija se u Japanu kretala između 3% i 11%; prema SZO definiciji 3,4% za muškarce i 2,5% za žene, prema izmijenjenoj ATP III definiciji 8,1% za muškarce i 9,9% za žene te prema IDF definiciji 7,5% za muškarce i 11,3% za žene.<sup>40</sup>

Zemlje u razvoju suočene su s dvostrukim opterećenjem bolestima (engl. *burden of disease*). S jedne strane to su zarazne bolesti i pothranjenost zbog siromaštva, a s druge strane javlja se sve veće opterećenje kroničnim bolestima zbog porasta životnog standarda dijela populacije.<sup>41</sup> Ipak, čini se da nije isključivo ukupni

porast životnog standarda rizični čimbenik za obolijevanje od kroničnih bolesti jer u razvijenim zemljama od njih češće obolijevaju siromašnije podskupine populacije.<sup>25,42</sup> Najzaslužnije za porast prevalencije kroničnih bolesti su promjene u stilu života, i to u smislu promjena u prehrani (zamjena tradicionalnog načina prehrane s prehranom bogatom mastima životinjskog podrijetla i ugljikohidratima), smanjenje razine tjelesne aktivnosti, kao i porast učestalosti drugih rizičnih ponašanja, poput pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola.<sup>43</sup> Ovakva situacija svakako doprinosi povećanju prevalencije pretilosti i pridruženih bolesti, poput bolesti srca i krvnih žila, hipertenzije, moždanog udara i dijabetesa.<sup>43</sup> A uz epidemiju pretilosti dolazi i epidemija metaboličkog sindroma.

Prevalencija metaboličkog sindroma u zemljama u razvoju kretala se od 13% u Kini do čak 30% u Iranu.<sup>44</sup> Između tih krajnosti nalaze se Vijetnam (18,5%)<sup>44</sup>, Meksiko (26,6%)<sup>23</sup> i Indija (25,8%).<sup>44</sup> Koristeći ATP III definiciju, prevalencija metaboličkog sindroma u jugoistočnoj Aziji bila je uglavnom ispod 20%, što se djelomično može pripisati većem udjelu mladih u populaciji, a djelomično visokim graničnim vrijednostima za pozitivan uvjet povećanog opsega struka.<sup>23</sup> Tako je prema ATP III definiciji, prevalencija metaboličkog sindroma u Južnoj Koreji bila 6,8% (5,2% kod muškaraca i 9,0% kod žena), dok je prema izmijenjenoj definiciji koja je za povećani opseg struka koristila niže granične vrijednosti ( $\geq 90$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene) prevalencija iznosila 10,9% (9,8% kod muškaraca i 12,4% kod žena).<sup>45</sup> Prema IDF definiciji prevalencija sindroma u Koreji iznosila je 12,7% za muškarce i čak 28,9% za žene.<sup>40</sup>

Prema istraživanju Gua i suradnika, u Kini je dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji bila 9,8% za muškarce i 17,8% za žene, s višim stopama zabilježenim među stanovnicima gradova u odnosu na seosku populaciju.<sup>46</sup> To je posebno izraženo u populaciji Pekinga, gdje je prevalencija metaboličkog sindroma među starijom populacijom (60-95 godina) iznosila 30,5% prema ATP III definiciji i 46,3% prema IDF definiciji.<sup>47</sup>

U gradskoj populaciji Indije starijoj od 20 godina, prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 22,9% za muškarce i 39,9% za žene, dok je za ukupnu populaciju iznosila 31,6%.<sup>48</sup>

U gradskoj populaciji Omana (grad Nizwa) dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 21,0%, s višom prevalencijom među ženama (23,0%) u odnosu na muškarce (19,5%).<sup>49</sup>

U Palestini je također provedeno istraživanje o prevalenciji metaboličkog sindroma, koja je iznosila 17,0% prema definiciji SZO, kako u gradskoj populaciji, tako i u seoskoj populaciji.<sup>50</sup>

U sjevernom dijelu Jordana dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 28,7% kod muškaraca, 40,9% kod žena i 36,3% ukupno.<sup>51</sup>

### **1.3.2. Prevalencija metaboličkog sindroma u Hrvatskoj**

Prevalencija metaboličkog sindroma u Hrvatskoj nije puno istraživana. Do sada su objavljeni rezultati nekoliko istraživanja, jednog provedenog na općoj populaciji Hrvatske,<sup>52</sup> jednog na pacijentima obiteljskih liječnika u Zagrebu,<sup>53</sup> jednog provedenog u regiji Baranje<sup>54</sup> i dva na populacijama hrvatskih otoka.<sup>55,56</sup>

Prema Vuletiću i suradnicima,<sup>52</sup> prevalencija metaboličkog sindroma na reprezentativnom uzorku odrasle populacije Hrvatske iznosila je 8,8% u dobnoj skupini 35-64 godina (7,7% za muškarce i 9,9% za žene) i 19,6% u dobnoj skupini starijih od 65 godina (15,2% za muškarce i 22,5% za žene), dok je u ukupnoj populaciji muškaraca prevalencija iznosila 6,8%, a u populaciji žena 10,3%. U ovom istraživanju metabolički sindrom nije bio definiran prema međunarodno prihvaćenim uvjetima, nego se temeljio na prisutnom povećanom opsegu struka (>102 cm za muškarce i >88 cm za žene) i barem dva od slijedećih uvjeta: arterijski tlak  $\geq 140/90$  mmHg, anamnestički podatak o povišenim masnoćama u krvi i anamnestički podatak o povišenom šećeru u krvi.<sup>52</sup>

Isto istraživanje ukazalo je na najvišu prevalenciju metaboličkog sindroma među muškarcima u sjevernoj Hrvatskoj (9,5%), a slijedila je središnja Hrvatska (8,2%) i grad Zagreb (6,8%), dok je najniža prevalencija zabilježena u južnoj Hrvatskoj (5,4%). Među ženama najviša prevalencija zabilježena je u istočnoj i središnjoj Hrvatskoj (11,3%), dok su najnižu prevalenciju metaboličkog sindroma imale žene u sjevernoj Hrvatskoj (8,2%) i zapadnoj Hrvatskoj (8,5%).<sup>52</sup>

Prevalencija metaboličkog sindroma prema SZO definiciji među pacijentima triju obiteljskih liječnika u Zagrebu iznosila je 6,0% za muškarce i 6,8% za žene<sup>53</sup>

Međutim, ova je prevalencija značajno podcijenjena jer je bila izračunata na temelju postojećih podataka iz zdravstvenih kartona, a sami autori navode niske postotke zabilježenih postupaka i laboratorijskih pretraga, npr. samo 2,5% muškaraca i 2,9% žena imale su zabilježen indeks tjelesne mase u svom zdravstvenom kartonu.<sup>53</sup>

Dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma u Baranji iznosila je ukupno 40% prema prilagođenoj ATP III definiciji (korišten je indeks tjelesne mase kao pokazatelj pretilosti). Prevalencija kod muškaraca iznosila je 35%, a kod žena 42%.<sup>54</sup>

Prevalencija metaboličkog sindroma istražena je i u devet naselja hrvatskih otoka (Banjol, Barbat, Lopar, Grad Rab i Supetarska Draga na otoku Rabu, Vis i Komiža na otoku Visu, te otoci Lastovo i Mljet).<sup>55</sup> Korištena je ATP III definicija, s izuzetkom da je umjesto opsega struka korišten indeks tjelesne mase preko 30 kg/m<sup>2</sup> kao mjera pretilosti. Prema toj definiciji prevalencija metaboličkog sindroma kretala se od 25% u gradu Rabu do 52% na otoku Mljetu, a u prosjeku je ovim sindromom bila zahvaćena trećina odrasle populacije promatranih otoka (34%), s većom prevalencijom zabilježenom među ženama (39%) u odnosu na muškarce (28%).<sup>55</sup> Prevalencija je iznosila 37% u Banjolu, u Barbatu 31%, u Loparu 42%, u Supetarskoj Dragi 30%, u Visu 34%, u Komiži 33% i na Lastovu 30%, dok je u populaciji useljenika u navedena naselja ukupna prevalencija metaboličkog sindroma iznosila 27%.<sup>55</sup> Od pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma, najveću prevalenciju je imala snižena koncentracija HDL kolesterola (72%), a slijedio je povećani arterijski tlak (60%), dok su ostale sastavnice imale prevalenciju nižu od 30%.<sup>55</sup>

U populaciji otoka Hvara, dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 26% prema ATP III definiciji u kojoj je uvjet za pretilost bio indeks tjelesne mase >30 kg/m<sup>2</sup> (32% za muškarce i 24% za žene) i 42% prema ATP III definiciji u kojoj je mjera za pretilost bio omjer opsega struka i bokova (57% za muškarce i 36% za žene).<sup>56</sup>

#### 1.4. Rizični čimbenici povezani s razvojem metaboličkog sindroma

Rizični čimbenici za razvoj bilo koje bolesti mogu se podijeliti na genetičke i okolišne (u najširem smislu te riječi), na način da se u okolišne čimbenike svrstavaju dob i spol (određen kao ukupnost bioloških i ponašajnih obilježja, a ne samo biološki spol), navike i životni stil (ponašajni čimbenici rizika), socioekonomske i psihosocijalne odrednice, itd.

Poznati su mnogi rizični čimbenici za pojavu metaboličkog sindroma. Iako njegova etiologija još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da su središnji tip pretilosti i inzulinska rezistencija ključne odrednice njegovog razvoja.<sup>57-59</sup> Također, danas nije upitno da je etiologija sindroma složena i da na nju utječu i okolišni i genetički rizični čimbenici, kao i njihovo međudjelovanje.<sup>60</sup> Upravo zbog te složenosti teško je jednoznačno odrediti koji čimbenik uzrokuje metabolički sindrom, ali sigurno je jedino da to nikako ne može biti isključivo jedan čimbenik, poput npr. inzulinske rezistencije.<sup>61</sup>

U današnjim uvjetima izobilja čovjek je izložen razvoju brojnih bolesti, među kojima se nalazi i metabolički sindrom, i to zbog evolucijskog očuvanja svoje genetske strukture i probranih gena koji su ljudima kroz nekoliko milijuna godina evolucije omogućavali preživljavanje učestalih razdoblja gladi.<sup>62</sup>

U najznačajnije okolišne rizične čimbenike ubrajaju se neki oblici ponašanja, poput nedostatne tjelesne aktivnosti,<sup>63</sup> prehrane bogate mastima<sup>64</sup> i ugljikohidratima<sup>65</sup> te pušenje.<sup>65</sup> Također, i niži socioekonomski status povezuje se s povećanim rizikom za obolijevanje od metaboličkog sindroma,<sup>52,55,66</sup> kao i neki psihosocijalni čimbenici, primjerice depresivni simptomi i izloženost stresnim životnim događajima.<sup>67</sup>

Iako su pretilost i nedostatak tjelesne aktivnosti među glavnim pokretačima razvoja metaboličkog sindroma, uz njih i druge rizične čimbenike, važnu ulogu ima i takozvana «metabolička podložnost» svake osobe, koja uključuje poremećaj funkcije masnog tkiva zbog središnjeg tipa pretilosti, genetičke čimbenike i etničku pripadnost, starenje i hormonalne poremećaje.<sup>23</sup>

### 1.4.1. Okolišni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom

Za okolišne čimbenike rizika za razvoj metaboličkog sindroma karakteristična je njihova međuovisnost i isprepletenost. Tako je pretilost povezana i s načinom prehrane i s razinom tjelesne aktivnosti,<sup>68</sup> a socioekonomski pokazatelji povezani su s gotovo svim rizičnim čimbenicima za razvoj metaboličkog sindroma, ali i kardiovaskularnih bolesti.<sup>69</sup>

#### 1.4.1.1. Dob i spol

Porast prevalencije metaboličkog sindroma s dobi opisan je u mnogim epidemiološkim istraživanjima,<sup>53,69</sup> a postoje i značajne razlike u prevalenciji prema spolu.<sup>23</sup> Zbog izrazitog učinka dobi i spola na pojavnost metaboličkog sindroma, ti se čimbenici u istraživanjima uzimaju u obzir kao najznačajniji čimbenici koji dovode do posredne povezanosti (engl. *confounding factors*).

Rizik za razvoj metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica raste s dobi.<sup>70</sup> Taj rizik povezan s dobi može se objasniti promjenama u koncentraciji spolnih hormona i njihovim ulogama u organizmu. Tako se, na primjer, kod žena u menopauzi događaju promjene u hormonskom statusu koje su povezane s porastom ukupne količine masnog tkiva i njegovom središnjom raspodjelom, što konačno dovodi do porasta rizika za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>71</sup> Osim porasta količine masnog tkiva za vrijeme prijelaza iz premeopauze u razdoblje postmenopauze, opisane su i promjene u koncentraciji serumskih lipida, i to u smjeru povećane aterogenosti, s povećanom koncentracijom LDL kolesterola i triglicerida te smanjenom koncentracijom HDL kolesterola, kao i promjene u metabolizmu glukoze i inzulina, rezultirajući porastom njihovih koncentracija.<sup>72</sup> Ove promjene u organizmu žene mogu se povezati s prestankom funkcije jajnika ili su one posljedica i središnjeg nakupljanja masnog tkiva i smanjene koncentracije estrogena.<sup>72</sup>

Razlike u hormonskom statusu i izražaju gena među spolovima dobro su poznate. Štoviše, međudjelovanje između okolišnih čimbenika i gena kod muškaraca i žena može dovesti do različitih učinaka i fenotipskih obilježja.<sup>71</sup> Do danas su

otkrivena različita područja genoma koja su spolno specifična i povezana sa sklonošću za razvoj nekih od sastavnica metaboličkog sindroma i čimbenika rizika koji su povezani s metaboličkim sindromom, poput indeksa tjelesne mase, inzulinske rezistencije i dislipidemije.<sup>73</sup> Također su opisane razlike među spolovima u genetskom učinku na toleranciju glukoze, koncentraciju HDL kolesterola te na sistolički i dijastolički arterijski tlak.<sup>64</sup>

#### **1.4.1.2. Pretilost**

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost ubrajaju se u najvažnije javnozdravstvene izazove širom svijeta. Tako je Svjetska zdravstvena organizacija uključila pretilost u deset vodećih rizičnih čimbenika za razvoj bolesti na globalnoj razini.<sup>74</sup> Također, Svjetska zdravstvena organizacija ističe kako je pretilost poprimila epidemijske razmjere, s više od milijardu odraslih ljudi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu i najmanje 300 milijuna ljudi koji su pretili.<sup>43</sup>

Posljedice pretilosti su brojne i uključuju niz zdravstvenih problema, od upale zglobova, bolova, poremećaja sna, zaduhe prilikom blažeg napora, pojačanog znojenja, pa sve do društvene obilježivosti i izdvojenosti, što može dovesti do smanjenja kvalitete života i do depresije.<sup>75</sup> Nadalje, među najozbiljnije posljedice pretilosti ubrajaju se dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti<sup>76</sup> i povećani rizik za razvoj nekih vrsta tumora,<sup>75</sup> kao i skraćanje ukupnog trajanja života i povećani rizik od iznenadne smrti.<sup>77</sup> Tako su Fontaine i suradnici pokazali da pretilost ima veliki negativni učinak na dugovječnost jer je osobama koje su bile izrazito pretile životni vijek bio skraćen za 5 do čak 20 godina.<sup>78</sup> Jedna od pretpostavki prema kojoj pretilost dovodi do smanjenja očekivanog trajanja života je povećani oksidativni stres koji je prisutan kod pretelih osoba (kao i kod pušača), što dovodi do povećanog gubitka nukleotidnih baza telomera pri svakoj diobi stanice (npr. dužina telomera kod pretelih žena bila je kraća za 240 parova baza u odnosu na žene koje su imale primjerenu tjelesnu težinu).<sup>79</sup>

Prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti raste u cijelom svijetu.<sup>80</sup> U SAD-u ona iznosi više od 60%, a također raste među djecom i adolescentima.<sup>81</sup>

Prevalencija pretilosti porasla je s 22,9% u periodu 1988-1994. godine na 30,5% u 1999-2000. godini.<sup>26</sup>

Prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u Europskoj uniji također je visoka. Najviša prevalencija prekomjerne tjelesne težine zabilježena je u Slovačkoj (51%) i Sloveniji (50%) za muškarce i u Portugalu, Malti i Cipru za žene (34%), a najviša prevalencija pretilosti među muškarcima zabilježena je na Cipru (27%), a među ženama u Češkoj i Škotskoj (26%).<sup>82</sup> Također su zabilježene značajne zemljopisne razlike u prevalenciji pretilosti, i to na način da su u središnjoj, istočnoj i južnoj Europi zabilježene više vrijednosti prevalencije nego u zapadnoj i sjevernoj Europi, što se barem djelomično može objasniti pomoću različitih socioekonomskih uvjeta, razlika u životnom stilu i načinu prehrane.<sup>83</sup> Vrlo visoku prevalenciju prekomjerne tjelesne težine i pretilosti koja je zabilježena u Španjolskoj i Italiji, Belahsen i suradnici objašnjavaju povećanom urbanizacijom i globalizacijom koje imaju negativne učinke na tradicionalni mediteranski način prehrane.<sup>84</sup>

Prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti također je u porastu i u zemljama u razvoju. Tako se npr. u Kini prevalencija pretilosti udvostručila u zadnjem desetljeću.<sup>83</sup> Međutim, najveća prevalencija pretilosti zabilježena je 1994. godine na pacifičkom otoku Nauruu, gdje je čak 79% odrasle populacije bilo pretilo.<sup>41</sup>

Prevalencija pretilosti u Hrvatskoj također je vrlo visoka i prema istraživanju koje je provedeno 2003. godine na općoj populaciji odraslih stanovnika kretala se od 17% u Zagrebu i zapadnoj Hrvatskoj do 25% u sjevernoj Hrvatskoj za muškarce i od 12% u južnoj Hrvatskoj do 26% u središnjoj i sjevernoj Hrvatskoj kod žena.<sup>85</sup>

Razlozi za visoku prevalenciju prekomjerne tjelesne težine i pretilosti, kao i za njihov trajni porast su brojni. Među najvažnijim rizičnim čimbenicima nalaze se sjedilački način života i nedostatak tjelesne aktivnosti te prehrambene navike.<sup>41,86</sup> Način prehrane uvelike se promijenio na globalnoj razini. Dramatično se povećala količina šećera i jestivog ulja u prehrani, kao i konzumacija namirnica životinjskog podrijetla, što sve rezultira u većoj energetske vrijednosti hrane.<sup>41,87</sup> Osim promjena u prehrambenim navikama, dogodile su se i značajne promjene u tjelesnoj aktivnosti. Tako se dogodio pomak od tradicionalnih zanimanja koja su zahtijevala veći tjelesni rad i napore, prema uslužnim, tjelesno manje zahtjevnim zanimanjima.<sup>41,87</sup> Osim



smanjenja tjelesne aktivnosti za vrijeme obavljanja posla, također se smanjila i razina tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme, promijenio se način prijevoza, a povećan je i udio uređaja i pomagala koja se koriste u svakodnevnom radu u domu i oko doma, što sve djeluje na smanjenje tjelesne aktivnosti.<sup>41</sup>

Osim ovih najznačajnijih okolišnih čimbenika rizika, poznati su i mnogi genetički čimbenici koji utječu na pretilost. Identificirano je oko 30 mendelskih nasljednih bolesti i sindroma u kojima je pretilost jedna od sastavnica (npr. Prader-Willijev sindrom), a poznati su i mnogi genetski lokusi koji su povezani s pretilošću kao kvantitativnim svojstvom (engl. *quantitative trait loci*).<sup>88</sup>

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost mogu se definirati na nekoliko načina. Mjere prekomjerne tjelesne težine i pretilosti dijele se na opću procjenu uhranjenosti koja se izražava kao indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*) te na procjenu središnjeg tipa pretilosti, što se izražava pomoću opsega struka (engl. *waist circumference*) ili pomoću omjera opsega struka i bokova (engl. *waist to hip ratio*). Pomoću ovih mjera posredno procjenjujemo količinu masnog tkiva. Postoje i neposredne metode, poput denzitometrije, ali one se ne koriste u svakodnevnom kliničkom radu niti u istraživanjima jer su skupe, složene i zahtijevaju posebnu opremu.<sup>89</sup> Zbog toga se najčešće koriste neposredne mjere za procjenu količine masnog tkiva. Međutim, postavlja se pitanje koja od navedenih mjera je najbolja u procjeni količine masnog tkiva, kao i procjene rizika za zdravlje zbog prekomjernog pohranjivanja masti u masnom tkivu. Nažalost, na ovo pitanje nije jednostavno odgovoriti, što se i vidi iz rezultata istraživanja koja do danas nisu dala jednoznačan odgovor. Ipak, čini se da je najbolja mjera opseg struka jer on procjenjuje količinu intra-abdominalnog, tj. visceralnog masnog tkiva koje je najzaslužnije za metaboličke promjene koje se događaju kod pretilih osoba, kao i za njihov povećani rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2.<sup>89,90</sup>

Međutim, najčešće korištena mjera za procjenu uhranjenosti u znanstvenim istraživanjima je indeks tjelesne mase, a računa se kao omjer tjelesne težine (tj. mase tijela) izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima ( $\text{kg/m}^2$ ). Za osobe koje imaju indeks tjelesne mase od  $18,5 \text{ kg/m}^2$  do  $24,9 \text{ kg/m}^2$  smatra se da imaju primjerenu tjelesnu težinu za svoju visinu, za osobe koje imaju indeks tjelesne mase između  $25,0 \text{ kg/m}^2$  i  $29,9 \text{ kg/m}^2$  smatra se da imaju prekomjernu tjelesnu težinu,

a osobe koje imaju indeks tjelesne mase veći od 30,0 kg/m<sup>2</sup> smatraju se pretilima. Međutim, indeks tjelesne mase ne razlikuje količinu masnog tkiva od ostalog tkiva (uglavnom mišićnog), tako da nije primjeren u procjeni količine masnog tkiva kod osoba koje imaju povećanu mišićnu masu ili kod starijih osoba. Također, on ne uzima u obzir raspodjelu masnog tkiva, što je jako bitno u procjeni rizika za zdravlje.<sup>89</sup> Tako osobe koje imaju primjerenu tjelesnu težinu mogu istovremeno imati povećani opseg struka ili povećani omjer opsega struka i bokova, što ih svrstava u skupinu pod povećanim rizikom za negativne metaboličke promjene u organizmu.<sup>89</sup>

Masno tkivo izlučuje brojne citokine koji imaju važnu ulogu u fiziologiji masnog tkiva, ali i cijeli niz drugih fizioloških učinaka u organizmu. To su kontrola unosa hrane, energetska ravnoteža i kontrola tjelesne težine (leptin), homeostaza glukoze (adiponektin, rezistin, adiponutrin), sudjeluju u metabolizmu lipida (retinol vežući protein, transporter kolesterol-estera), angiogenezi (vaskularni endotelni čimbenik rasta), sustavu fibrinolize (inhibitor aktivatora plazminogena 1), proupalnom i antiupalnom učinku (čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ , interleukin 6), kao i u spolnom sazrijevanju (leptin).<sup>91</sup> Za neke od njih, npr. leptin, adiponektin, čimbenik nekroze tumora alfa, interleukin 6, rezistin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*) i angiotenzinogen, smatra se da su poveznica između pretilosti, inzulinske rezistencije i poremećaja funkcije endotela krvnih žila.<sup>92</sup>

Tkiva kod osoba koje imaju povećani opseg struka imaju manju osjetljivost na inzulin.<sup>93</sup> Pretpostavlja se da se u podlozi toga nalazi povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi,<sup>60,89</sup> koju nalazimo kod pretilih osoba.<sup>94</sup> Kada je u serumu povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, dolazi do mnogih promjena u metabolizmu, poput smanjenog iskorištavanja glukoze u mišićima i drugim organima, što dovodi do povećanja izlučivanja inzulina iz gušterače.<sup>89</sup> Ukoliko se ovakva situacija nastavi kroz duži vremenski period, dolazi do inzulinske rezistencije koja je obilježena hiperinzulinemijom, što je jedan od ključnih čimbenika u razvoju metaboličkog sindroma. Tako su Vega i suradnici pokazali da je ukupna količina masnog tkiva u organizmu pozitivno korelirala s najvažnijim čimbenicima koji su povezani s metaboličkim sindromom: inzulinskom rezistencijom, koncentracijom triglicerida i HDL kolesterola, C reaktivnim proteinom i krvnim tlakom, pri čemu je objasnila trećinu varijabilnosti navedenih varijabli.<sup>95</sup> Također su

pokazali da se s rastućim stupnjem pretilosti povećava broj sastavnica koje su dio definicije metaboličkog sindroma.<sup>95</sup>

U kohortnom istraživanju na francuskim dobrovoljcima o utjecaju porasta tjelesne težine na rizik za obolijevanje od metaboličkog sindroma, Hillier i suradnici su pokazali da je za svaki dodatni kilogram porasta tjelesne težine kroz 6 godina rizik za razvoj metaboličkog sindroma porastao za 22%, a incidencija sindroma iznosila je 3% među osobama kojima se nije povećala tjelesna težina i 21% među osobama koje su dobile više od 9 kilograma u promatranom razdoblju.<sup>96</sup> U istom istraživanju sve su sastavnice metaboličkog sindroma bile linearno povezane s promjenom tjelesne težine, a među 10% osoba koje su na početku istraživanja imale metabolički sindrom i zatim smanjile tjelesnu težinu za više od 2 kilograma, dijagnoza sindroma više se nije mogla postaviti.<sup>96</sup> Također, smanjenje tjelesne težine za 7% među pretilim osobama koje su imale metabolički sindrom i to nakon samo četiri tjedna prehrane s vrlo niskom energetsom vrijednošću dovelo je do poboljšanja svih sastavnica metaboličkog sindroma, a posebice do smanjenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka, triglicerida i ukupnog kolesterola.<sup>97</sup>

U kohortnom istraživanju Palaniappana i suradnika o prediktorima novootkrivenih slučajeva metaboličkog sindroma, identificirani su opseg struka, HDL kolesterol i proinzulin kao čimbenici koji su bili najsnažnije povezani s razvojem metaboličkog sindroma, od kojih je opseg struka bio najbolji pokazatelj, što je ukazalo na postojanje pretilosti kao preteče u razvoju metaboličkog sindroma.<sup>98</sup>

Osim utjecaja promjene tjelesne težine kod odraslih, postoje i istraživanja o utjecaju intrauterinog okoliša na rodnu težinu i na razvoj metaboličkog sindroma kasnije u životu. Tako su Boney i suradnici pokazali da su novorođenčad koja su bila makrosomna pri porodu i njihove su majke za vrijeme trudnoće imale dijabetes ili su bile pretile, bila pod povećanim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma u djetinjstvu.<sup>99</sup> Tako je prevalencija sindroma među djecom u dobi od 11 godina, koja su pri porodu bila makrosomna i njihove majke su imale dijabetes u trudnoći, iznosila 15% u odnosu na kontrolne skupine koje su imale prevalenciju od 3% do 5,3% (kontrolne skupine obuhvaćale su djecu s normalnom rodnom težinom i čije majke nisu imale dijabetes i nisu bile pretile).<sup>99</sup> Ovi nalazi upućuju na veliku javnozdravstvenu važnost i složenost problema, posebice ako se uzme u obzir visoka

prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u općoj populaciji, kao i njihov porast u mnogim populacijama.

S druge strane, postoje naznake da masno tkivo na bokovima i u glutealnoj regiji ima zaštitno metaboličko djelovanje.<sup>100</sup> Tako je povećani opseg bokova bio povezan s nižom koncentracijom glukoze i triglicerida kod oba spola i s povećanom koncentracijom HDL kolesterola kod žena, i to kad se u analizi kontrolirao učinak opsega struka, indeksa tjelesne mase i dobi.<sup>100</sup>

### 1.4.1.3. Inzulinska rezistencija

Važnost povezanosti inzulinske rezistencije s metaboličkim sindromom je neupitna. U svojoj definiciji metaboličkog sindroma Svjetska zdravstvena organizacija je obavezno zahtijevala prisutnost inzulinske rezistencije, dok u kasnijim definicijama ona nije bila uključena među osnovne sastavnice sindroma. I iako patogeneza metaboličkog sindroma nije u potpunosti objašnjena, smatra se da je inzulinska rezistencija vrlo važan čimbenik koji se nalazi u podlozi sindroma. Čak štoviše, mnogi su istraživači koristili izraz sindrom inzulinske rezistencije za metabolički sindrom, ističući njezino središnje mjesto u etiopatogenezi sindroma. S druge strane, inzulinska rezistencija je tijesno povezana s pretilošću,<sup>8,59,98</sup> koja je također rizični čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma. Tako su Wahrenberg i suradnici pokazali da je opseg struka vrlo dobar prediktor inzulinske rezistencije.<sup>101</sup> A Palaniappan i suradnici predložili su da pretilost prethodi razvoju inzulinske rezistencije, a pokazali su i da je pretilost bolji prediktor za novorazvijeni metabolički sindrom nego što je to bila inzulinska osjetljivost.<sup>98</sup>

Stanje inzulinske rezistencije nastaje kada tkiva, poglavito jetra, mišići i masno tkivo postanu manje osjetljiva na djelovanje inzulina, uslijed istovremenog djelovanja inzulina na druge metaboličke poremećaje, poput povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina i triglicerida u krvi, kao i smanjenje koncentracije HDL kolesterola.<sup>60,102</sup> Slobodne masne kiseline otežavaju oksidaciju glukoze u jetri, a potiču i proizvodnju lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. *very low-density lipoprotein*) koji su bogati trigliceridima.<sup>102</sup>

S druge strane, kako raste tkivna rezistencija na inzulin, tako tkiva dobivaju sve manje glukoze, što dovodi do daljnjeg porasta koncentracije i inzulina i glukoze u

krvi, kao i do preopterećenja beta stanica gušterače te, konačno, do njihovog iscrpljenja, što se očituje kao dijabetes tipa 2.<sup>102</sup>

Korelacija između koncentracije inzulina i inzulinske rezistencije sa sastavnicama i rizičnim čimbenicima za razvoj metaboličkog sindroma pokazana je u mnogim istraživanjima. U istraživanju Gowera i suradnika, koncentracija inzulina na tašte bila je nezavisno povezana s koncentracijom glukoze na tašte, opsegom struka, trigliceridima te sistoličkim i dijastoličkim tlakom.<sup>103</sup> Bonora i suradnici pokazali su da je inzulinska rezistencija korelirala s indeksom tjelesne mase, HDL kolesterolom, trigliceridima, krvnim tlakom, kao i s C reaktivnim proteinom (CRP), fibrinogenom i adiponektinom,<sup>104</sup> a Notsu i suradnici pokazali su da su indeks tjelesne mase, trigliceridi i CRP dobro korelirali s inzulinskom rezistencijom kod ispitanika iz Japana, dok je korelacija bila nešto slabija za LDL kolesterol.<sup>105</sup>

Međutim, postoji značajan problem u vezi s mjerenjem inzulinske rezistencije. Naime, način na koji se određuje inzulinska rezistencija nije standardiziran, a ne postoje niti referentne vrijednosti.<sup>106</sup> Do sada je opisano nekoliko metoda mjerenja ili procjenjivanja inzulinske rezistencije, mjerenjem koncentracije inzulina na tašte ili izračunom indeksa koji procjenjuje inzulinsku rezistenciju.

Svjetska zdravstvena organizacija u svojoj definiciji metaboličkog sindroma predlaže neposredno mjerenje inzulinske rezistencije pomoću euglikemijske hiperinzulinemijske spone (engl. *euglycaemic hyperinsulinaemic clamp*) i usporedbom s referentnim vrijednostima u populaciji, pri čemu se inzulinskom rezistencijom smatra vrijednost unosa glukoze u stanice koja se nalazi ispod 25. percentile populacijske vrijednosti.<sup>11,106</sup> Ovaj način mjerenja inzulinske rezistencije je vrlo složen i dugotrajan, zbog čega nije prikladan za svakodnevnu primjenu u kliničkom radu, a još manje u populacijskim istraživanjima.<sup>106</sup> Zbog toga se u procjeni inzulinske rezistencije češće koriste posredne mjere.

Jedna od najčešće korištenih posrednih metoda za procjenu inzulinske rezistencije je metoda koju su predložili Matthews i suradnici 1985. godine i nazvali su je homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis model assessment of insulin resistance*, HOMA-IR), a odnosi se na indeks koji se izračunava iz koncentracije glukoze i inzulina mjerenih na tašte.<sup>107</sup> Autori su pokazali da HOMA-

IR indeks dobro korelira s vrijednostima koje su dobivene pomoću euglikemijske spone.<sup>107</sup>

Drugi način posredne procjene inzulinske rezistencije je indeks dobiven na temelju rezultata oralnog testa opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) i do danas je razvijeno nekoliko formula koje na taj način procjenjuju inzulinsku rezistenciju i također imaju dobru korelaciju s rezultatima euglikemijske spone.<sup>108-110</sup>

Kao zamjenska mjera za inzulinsku rezistenciju koristi se i koncentracija inzulina u plazmi mjenog na tašte, međutim vrijednost tog pokazatelja u predviđanju inzulinske rezistencije je skromna, a ne postoje niti normirane metode za mjerenje koncentracije inzulina u plazmi.<sup>111</sup> Naime, koncentracija inzulina na tašte objašnjava samo 36% varijance inzulinske rezistencije tako da se preporučuje korištenje ove mjere samo za potrebe istraživanja, i to u velikim populacijskim istraživanjima.<sup>106</sup>

#### **1.4.1.4. Prehrana**

Način prehrane je jedna od osnovnih odrednica životnog stila i zdravlja, ali i razvoja kroničnih masovnih bolesti, a isto tako nalazi se među najvažnijim odrednicama smrtnosti u industrijaliziranim zemljama.<sup>112</sup>

U posljednjih nekoliko desetljeća način prehrane se uvelike promijenio u razvijenim zemljama, a promjene se u posljednje vrijeme bilježe i u zemljama u razvoju. Osnovna promjena u načinu prehrane je prijelaz s tradicionalnog načina prehrane koji se zasniva na namirnicama biljnog podrijetla na prehranu koja je obilježena sadržajem velike količine ugljikohidrata i zasićenih masnoća i općenito namirnica životinjskog podrijetla i, posljedično, velikim sadržajem energije.<sup>113</sup>

Način prehrane povezan je s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću, kao i s hiperinzulinemijom,<sup>114</sup> sve dobro poznatim rizičnim čimbenicima za razvoj metaboličkog sindroma. Međutim, način prehrane je povezan s metaboličkim sindromom i neovisno o tjelesnoj težini.<sup>115</sup>

Podaci iz nekoliko epidemioloških istraživanja pokazali su povezanost između metaboličkog sindroma i povećane konzumacije masti<sup>65</sup> i ugljikohidrata te smanjenog unosa prehrambenih vlakana.<sup>115,116</sup> Prehrana bogata bijelim kruhom, sirevima,

kolačima i alkoholnim pićima bila je povezana s povećanim rizikom za obolijevanje od metaboličkog sindroma, dok je prehrana koja je sadržavala puno biljnih vlakana imala zaštitni učinak.<sup>114</sup> Također, osobe koje su konzumirale veće količine ribe, mliječnih proizvoda i žitarica imale su manju prevalenciju metaboličkog sindroma (13,1%) u odnosu na osobe koje su konzumirale manje navedenih namirnica (37,9%), a rizik za obolijevanje od metaboličkog sindroma bio je smanjen za oko 80% kod osoba koje su konzumirale veće količine svih navedenih namirnica.<sup>117</sup> McKeown i suradnici pokazali su da je konzumacija prehrambenih vlakana, žitarica, žitarica cijelog zrna i voća bila povezana s manjim HOMA indeksom, a metabolički sindrom bio je značajno rjeđe prisutan među osobama koje su bile u najvišoj kvintili raspodjele konzumacije žitarica i žitarica cijelog zrna, dok nisu pronašli povezanost između konzumacije ugljikohidrata, prehrambenih vlakana te voća i povrća s prevalencijom metaboličkog sindroma.<sup>118</sup> Taj je nalaz u suprotnosti s drugim istraživanjima, koja su, kao što je već navedeno, ukazivala na povećani rizik za dijagnozu metaboličkog sindroma kod osoba koje konzumiraju više ugljikohidrata i manje prehrambenih vlakana. U kohortnom istraživanju Carthenona i suradnika, osobe koje su konzumirale najviše ugljikohidrata i njima unosile ukupno 52-85% energije, u odnosu prema osobama koje su konzumirale najmanje ugljikohidrata (24-41% energije), imale su 27% veći rizik za razvoj metaboličkog sindroma, a osobe koje su konzumirale najmanje prehrambenih vlakana, u odnosu prema osobama koje su konzumirale najviše prema kvartilnoj raspodjeli, imale su 41% veći rizik za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>115</sup>

Konzumacija masnoća životinjskog podrijetla, posebice zasićenih masnih kiselina te *trans* masnih kiselina, povećava koncentraciju LDL kolesterola u serumu.<sup>119</sup> S druge strane, prehrana koja je bogata nezasićenim masnim kiselinama, poput tzv. «mediteranskog tipa prehrane», ima mnoge zdravstvene prednosti, a povezana je i s nižom prevalencijom koronarne bolesti srca i dijabetesa tipa 2.<sup>119</sup>

Mediteranski tip prehrane bogat je žitaricama, voćem i povrćem, grahoricama i žitaricama cijelog zrna, ribom i mliječnim proizvodima, a odlikuje ga i visoki unos mononezasićenih masnih kiselina, s maslinovim uljem kao osnovnim izvorom masnoća.<sup>120</sup> Mediteranski tip prehrane povezan je s manjim rizikom za pretilost i središnji tip pretilosti, a zabilježeni su i pozitivni učinci mediteranskog tipa prehrane na krvni tlak te na znakove kronične upale i agregaciju trombocita.<sup>120</sup> Esposito i suradnici u istraživanju intervencije koja je trajala dvije godine istraživali su učinak

mediteranskog tipa prehrane na funkciju endotela i na znakove vaskularne upale kod osoba koje su imale metabolički sindrom te su pokazali da je mediteranska prehrana povezana s mogućnošću smanjenja prevalencije metaboličkog sindroma, kao i kardiovaskularnog rizika koji je povezan s metaboličkim sindromom.<sup>121</sup> Ovi autori utvrdili su da je mediteranska prehrana dovela do znatnijeg smanjenja tjelesne težine u ispitivanoj skupini koja je konzumirala mediteranski tip prehrane u odnosu na kontrolnu skupinu, kao i do smanjenja serumske koncentracije CRP-a, interleukina 6 (IL-6), IL-7, IL-8 te do smanjenja inzulinske rezistencije.<sup>121</sup> Pitsavos i suradnici također su utvrdili zaštitno djelovanje mediteranskog tipa prehrane, na način da je mediteranska prehrana bila povezana s 35%-im smanjenjem rizika za akutni koronarni sindrom.<sup>122</sup>

Osim zaštitnog djelovanja mediteranskog tipa prehrane, i prehrana bogata mliječnim prerađevinama povezana je sa smanjenim rizikom za obolijevanje od metaboličkog sindroma, čak i među osobama koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu.<sup>123</sup> Elwood i suradnici pokazali su na skupini muškaraca iz Velike Britanije starosti od 45 do 59 godina da su muškarci koji su redovito pili umjerenu količinu mlijeka ( $\geq 0,4$  litre dnevno) imali manju šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (omjer šansi, engl. *odds ratio*, OR=0,38), kao i muškarci koji su svakodnevno konzumirali mliječne prerađevine (OR=0,44).<sup>124</sup> Takva povezanost s metaboličkim sindromom pokazana je i za unos kalcija kod žena srednje i starije dobi, na način da su osobe koje su prehranom ili kroz nadomjeske prehrani unosile najviše kalcija prema kvartilnoj raspodjeli imale manju prevalenciju metaboličkog sindroma (OR=0,64).<sup>125</sup> U istom istraživanju, Liu i suradnici nisu potvrdili povezanost uzimanja vitamina D s metaboličkim sindromom.<sup>125</sup> Ford i suradnici, s druge strane, pokazali su da je najviša kvintila koncentracije vitamina D u serumu bila negativno povezana s središnjim tipom pretilosti, hipertrigliceridemijom i hiperglikemijom.<sup>126</sup> Također, primijećena je i povezanost unosa magnezija i metaboličkog sindroma. U istraživanju Forda i suradnika, osobe koje su unosile više magnezija imale su manju prevalenciju metaboličkog sindroma (22% prema 29% među osobama koje su unosile najmanje količine magnezija prema kvartilnoj raspodjeli), a imale su i manju šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=0,56 za kvintilu najvećeg unosa magnezija).<sup>127</sup>



U posljednje vrijeme također se intenzivno istražuje povezanost metaboličkog sindroma s bezalkoholnim osvježavajućim pićima, a ta su pića bila povezana i s pretilošću kod djece i adolescenata.<sup>128</sup> Svakodnevna konzumacija jednog ili više bezalkoholnih osvježavajućih pića bila je povezana s obolijevanjem od metaboličkog sindroma (OR=1,44), kao i s pretilošću (OR=1,31), povećanim opsegom struka (OR=1,30), povećanom koncentracijom glukoze na tašte (OR=1,25), višim krvnim tlakom (OR=1,18), povećanom koncentracijom triglicerida (OR=1,25) i smanjenom koncentracijom HDL kolesterola (OR=1,32).<sup>128</sup> Problem s osvježavajućim bezalkoholnim pićima je njihov visoki sadržaj šećera, posebice fruktoze i fruktoznog sirupa. Fruktoza je prirodno prisutna u medu i voću, ali se danas u industrijskoj preradi hrane dodaje u mnoge proizvode, poput već spomenutih osvježavajućih bezalkoholnih pića, zatim u slatkiše, džemove, jogurte i druge proizvode, što je dovelo do povećanja konzumacije fruktoze u SAD-u za 30% kroz posljednjih 35 godina, a ovaj porast konzumacije fruktoze podudara se s porastom prevalencije pretilosti u toj zemlji.<sup>129</sup> Eliot i suradnici pokazali su kako je konzumacija fruktoze povezana s pretilošću i sastavnicama metaboličkog sindroma.<sup>130</sup> U eksperimentalnom modelu indukcije metaboličkog sindroma na štakorima, hranjenje štakora s fruktozom dovodilo je do hipertenzije, hiperuricemije i hipertrigliceridemije.<sup>131</sup> Fruktoza i u organizmu čovjeka dovodi do povećanja koncentracije mokraćne kiseline.<sup>132</sup> Mokraćna kiselina dovodi do smanjene proizvodnje dušičnog oksida u stanicama endotela koji je, osim što je odgovoran za vazodilataciju, i ključni posrednik djelovanja inzulina.<sup>129</sup> Na taj se način objašnjava hipoteza da je povećanje konzumacije fruktoze djelomično zaslužno za povećanje prevalencije metaboličkog sindroma.<sup>129</sup> Naime, učestala konzumacija osvježavajućih bezalkoholnih pića koja sadržavaju velike količine fruktoze povezana je s povećanom koncentracijom mokraćne kiseline u serumu i s hiperuricemijom, dok dijetna osvježavajuća bezalkoholna pića, dakle bez šećera, nisu bila povezana s koncentracijom mokraćne kiseline.<sup>132</sup>

#### **1.4.1.5. Tjelesna aktivnost**

Osim načina prehrane, vrlo važan čimbenik koji određuje životni stil je i tjelesna aktivnost. Preporuke za promociju zdravlja uključuju bavljenje tjelesnom

aktivnosti u obliku brzog hodanja u trajanju od barem 30 minuta i to većinu dana u tjednu ili, još bolje, svakog dana u tjednu.<sup>133</sup>

Sjedilački način života, uz prekomjernu tjelesnu težinu, je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih i kliničkih problema zbog proširenosti tog rizičnog čimbenika, koji je povezan s kroničnim bolestima i s prijevremenom smrću.<sup>134</sup> Sjedilački način života predstavlja rizik za koronarnu bolest srca, moždani udar, hipertenziju, pretilost, dijabetes tipa 2, osteoporozu, karcinom dojke i debelog crijeva te depresiju.<sup>134</sup> Također, tjelesna neaktivnost nalazi se među najvažnijim rizičnim čimbenicima koji su povezani s metaboličkim sindromom i njegovim sastavnicama.<sup>135-137</sup>

Ford i suradnici u istraživanju sjedilačkog ponašanja i tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme pokazali su da osobe koje se ne bave tjelesnom aktivnošću u slobodno vrijeme imaju 46% veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na osobe koje se bave tjelesnom aktivnošću više od 150 minuta na tjedan u njihovo slobodno vrijeme.<sup>136</sup> Zhu i suradnici pokazali su da osobe koje se bave tjelesnom aktivnošću imaju 64% manju šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na osobe koje su bile tjelesno neaktivne, a nalaz je bio sličan čak i među osobama koje su imale prekomjernu tjelesnu težinu (OR=0,61).<sup>65</sup> Zaštitnu ulogu tjelesne aktivnosti za mlade odrasle osobe pokazali su i Carnethon i suradnici u kohortnom istraživanju u kojem je tjelesna aktivnost bila povezana s 51% manjim rizikom za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>115</sup>

Osim opće razine tjelesne aktivnosti, istraživane su i pojedine vrste tjelesne (ne)aktivnosti i njihova povezanost s metaboličkim sindromom. Tako su osobe koje su provodile više od jednog sata dnevno gledajući televiziju ili su toliko vremena koristile kompjuter izvan radnog vremena imale 41% veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma, dok su osobe koje su gledale televiziju ili su koristile kompjuter više od četiri sata dnevno imale šansu za metabolički sindrom veću za čak 110% (OR=2,10), u odnosu na osobe koje su u tim aktivnostima provodile manje od jednog sata dnevno.<sup>136</sup> Ovakav nalaz potvrdili su i Chang i suradnici na populaciji Tajvana, pokazavši da su muškarci koji su u gledanju televizije proveli više od 20 sati tjedno imali 50% veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na muškarce koji su televiziju gledali manje od 14 sati tjedno, dok je za žene taj rizik bio povećan za čak 93%.<sup>138</sup>

#### 1.4.1.6. Pušenje

Pušenje je dobro poznati rizični čimbenik za cijeli niz vrlo ozbiljnih zdravstvenih stanja i bolesti, poput karcinoma pluća i gornjeg dijela dišnog i probavnog sustava, kao i karcinoma drugih dijelova, zatim bolesti srca i krvnih žila, moždani udar te za kronične respiratorne bolesti, poput bronhitisa i emfizema, a također značajno doprinosi ukupnoj smrtnosti populacije, posebice u razvijenim zemljama u kojima je, uz način prehrane, upravo pušenje najvažnija odrednica smrtnosti.<sup>74,112</sup> Proširenost korištenja duhana u drugoj polovici 20. stoljeća porasla je u zemljama u razvoju, posebno među muškarcima, u većini zemalja u tranziciji bivšeg socijalističkog uređenja ostala je na visokoj razini, dok je u nekim razvijenim zemljama zabilježeno smanjenje prevalencije pušenja.<sup>74</sup> U Hrvatskoj je najniža prevalencija pušenja zabilježena u gradu Zagrebu (23%), a najviša u istočnoj regiji (32%). Prevalencija pušenja duhana bila je viša među muškarcima (33,8%) nego među ženama (21,7%) i također je bila viša među mladima.<sup>139</sup> Unatoč ovim visokim postocima, stanje je bolje nego što je bilo 1972. godine, kada je 56,9% muškaraca i 10,1% žena pušilo, iz čega se vidi da se prevalencija pušenja smanjila među muškarcima, ali se znatno povećala među ženama.<sup>139</sup>

Pušenje duhana povezano je i s metaboličkim sindromom.<sup>65</sup> U kohortnom istraživanju provedenom u Norveškoj pušenje je bilo povezano s obolijevanjem od metaboličkog sindroma 28 godina nakon početka istraživanja (OR=1,3).<sup>140</sup> U presječnom istraživanju na adolescentima (12 do 19 godina) u SAD-u izloženost duhanskom dimu, kako aktivno pušenje tako i pasivna izloženost, bila je povezana s prevalencijom metaboličkog sindroma. Prevalencija sindroma iznosila je 1,2% među adolescentima koji nisu bili izloženi duhanskom dimu, 5,4% među adolescentima koji su bili izloženi pasivnom pušenju te 8,7% među adolescentima koji su sami pušili, dok je prevalencija među adolescentima koji su imali povećanu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase iznad 85. percentile) i istovremeno su bili izloženi pasivnom pušenju iznosila 19,6%, a među onima koji su imali prekomjernu tjelesnu težinu i pušili su prevalencija bila čak 23,6%.<sup>141</sup> Pasivno i aktivno pušenje bilo je također povezano s metaboličkim sindromom neovisno o drugim čimbenicima rizika (OR=4,7 za pasivno pušenje i OR=6,1 za aktivno pušenje).<sup>141</sup>

Osim povezanosti s dijagnozom metaboličkog sindroma, pušenje je povezano i s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma. Tako su Facchini i suradnici pokazali da su dugogodišnji pušači češće imali inzulinsku rezistenciju, kao i povećanu koncentraciju triglicerida i kolesterola te smanjenu koncentraciju HDL kolesterola u odnosu na nepušače.<sup>142</sup>

#### **1.4.1.7. Alkohol**

Konzumacija alkohola je važna odrednica zdravlja, pri čemu su važni obrasci pijenja (npr. opijanje mladih tijekom vikenda) i količina konzumiranog alkohola.<sup>74</sup> Postoje dokazi o povezanosti količine konzumiranog alkohola s više od 60 vrsta bolesti i ozljeda, ali postoje i dokazi o zaštitnom učinku male do umjerene količine alkohola jer one sprječavaju koronarnu bolest srca, moždani udar i dijabetes.<sup>74</sup> Također, konzumacija alkohola povezana je s metaboličkim sindromom, na način da su osobe koje uopće nisu konzumirale alkohol imale povećani rizik za razvoj metaboličkog sindroma za 69% u odnosu prema osobama koje su konzumirale jedno do tri alkoholna pića dnevno.<sup>115</sup> Sličan nalaz potvrdili su i Zhu i suradnici, ali samo za ženski spol, dok kod muškaraca nisu pronašli zaštitni učinak umjerene konzumacije alkoholnih pića.<sup>65</sup> Mayer i suradnici, u istraživanju konzumacije alkohola kod blizanaca ženskog spola pokazali su da je konzumacija jednog alkoholnog pića dnevno povezana sa smanjenjem koncentracije inzulina na tašte, smanjenjem koncentracije triglicerida i povećanjem koncentracije HDL kolesterola.<sup>143</sup> Lazarus i suradnici objavili su slične rezultate u presječnom istraživanju; umjereno pijenje alkohola bilo je povezano sa smanjenim indeksom inzulinske rezistencije i smanjenom koncentracijom inzulina na tašte u odnosu na osobe koje su apstinirale ili su konzumirale male ili velike količine alkohola.<sup>144</sup> U kohortnom istraživanju koje je obuhvaćalo Francuze u dobi između 30 i 64 godina, konzumacija alkohola bila je povezana s koncentracijom glukoze na tašte, indeksom tjelesne mase, opsegom struka, sistoličkim arterijskim tlakom i koncentracijom HDL kolesterola kod muškaraca, dok je kod žena zabilježena samo povezanost s koncentracijom HDL kolesterola.<sup>145</sup> U presječnom istraživanju o povezanosti pijenja alkohola sa životnim stilom i metaboličkim sindromom među osobama u dobi od 60 godina u Švedskoj pokazano je da je konzumacija vina bila povezana s povoljnijim pokazateljima, kako životnog

stila, tako i metaboličkog sindroma.<sup>146</sup> Kod žena je prevalencija metaboličkog sindroma bila najniža među osobama koje redovito i umjereno piju vino (8%), dok je iznosila 20% među osobama koje ne konzumiraju alkohol, a šansa za dijagnozu metaboličkog sindroma bila je smanjena za 40% kod osoba koje redovito konzumiraju vino u umjerenim količinama.<sup>146</sup>

#### **1.4.1.8. Socioekonomski status**

Socioekonomski status je nezaobilazni činitelj koji bi se trebao uzeti u obzir uvijek kada se procjenjuje bilo koji utjecaj na zdravlje. Socioekonomski status također je nezavisno povezan s brojnim izloženostima rizičnim čimbenicima za mnoga stanja i bolesti.<sup>147</sup> U razvijenim zemljama rizični čimbenici za zdravlje grupiraju se u nižim socioekonomskim slojevima populacije i uključuju pušenje, tjelesnu neaktivnost, pretilost, hipertenziju i loše prehrambene navike, a također su učestalije i neke bolesti, poput bolesti srca, moždanog udara i nekih vrsta karcinoma.<sup>42</sup> U različitim fazama socioekonomskog razvoja neke zemlje događaju se specifične promjene u povezanosti socioekonomskog statusa s različitim bolestima. Tako je za pretilost karakteristično da je u početnim fazama ekonomskog razvoja veća prevalencija pretilosti prisutna među bogatijim slojevima populacije, dok se u kasnijim fazama razvoja ona češće bilježi među siromašnijim stanovnicima zemlje, što se pripisuje načinu ponašanja, posebice načinu prehrane i razini tjelesne aktivnosti.<sup>148</sup>

Postoji cijeli niz mjera kojima se procjenjuje socioekonomski status, a razlikuju se po svrsi u koju se koriste, kao i prema prednostima i nedostacima, a imaju i različite namjene u različitim fazama života.<sup>147</sup> Neke od najčešće korištenih pokazatelja socioekonomskog statusa su obrazovanje, status zaposlenja (npr. nezaposlen, domaćica, zaposlen), zanimanje, prihodi i uvjeti stanovanja.<sup>147,149</sup> Od navedenih pokazatelja, najsnažnija povezanost sa smrtnošću i obolijevanjem zabilježena je za zanimanje, razinu obrazovanja i prihod, a najveće poboljšanje kardiovaskularnog zdravlja primijećeno je kod bogatijih i bolje obrazovanih osoba.<sup>150</sup>

Socioekonomski status također je bitna odrednica za razvoj metaboličkog sindroma. Tako je metabolički sindrom bio češći među osobama koje su imale obrazovanje niže od srednjoškolskog.<sup>115</sup> U istraživanju Silventoinena i suradnika,

ispitanici koji su imali visoko obrazovanje imali su i manju prevalenciju metaboličkog sindroma (21% kod muškaraca i 14% kod žena), u odnosu na ispitanike koji su imali samo osnovno obrazovanje (41% kod muškaraca i 27% kod žena).<sup>151</sup> Obrazovanje je povezano i s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma. Tako su Prescott i suradnici identificirali manju šansu za povećani omjer opsega struka i bokova kod osoba s višim stupnjem obrazovanja (OR=0,48 za muškarce i žene), kao i za smanjenu koncentraciju HDL kolesterola (OR=0,61 za muškarce i 0,46 za žene), povišenu koncentraciju triglicerida (OR=0,71 za muškarce i 0,37 za žene) i glukoze (OR=0,57 za muškarce i 0,55 za žene) te za povišenje krvnog tlaka (OR=0,64 za muškarce i 0,76 za žene).<sup>152</sup> Muenning i suradnici također su pokazali da je koncentracija HDL kolesterola povezana s obrazovanjem i prihodima, na način da koncentracija HDL kolesterola raste s rastućom razinom obrazovanja i rastućim prihodima.<sup>153</sup>

Dallongeville i suradnici pokazali su da su razina obrazovanja, zaposlenje, zanimanje i način stanovanja povezani s rizikom za razvoj metaboličkog sindroma kod oba spola, dok je razina prihoda u kućanstvu bila negativno povezana s rizikom obolijevanja od metaboličkog sindroma samo kod žena.<sup>154</sup> Slične rezultate imali su i Loucks i suradnici koji su pronašli veću šansu za metabolički sindrom među ženama koje su imale prihode ispod granice siromaštva (OR=4,9), dok takva povezanost nije postojala za muškarce.<sup>155</sup>

Brunner i suradnici objavili su istraživanje o povezanosti socioekonomskih nejednakosti i metaboličkog sindroma u kojem su identificirali 120% veću šansu za obolijevanje kod muškaraca i 180% kod žena koje su bile u najnižoj kvintili raspodjele razreda zaposlenja, a rezultat je bio sličan i za omjer opsega struka i bokova (OR=2,2 za muškarce i 1,6 za žene) i za koncentraciju triglicerida (OR=1,6 za muškarce i 2,2 za žene).<sup>69</sup> Povećani opseg struka u skupini ispitanika nižeg socioekonomskog statusa pokazali su i Chen i suradnici u populaciji Škotske, s većim utjecajem kod žena (OR=1,81 za skupinu najnižeg socioekonomskog statusa u odnosu na najviši) nego kod muškaraca (OR=1,46).<sup>156</sup>

U istraživanju Lawlora i suradnika, postojala je povezanost socioekonomskog statusa roditelja i pojave inzulinske rezistencije kod djece u dobi od 9 do 15 godina iz Danske, Portugala i Estonije.<sup>157</sup> Tako su djeca iz Danske čiji su roditelji bili najobrazovaniji i imali su najveći prihod imala najnižu prevalenciju inzulinske rezistencije (24% nižu nego djeca čiji je otac bio najmanje obrazovan), dok je kod

djece iz Portugala i Estonije, dvije najsiromašnije zemlje Europske unije, situacija bila obrnuta (19% viša prevalencija u Portugalu i 15% viša u Estoniji).<sup>157</sup>

#### **1.4.1.9. Psihosocijalni status**

Osim tzv. klasičnih rizičnih čimbenika, poput prehrane, tjelesne aktivnosti, pušenja i konzumacije alkohola, postoji i niz psihosocijalnih čimbenika koji su povezani sa zdravljem i razvojem bolesti. Oni obuhvaćaju socijalnu potporu u obliku društvene mreže, negativne događaje u životu, nedostatnu emocionalnu potporu i stres, posebice stres koji je povezan s radnim mjestom. Osim navedenih karakteristika, i psihološke karakteristike osobe ubrajaju se u psihosocijalne čimbenike i mogu povećati rizik za obolijevanje od metaboličkog sindroma, a to su depresivno osjećanje, ljutnja, netrpeljivost, anksioznost i slično.<sup>158</sup>

Psihosocijalni čimbenici mogu dovesti do metaboličkih promjena i posljedično do povećanja kardiovaskularnog rizika zbog utjecaja na neurohormonalne procese, npr. na autonomni živčani sustav i razinu nekih hormona, posebice glukokortikoida, čija visoka koncentracija utječe na metabolizam lipida, potičući njihovu pohranu u visceralnom masnom tkivu.<sup>159</sup> Na taj način, zbog podražaja simpatičkog živčanog sustava i poticaja lučenja adrenalina i kortizola, stres dovodi do povećanja srčane frekvencije, ali i do smanjenja osjetljivosti tkiva na inzulin.<sup>160</sup> Osim povezanosti s autonomnim živčanim sustavom i hipotalamično-hipofizno-adrenalnom osi, stres je povezan i s pokazateljima zgrušavanja krvi i upale, poput povećane agregacije trombocita, koncentracije fibrinogena, proupalnih citokina i broja leukocita.<sup>67</sup>

Razina društvene potpore poznati je rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti, a također se pokazalo da je niska razina socijalne potpore povezana s metaboličkim sindromom u oba spola, kao i s njegovim sastavnicama, poglavito s povećanom koncentracijom glukoze na tašte i povećanim opsegom struka kod žena.<sup>161</sup>

Negativni događaji u životu i nedostatna emocionalna potpora bili su povezani s metaboličkim sindromom u populaciji osoba starosti od 70 do 79 godina, na način da je svaki negativni događaj povećavao šansu za metabolički sindrom za 13%, a nedostatna emocionalna potpora za 35%. Autori su također pokazali povezanost

metaboličkog sindroma s depresivnim osjećanjem (OR=1,11) i s anksioznošću (OR=1,13), ali samo kod muškaraca.<sup>162</sup> U kohortnom istraživanju na populaciji zdravih žena srednje dobi, depresivni simptomi, vrlo stresni životni događaji, učestala i snažna ljutnja i napetost, kao i stres povećavali su rizik za razvoj metaboličkog sindroma, kao i njegovu kumulativnu prevalenciju.<sup>67</sup>

U istraživanju o utjecaju stresa na radnom mjestu na razvoj metaboličkog sindroma, osobe koje su bile pod kroničnim stresom povezanim s poslom imale su dvostruko veću šansu za razvoj metaboličkog sindroma, a pronađena je i povezanost doze i učinka (engl. *dose-effect response*), što upućuje na to da je stres na radnom mjestu važan rizični čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>163</sup>

Psihosocijalni čimbenici koji su bili povezani s metaboličkim sindromom u istraživanju Prescottta i suradnika, uključivali su i depresivno osjećanje i iscrpljenost kod oba spola te nedostatak društvene potpore kod muškaraca.<sup>152</sup> Povezanost između depresivnog osjećanja i metaboličkog sindroma pokazali su i Skilton i suradnici kod muškaraca i kod žena, neovisno o utjecaju prekomjerne tjelesne težine, dok nisu ustanovili povezanost sindroma s anksioznošću.<sup>164</sup>

Još jedan od čimbenika koji se ubraja u psihosocijalne čimbenike je i osjećaj nepoštivanja jednakosti ljudi (engl. *unfairness*). Osjećaj nepoštivanja jednakosti ljudi može se javiti kod osobe ukoliko je kod nje povrijeđeno dostojanstvo ili samopoštovanje, što posljedično može uzrokovati stresnu reakciju i pri tome povećati rizik za psihičke ili tjelesne poremećaje i bolesti, poput koronarnog incidenta.<sup>165</sup> De Vogli i suradnici pokazali su da je osjećaj nepoštivanja jednakosti povezan s povećanim opsegom struka, hipertenzijom, povećanom koncentracijom triglicerida, povećanom koncentracijom glukoze na tašte, sniženom koncentracijom HDL kolesterola i, konačno, s povećanom šansom za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>165</sup>

#### **1.4.1.10. Neki biokemijski pokazatelji povezani s metaboličkim sindromom**

Metabolički sindrom u cijelosti, kao i njegove pojedine sastavnice povezani su s cijelim nizom biokemijskih pokazatelja. Neki od njih bili su dio definicije sindroma u prošlosti, poput mokraćne kiseline, a za mnoge se predlaže da se ubroje u postojeće definicije, poput C-reaktivnog proteina (CRP). U ovom poglavlju bit će obrađena



povezanost metaboličkog sindroma s CRP-om, fibrinogenom, tkivnim aktivatorom plazminogena (tPA), inhibitorom aktivatora plazminogena 1 (PAI 1), adiponektinom, interleukinom 6 (IL-6) i s mokraćnom kiselinom.

Koncentracija CRP-a povezana je s nizom različitih stanja i bolesti u organizmu, poput uzimanja hormonske nadomjesne terapije, s pušenjem, kroničnim infekcijama (npr. periodontalna bolest), kroničnim upalama (npr. reumatoidni artritis), hipertenzijom, niskom koncentracijom HDL kolesterola, visokom koncentracijom triglicerida, pretilošću, inzulinskom rezistencijom, metaboličkim sindromom te dijabetesom.<sup>166</sup> CRP je pokazatelj upale, a u ovim slučajevima je pokazatelj ateroskleroze, tj. niske razine vaskularne upale.

Nakamura i suradnici pokazali su da je opseg struka glavna odrednica povišene koncentracije CRP-a kod osoba s metaboličkim sindromom.<sup>167</sup> CRP je, osim s opsegom struka, korelirao i s koncentracijom HDL kolesterola, a također se povećavala koncentracija CRP-a s porastom broja prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma.<sup>167</sup> Santos i suradnici pronašli su sličnu povezanost CRP-a s metaboličkim sindromom; koncentracija CRP-a bila je povišena u prisutnosti središnjeg tipa pretilosti, povišenog krvnog tlaka, povišene koncentracije triglicerida i glukoze na tašte, s dodatnim porastom CRP-a za svaku dodatnu sastavnicu koja je bila prisutna, a najvažnije odrednice koncentracije CRP-a bile su središnji tip pretilosti i povišeni krvni tlak.<sup>168</sup> Povezanost CRP-a i metaboličkog sindroma potvrđena je i kod djece starosti od 12 do 17 godina u SAD-u. Tako su djeca koja su imala metabolički sindrom imala i višu koncentraciju CRP-a. Među djecom s metaboličkim sindromom bilo je 38% djece koja su imala visoku koncentraciju CRP-a (>3,0 mg/l), za razliku od 10% djece s visokom koncentracijom CRP-a u skupini djece bez metaboličkog sindroma.<sup>169</sup>

Ridker i suradnici predložili su da se koncentracija CRP-a uvrsti u definiciju metaboličkog sindroma kao jedna od njegovih sastavnica na temelju podataka iz literature koji govore o tome da je CRP nezavisni prediktor rizika za koronarnu bolest srca i dijabetes tipa 2, korelira s inzulinskom rezistencijom, a i praktičan je za korištenje u svakodnevnom radu liječnika.<sup>170</sup> Ridker i suradnici u kohortnom istraživanju na ženama pokazali su da su žene koje su imale i metabolički sindrom i povišenu koncentraciju CRP-a imale dvostruko veći relativni rizik za incidentni kardiovaskularni događaj u odnosu na žene koje su imale metabolički sindrom i nisku

koncentraciju CRP-a.<sup>171</sup> Ovaj nalaz govori u prilog dodatnoj snazi i neovisnoj predikciji budućih kardiovaskularnih događaja pomoću C reaktivnog proteina, čak i u prisutnosti metaboličkog sindroma, što bi opravdalo njegovo uvrštenje u definiciju metaboličkog sindroma jer bi se na taj način ujedno povećala vrijednost sindroma u predikciji rizika za kardiovaskularne bolesti.<sup>170</sup> S druge strane, u kohortnom istraživanju Laaksonena i suradnika na muškarcima srednje dobi iz Finske, početna povezanost CRP-a s metaboličkim sindromom nestala je nakon analize u kojoj su uzeti u obzir i drugi čimbenici, poput načina života, indeksa tjelesne mase, koncentracije inzulina, glukoze i sistoličkog krvnog tlaka, što govori u prilog posredne povezanosti (engl. *confounding*) između CRP-a i metaboličkog sindroma.<sup>172</sup> Doista, nije potpuno jasno je li povezanost CRP-a i metaboličkog sindroma uzročno-posljedične prirode ili metabolički sindrom dovodi do porasta koncentracije CRP-a preko citokina koje luči masno tkivo. Tako su Timpson i suradnici pomoću metode mendelske randomizacije<sup>i</sup> (engl. *Mendelian randomization*) pokazali da ne postoji povezanost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica s C-reaktivnim proteinom, iako su u analizi pomoću linearne regresije pronašli značajnu povezanost CRP-a sa svim sastavnicama metaboličkog sindroma.<sup>173</sup>

Fibrinogen je jedan od ključnih proteina u kaskadi zgrušavanja krvi, ali je ujedno i jedan od proteina akutne faze i zbog toga njegova koncentracija može biti povišena u bilo kojem obliku upale. Također, povišena koncentracija fibrinogena dovodi se u vezu s rizicima za razvoj kardiovaskularnih bolesti,<sup>174</sup> poput središnjeg tipa pretilosti i inzulina,<sup>175</sup> ali i s metaboličkim sindromom.<sup>176</sup>

Onat i suradnici pokazali su povezanost koncentracije fibrinogena u plazmi s novodijagnosticiranim metaboličkim sindromom u kohortnom istraživanju na reprezentativnoj populaciji Turske, i to neovisno od njegovih sastavnica kod muškaraca, dok takva povezanost nije identificirana kod žena. Povišena koncentracija fibrinogena, s druge strane, bila je povezana sa sistoličkim tlakom, CRP-om i pušenjem kod muškaraca te s dobi kod žena.<sup>177</sup> Kressel i suradnici također su pokazali da osobe koje imaju metabolički sindrom imaju i povišenu koncentraciju fibrinogena, dok su osobe koje su bile u najnižoj kvartili raspodjele HOMA indeksa inzulinske rezistencije imale i najnižu koncentraciju fibrinogena.<sup>178</sup>

---

<sup>i</sup> Metoda i dizajn istraživanja u genetičkoj epidemiologiji koji koristi genetski ustroj pojedinca za donošenje zaključaka o utjecaju okolišnih čimbenika rizika na razvoj bolesti

Tkivni aktivator plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) je proteaza koju sintetiziraju endotelne stanice i koja konvertira plazminogen u plazmin, fibrinolitički enzim. Uz visoke koncentracije fibrinogena, i koncentracija tPA je jedan od nedavno identificiranih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.<sup>179</sup> Tkivni aktivator plazminogena također je potvrđen kao čimbenik koji je povezan s razvojem dijabetesa tipa 2 u kohortnom istraživanju Eliassona i suradnika jer je aktivnost tPA na početku istraživanja bila značajno niža kod osoba koje su za vrijeme praćenja oboljele od dijabetesa, u odnosu na osobe kod kojih se dijabetes nije razvio.<sup>180</sup> U istraživanju Svendsena i suradnika, koncentracija tPA bila je u korelaciji s koncentracijom triglicerida, glukoze na tašte, sistoličkim krvnim tlakom, HDL kolesterolom i omjerom abdominalnog i ukupnog masnog tkiva.<sup>179</sup> Niska aktivnost tPA kod osoba s pretilošću središnjeg tipa može se objasniti pomoću povišene koncentracije inhibitora aktivatora plazminogena 1.<sup>180</sup>

Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) je inhibitor tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) i služi za sprečavanje fibrinolize, a proizvode ga endotelne stanice.<sup>181</sup> Kada je proces fibrinolize ugrožen zbog povećane koncentracije PAI-1, može doći do povećanog nakupljanja fibrina unutar krvnih žila rezultirajući trombozom. Zbog toga se PAI-1 smatra rizičnim čimbenikom za kardiovaskularne bolesti.<sup>180</sup> Osim toga, PAI-1 se ubraja među proteine akutne faze pa je moguće da je i na taj način povezan sa žilnom upalom.<sup>181</sup> Također, pokazano je da PAI-1 luče i stanice masnog tkiva, što bi moglo objasniti visoke koncentracije PAI-1 koje nalazimo kod pretilih osoba.<sup>175</sup> Uz to, PAI-1 dobro korelira i sa svim sastavnicama metaboličkog sindroma.<sup>175</sup> Tako su Svendsen i suradnici pokazali da je kod žena u menopauzi koje su imale prekomjernu tjelesnu težinu PAI-1 bio povezan s koncentracijom triglicerida, količinom masnog tkiva, koncentracijom glukoze na tašte, sistoličkim krvnim tlakom i HDL kolesterolom.<sup>179</sup> Ingelsson i suradnici potvrdili su kako je PAI-1 bio povezan s novorazvijenim metaboličkim sindromom u kohortnom istraživanju na općoj populaciji SAD-a, a postojala je i povezanost s promjenom koncentracije glukoze na tašte, sistoličkog krvnog tlaka i triglicerida.<sup>182</sup> Kraja i suradnici pokazali su da su osobe koje su bile u gornjoj kvartili raspodjele PAI-1 imale 6,9 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma, a također je postojala korelacija s pokazateljima dislipidemije i pretilosti.<sup>183</sup>

Sakamoto i suradnici pokazali su na kulturi masnih stanica da inzulin dovodi do povećanog lučenja PAI-1 i smanjenog lučenja adiponektina iz adipocita, a sličan nalaz su pronašli za trigliceride koji su uzrokovali povećanu proizvodnju PAI-1 u adipocitima.<sup>184</sup>

Interleukin 6 (IL-6) je jedan od proupalnih citokina koji između ostalog potiče i jetru na sintezu CRP-a i fibrinogena.<sup>185</sup> U kohortnom istraživanju na Britankama u dobi od 60 do 79 godina, IL-6 bio je povezan s obolijevanjem od koronarne bolesti srca, međutim povezanost je nestala nakon što su u analizi uzeti u obzir poznati kardiovaskularni čimbenici, a pušenje je bio glavni čimbenik koji je doveo do posredne povezanosti.<sup>185</sup> U istraživanju Wannamethee i suradnika na muškarcima iz Velike Britanije u dobi od 60 do 79 godina, IL-6 je bio povezan s dobi, indeksom tjelesne mase, opsegom struka, pušenjem, niskom razinom tjelesne aktivnosti, socioekonomskim statusom i konzumacijom alkohola, dok nije bio povezan s koncentracijom glukoze, trigliceridima niti s krvnim tlakom.<sup>186</sup> Osim ovih nalaza, autori su pokazali da je IL-6 bio značajno povezan s drugim pokazateljima upale (CRP-om, fibrinogenom i brojem leukocita) te s tPA, dok je povezanost s metaboličkim sindromom bila posredovana indeksom tjelesne mase.<sup>186</sup>

Adiponektin je jedan od citokina koji luči masno tkivo. On ima antiaterogeno i antidijabetogeno djelovanje, a glukoza i inzulin smanjuju njegovu sintezu.<sup>184</sup> Njegovo temeljno djelovanje je proupalno i dovodi do sinteze interleukina 1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  i prostaglandina E2 u adipocitima, ali u visokim koncentracijama uzrokuje negativnu povratnu spregu kod makrofaga i na taj način ima konačno protuupalno djelovanje.<sup>187</sup> U populaciji pretilih osoba s povećanim opsegom struka, Yan i suradnici pokazali su kako je koncentracija adiponektina bila snižena kod osoba koje su imale metabolički sindrom, uz dodatno smanjenje koncentracije adiponektina s porastom broja sastavnica metaboličkog sindroma.<sup>188</sup> Osim toga, koncentracija adiponektina pozitivno je korelirala s koncentracijom HDL kolesterola, a negativno s koncentracijom glukoze i HOMA indeksom inzulinske rezistencije.<sup>188</sup>

Mokraćna kiselina je krajnji proizvod u metabolizmu purina i slabo je topljiva u vodi. Iz organizma se izlučuje uglavnom putem bubrega, a ukoliko dođe do neravnoteže u proizvodnji i izlučivanju mokraćne kiseline razvija se hiperuricemija.

Općenito, ljudi imaju visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi u odnosu na druge sisavce (200-500  $\mu\text{mol/L}$  u odnosu prema 3-120  $\mu\text{mol/L}$ ).<sup>189</sup> Naime, u tijeku evolucije ljudi su izgubili enzim urikazu koja razgrađuje mokraćnu kiselinu, što je dovelo do hipoteze da je upravo visoka koncentracija mokraćne kiseline djelomično zaslužna za produženje životnog vijeka ljudi, kao i za smanjenje učestalosti karcinoma u odnosu na druge sisavce koji žive kratko.<sup>190</sup> Naime, mokraćna kiselina je snažan antioksidans i štiti tkiva od ozljeda kisikovim radikalima.<sup>190</sup> S druge strane, u mikrouvjetima uznapredovalih aterosklerotskih naslaga antioksidativna svojstva mokraćne kiseline se mijenjaju i ona zapravo postaje prooksidans, dodatno doprinoseći oksidaciji lipoproteina u plaku i napredovanju ateroskleroze, iako u početnim fazama aterosklerotskog procesa mokraćna kiselina doista djeluje antioksidativno.<sup>191</sup> Kao odraz ovih nalaza, mokraćna kiselina smatra se pokazateljem rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i bolesti bubrega.<sup>191</sup> Tako su Short i suradnici pokazali da je mokraćna kiselina bila povezana s obolijevanjem i smrti od kardiovaskularnih bolesti.<sup>192</sup> U kohortnom istraživanju o utjecaju mokraćne kiseline na ukupnu smrtnost i na smrtnost zbog kardiovaskularnih bolesti u populaciji zdravih muškaraca srednje dobi iz Finske, Niskanen i suradnici potvrdili su da su osobe koje su imale koncentraciju mokraćne kiseline u gornjoj trećini raspodjele imali 4,7 puta povećani rizik za smrt zbog kardiovaskularne bolesti i 1,7 puta povećani rizik za smrt zbog bilo kojeg drugog razloga, u odnosu na osobe u donjoj trećini raspodjele koncentracije mokraćne kiseline, i to nakon kontrole na druge čimbenike rizika.<sup>193</sup> U istraživanju intervencije među ispitanicima srednje dobi s poremećenom tolerancijom glukoze, Niskanen i suradnici također su pokazali povezanost između koncentracije mokraćne kiseline i obolijevanja od dijabetesa tipa 2, kao i njezinu povezanost s promjenama u koncentraciji glukoze i inzulina.<sup>194</sup>

Vrlo se intenzivno istražuje i povezanost mokraćne kiseline s metaboličkim sindromom. Jedna od hipoteza govori o tome da fruktoza u hrani i osvježavajućim bezalkoholnim pićima (ali ne iz voća) dovodi do porasta serumske koncentracije mokraćne kiseline,<sup>195</sup> koja se zatim može dovesti u vezu s rizikom za obolijevanje od metaboličkog sindroma jer mokraćna kiselina djeluje inhibitorno na sintezu dušikova oksida (NO) koji je potreban za djelovanje inzulina u prijenosu glukoze u stanice.<sup>129</sup>

Povezanost mokraćne kiseline i metaboličkog sindroma poznata je već gotovo cijelo stoljeće, otkako je Kylin opisao grupiranje hipertenzije, hiperglikemije i hiperuricemije.<sup>2</sup> U presječnim istraživanjima koncentracija mokraćne kiseline

korelirala je sa sastavnicama metaboličkog sindroma; pretilošću, povećanim krvnim tlakom, hipertrigliceridemijom, smanjenom koncentracijom HDL kolesterola, inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom.<sup>194</sup> Koncentracija mokraćne kiseline bila je pozitivno povezana i s brojem prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma u populaciji SAD-a,<sup>196</sup> a bila je prisutna i kod dječaka iz Arkhangelska u Rusiji u dobi od 7 do 17 godina, kod kojih je mokraćna kiselina dobro korelirala s koncentracijom triglicerida, koncentracijom glukoze na tašte, sistoličkim i dijastoličkim tlakom, kolesterolom i LDL kolesterolom.<sup>197</sup> Choi i Ford pokazali su na reprezentativnom uzorku odraslih stanovnika SAD-a da prevalencija metaboličkog sindroma raste kako raste koncentracija mokraćne kiseline u serumu (od 18,9% kod osoba s koncentracijom mokraćne kiseline <6 mg/dl, do 70,7% kod osoba s koncentracijom mokraćne kiseline iznad 10 mg/dl), a također je postojala korelacija između povišene koncentracije mokraćne kiseline i središnjeg tipa pretilosti, povišene koncentracije triglicerida i glukoze na tašte, snižene koncentracije HDL kolesterola i povišenog krvnog tlaka.<sup>198</sup> Hiperuricemija u populaciji Kine (koncentracija mokraćne kiseline iznad 7 mg/dl kod muškaraca i iznad 6 mg/dl kod žena) bila je povezana s 1,62 puta većom šansom za dijagnozu metaboličkog sindroma kod muškaraca i kod žena u odnosu prema osobama bez hiperuricemije, a najsnažnija korelacija postojala je između koncentracije mokraćne kiseline i koncentracije triglicerida i opsega struka.<sup>199</sup> Koncentracija mokraćne kiseline bila je također povezana sa sastavnicama metaboličkog sindroma u otočkim populacijama Visa i Orkneya (Škotska), i to s koncentracijom glukoze na tašte, triglicerida, HDL kolesterola, indeksom tjelesne mase, opsegom struka te sistoličkim i dijastoličkim tlakom.<sup>200</sup>

#### **1.4.2. Genetički čimbenici povezani s metaboličkim sindromom**

Sve sastavnice metaboličkog sindroma ubrajaju se u multifaktorijalna svojstva koja se u populacijskoj genetici nazivaju još i kvantitativnim svojstvima, a njih proučava kvantitativna genetika. Naziv multifaktorijalno svojstvo znači da na to svojstvo utječe cijeli niz odrednica, tj. mnogi genetički čimbenici, mnogi okolišni čimbenici, kao i njihovo međudjelovanje.<sup>201</sup> Upravo zbog toga je bilo malo uspjeha u identifikaciji gena koji utječu na kompleksna svojstva i bolesti kod ljudi, unatoč vrlo intenzivnoj potrazi za njima. Konkretno, razlog za to je činjenica da su ta svojstva i

bolesti genetički raznolika skupina, čijem razvoju doprinose učestali aleli slabo izraženih gena, kao i okolišni čimbenici koji su često nepoznati ili ih ne možemo precizno izmjeriti.<sup>202</sup>

Jedna od teorija koja govori o sklonosti za razvoj bolesti koje su povezane s pretilošću je prisutnost tzv. «štedljivog» genotipa (engl. *thrifty genotype*), a prvobitno je predložena kao hipoteza razvoja dijabetesa tipa 2. Naime, smatra se da je prisutnost štedljivog genotipa pružala ljudima zaštitu i osiguravala sposobnost preživljenja u ranim fazama razvoja čovječanstva, kada su se izmjenjivala razdoblja gladi i izobilja, na način da se za vrijeme izobilja poticala pohrana suviška energije u obliku masnog tkiva. Isti ovaj genotip u modernom svijetu, u kojem je hrana uvijek prisutna u izobilju, a razina tjelesne aktivnosti smanjena, djeluje negativno i povećava vjerojatnost za pretilost i razvoj dijabetesa tipa 2.<sup>203</sup>

Istraživanja koja su se bavila genetičkom osnovom metaboličkog sindroma su brojna i ukazuju na to da je metabolički sindrom poligena i multifaktorijalna bolest uvjetovana složenim međudjelovanjem brojnih gena i čimbenika okoliša, zbog čega istraživanje njezine genetičke podloge i danas predstavlja velik izazov.<sup>204</sup> Danas se intenzivno traga za genima koji povećavaju rizik za nastanak metaboličkog sindroma i pri tome postoje dva glavna pristupa. Pristup identifikacije kandidatnog gena ima za cilj pronaći gen na temelju njegove do tada poznate funkcije, dok nasumično traženje gena ne podrazumijeva i ne zahtijeva poznavanje funkcije traženog gena.<sup>205,206</sup>

Identificirane su brojne regije genoma i kandidatni geni koji pokazuju povezanost s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma i sa samim sindromom.<sup>204,207-210</sup> Ipak, unatoč mnogim istraživanjima, postoji vrlo malo genetskih varijanti koje su snažno i nedvosmisleno povezane s metaboličkim sindromom,<sup>73</sup> a također ih je vrlo malo potvrđeno u drugim istraživanjima.<sup>206</sup> Područja genoma na kojima su opisani genetički biljezi koji bi mogli biti odgovorni ili su bili povezani s mehanizmom nastanka metaboličkog sindroma uključuju kromosom 1,<sup>211</sup> kromosom 2,<sup>212,213</sup> kromosom 3,<sup>212,214</sup> kromosom 4 i 14,<sup>215</sup> kromosom 12 i 15,<sup>213</sup> kromosom 17 i 18<sup>216</sup> te mnogi drugi. Međutim, niti jedno dosadašnje istraživanje nije se zasnivalo na cjelogenomskom pristupu (engl. *genome-wide association study*), koji se trenutno smatra najboljim načinom za pronalaženje gena za kronične nezarazne bolesti.<sup>217</sup>

Također, u istraživanju genetičke podloge metaboličkog sindroma treba uzeti u obzir i čimbenike koji mogu promijeniti učinak pojedinih gena, što se poglavito odnosi na spol jer je pokazano da postoji različitost genetičkih utjecaja kod muškaraca i žena (engl. *gene by sex interaction*).<sup>73</sup>

#### 1.4.2.1. Heritabilnost

Analiza heritabilnosti nekog svojstva predstavlja prvi korak u potrazi za genima.<sup>218</sup> Pod pojmom heritabilnost podrazumijevamo proporciju varijabilnosti nekog svojstva koja se može pripisati genetičkim čimbenicima.<sup>219</sup> Varijabilnost se u ovom slučaju mjeri kao varijanca svojstva. Varijanca je mjera raširenosti pojedinih vrijednosti nekog mjenog kontinuiranog svojstva oko srednje vrijednosti tog svojstva u populaciji ili u uzorku. Definira se kao omjer zbroja kvadrirane razlike između svakog pojedinog mjerenja i srednje vrijednosti svojstva u populaciji ili uzorku i veličine uzorka (Formula 1.1).<sup>220</sup> Varijanca svojstva u populaciji označava se simbolom  $\sigma^2$ , dok se srednja vrijednost označava simbolom  $\mu$ , a u nekom uzorku varijanca se označava simbolom  $s^2$ , a srednja vrijednost simbolom  $\bar{x}$ .

Formula za varijancu u populaciji glasi:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2}{n} \quad [1.1]$$

Varijanca nekog fenotipskog svojstva (engl. *phenotype*,  $\sigma_p^2$ ) može se podijeliti na nekoliko sastavnica. To su, za početak, genetička ( $\sigma_g^2$ ) i okolišna (engl. *environment*,  $\sigma_e^2$ ) sastavnica varijance:

$$\sigma_p^2 = \sigma_g^2 + \sigma_e^2 \quad [1.2]$$



Heritabilnost je proporcija fenotipske varijance koja se može pripisati utjecaju gena i računa se na slijedeći način:

$$H^2 = \sigma_g^2 / \sigma_p^2 \quad [1.3]$$

Ova formula za heritabilnost odnosi se na heritabilnost u tzv. «širem smislu» (engl. *broad sense heritability*) koja označava ukupan doprinos gena u varijabilnosti svojstva i od manjeg je interesa u istraživanjima kod ljudi.<sup>201</sup> Osim heritabilnosti u širem smislu, postoji i heritabilnost u užem smislu (engl. *narrow sense heritability*,  $h^2$ ), koja se pojednostavljeno naziva «heritabilnost»<sup>ii</sup> i koja označava proporciju varijance koja se pripisuje aditivnoj sastavnici genetičke varijance ( $\sigma_a^2$ ) i čija formula glasi:

$$h^2 = \sigma_a^2 / \sigma_p^2 \quad [1.4]$$

Naime, genetička sastavnica varijance sastoji se od aditivne ( $\sigma_a^2$ ) i dominantne ( $\sigma_d^2$ ) varijance:

$$\sigma_g^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2 \quad [1.5]$$

Aditivna varijanica označava varijaciju među jedinkama koja se pripisuje aditivnom učinku gena.<sup>221</sup> Za neka dva alela (varijante gena) kažemo da imaju aditivan učinak ukoliko se kod heterozigota nalazi vrijednost fenotipa koja je točno između vrijednosti fenotipa homozigota za svaki od alela.<sup>201</sup> Kada postoji aditivni učinak alela, dominantna varijanica je jednaka nuli ( $\sigma_d^2 = 0$ ).<sup>222</sup> S druge strane, za neki alel kažemo da ima dominantan učinak ukoliko je fenotipska vrijednost kod heterozigota različita od srednje vrijednosti svojstva oba homozigota, a najčešće je jednaka vrijednosti kod homozigota za dominantan alel.<sup>222</sup> Dominantna varijanica je, dakle, pokazatelj neaditivnog učinka alela.

---

<sup>ii</sup> U većini istraživanja pod pojmom heritabilnost podrazumijeva se heritabilnost u užem smislu (engl. *narrow sense*) i, u skladu s tim, u ovoj disertaciji će se pojam heritabilnost odnositi na heritabilnost u užem smislu

Znači, kada uvrstimo sastavnice genetičke varijance u formulu za fenotipsku varijancu [1.2], ona sada glasi:

$$\sigma_p^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2 + \sigma_e^2 \quad [1.6]$$

Osim ovih sastavnica fenotipske varijance, još treba spomenuti i mogućnost međudjelovanja različitih gena, što čini tzv. epistatsku varijancu (engl. *interaction*,  $\sigma_i^2$ ), koja je također dio genetičke varijance. Međudjelovanje gena odnosi se na situaciju kada na fenotipski izražaj jednog gena utječe izražaj drugog gena, a jedan od najboljih primjera je gen za boju perja kod kokoši Leghorn čiji je izražaj poništen učinkom dominantnog alela na drugom lokusu koji sprječava odlaganje pigmenta u perje, što rezultira bijelom bojom perja kokoši.<sup>201</sup> Osim međudjelovanja različitih gena postoji i vjerojatnost međudjelovanja gena i okoliša, što također može utjecati na fenotipsku varijancu, a događa se kad je učinak okoliša na fenotip različit s obzirom na genotip.<sup>221</sup> Tako će npr. djeca visoko obrazovanih roditelja pohađati najbolje škole, a najbrži konji imat će najbolje trenere, što ako se zanemari može dovesti do lažno veće vrijednosti genetičke varijance.<sup>201</sup> Tako će konačna formula za fenotipsku varijancu sada glasiti:

$$\sigma_p^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2 + \sigma_i^2 + \sigma_e^2 + \sigma_{g \times e}^2 \quad [1.7]$$

gdje  $\sigma_{g \times e}^2$  označava varijancu međudjelovanja gena i okoliša.

A konačna formula za genetičku varijancu sada glasi:

$$\sigma_g^2 = \sigma_a^2 + \sigma_d^2 + \sigma_i^2 \quad [1.8]$$

Većina biologa koji se bave evolucijom smatraju da je doprinos epistatske varijance ( $\sigma_i^2$ ) i varijance zbog međudjelovanja gena i okoliša ( $\sigma_{g \times e}^2$ ) zanemariv ili teško mjerljiv te da je, sa stajališta evolucije, najvažnija sastavnica fenotipske varijance upravo aditivna varijanca, što nas dovodi do toga da je i heritabilnost u užem smislu također znanstveno interesantnija.<sup>221</sup> Naime, heritabilnost u užem smislu mjeri koliko se fenotip potomstva može objasniti i predvidjeti fenotipom roditelja.<sup>223</sup> Ako neko svojstvo ima veliku heritabilnost to znači da potomstvo ima sličan fenotip

kao roditelji, tj. da je varijabilnost fenotipa među jedinkama nastala zbog varijabilnosti njihovog genotipa.<sup>221</sup>

Heritabilnost se izražava postotkom. Dakle, heritabilnost može poprimiti vrijednost između 0 i 1 (0% do 100%). Ukoliko neko svojstvo ima, hipotetski, heritabilnost 100% to znači da je ukupna varijabilnost tog svojstva objašnjena samo genima, tj. da okoliš, međudjelovanje gena i međudjelovanje gena i okoliša uopće ne utječu na njegovu varijabilnost.

Kod biljaka i životinja heritabilnost se može jednostavno izračunati jer se na njima mogu provoditi različiti pokusi, što, naravno, nije slučaj kod ljudi. Ovaj problem se rješava na način da se kod ljudi heritabilnost procjenjuje na temelju sličnosti fenotipskih svojstava kod blizanaca ili drugih rođaka.<sup>221</sup> Tako jednojajčani blizanci imaju potpuno isti genotip, a dijele i jednak okoliš, dok dvojajčani blizanci imaju polovicu gena jednaku i također dijele isti okoliš. Zbog toga se najvrednijim dizajnom za procjenu heritabilnosti smatraju istraživanja jednojajčanih blizanaca koje posvoje različite obitelji (engl. *adoption studies*), ali takva su istraživanja vrlo rijetka.<sup>224</sup>

Iz svega rečenog o varijanci svojstva i heritabilnosti, jasno je da se varijanca, a potom i heritabilnost, mogu izračunati samo za kontinuirane varijable (svojstva), a ne za binarne. Kod kontinuiranih svojstava, vrijednost svojstva kod neke osobe može poprimiti bilo koju vrijednost unutar granica raspona vrijednosti, dok za binarno svojstvo postoje samo dvije mogućnosti; ili je svojstvo prisutno ili nije. Ipak, neka binarna svojstva su multifaktorijalna, tj. na njihov razvoj utječu mnogi genetski i okolišni čimbenici, kao što je to slučaj s dijabetesom.<sup>201</sup> Također, smatra se da u podlozi razvoja takvih binarnih svojstava postoji podložnost da će se bolest razviti (engl. *liability*), što znači da genetski ustroj predisponira osobu za razvoj svojstva, a utjecaj okolišnih čimbenika određuje da li će osoba koja je pod povećanim rizikom zbog genotipa doista i oboljeti.<sup>201</sup> Naime, smatra se da je spomenuta podložnost kontinuirano svojstvo i pod pretpostavkom da ima normalnu raspodjelu, za nju se može dobiti procjena genetičke i okolišne sastavnice varijance na temelju podudarnosti binarne varijable među rođacima.<sup>219</sup>

Istraživanja u kojima je istraživana heritabilnost metaboličkog sindroma najčešće su provedene na blizancima ili u obiteljima u kojima je zamijećen veliki broj oboljelih. Istraživanja blizanaca pokazala su očekivano veće vrijednosti heritabilnosti, što se, osim genetičkim čimbenicima, može objasniti i većom sličnošću okoliša kojeg blizanci dijele, kao i sličnijim životnim navikama blizanaca u usporedbi s drugim rođacima.<sup>218</sup> Međutim, gotovo sva dosadašnja istraživanja istraživala su heritabilnost pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma, i to kao kvantitativnih svojstava. Istraživanja koja govore o heritabilnosti metaboličkog sindroma ili njegovih sastavnica kao binarnih varijabli u biomedicinskoj literaturi su rijetka. Naime, sve sastavnice metaboličkog sindroma su kontinuirana svojstva, a definicija metaboličkog sindroma ih pretvara u binarne varijable na temelju zadanih graničnih vrijednosti, što olakšava njihovu upotrebu u svakodnevnom radu i u određivanju rizika za zdravlje, ali se smatra da se zbog toga ujedno gubi veliki dio njihove informativnosti u statističkom smislu. Ipak, i za binarna svojstva je moguće izračunati heritabilnost.

Heritabilnost metaboličkog sindroma istraživana je na različitim populacijama i pokazano je da genetički čimbenici objašnjavaju veliki udio varijabilnosti pojedinih sastavnica. Tako je u populaciji monozigotnih i dizigotnih blizanaca iz Danske, heritabilnost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila 80%, sistoličkog arterijskog tlaka 76%, dijastoličkog arterijskog tlaka 66%, inzulina na tašte 26%, triglicerida 40%, a heritabilnost HDL kolesterola iznosila je 70%.<sup>64</sup>

U istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji na populaciji obitelji s povećanom sklonošću za obolijevanje od dijabetesa tipa 2, heritabilnost omjera opsega struka i opsega kukova iznosila je 22%, sistoličkog arterijskog tlaka 29%, dijastoličkog arterijskog tlaka 28%, glukoze na tašte 72%, triglicerida 53% i HDL kolesterola 58%.<sup>225</sup>

U istraživanju koje je također provedeno u Velikoj Britaniji (Leeds), na obiteljima podrijetlom iz Europe, heritabilnost omjera opsega struka i kukova iznosila je 15%, za glukozu na tašte 20%, za inzulin na tašte 23%, za trigliceride 20% i za HDL kolesterol 43%.<sup>226</sup>

U populaciji koja je sudjelovala u *Framingham Heart Study*, heritabilnost ITM-a iznosila je 51%, sistoličkog arterijskog tlaka 48%, glukoze na tašte 39%, triglicerida 56% i HDL kolesterola 62%, dok je heritabilnost indeksa metaboličkog

sindroma (IMS) iznosila čak 61% (IMS = sistolički arterijski tlak + trigliceridi + glukoza na tašte + ITM – HDL kolesterol).<sup>227</sup>

U *Northern Manhattan Study* na populaciji obitelji podrijetlom s Karipskog otočja, heritabilnost metaboličkog sindroma definiranog prema ATP III definiciji iznosila je 24%.<sup>228</sup> Heritabilnost za pojedine sastavnice sindroma kretala se od 16% do 60%; 46% za opseg struka, 16% za sistolički arterijski tlak, 21% za dijastolički arterijski tlak, 24% za glukozu na tašte, 47% za trigliceride i 60% za HDL kolesterol.<sup>228</sup>

U genetički izoliranoj populaciji Nizozemske, heritabilnost metaboličkog sindroma definiranog prema IDF definiciji iznosila je 10,6% i 13,2% kada je korištena ATP III definicija.<sup>229</sup> Od pojedinačnih sastavnica, najveću heritabilnost imao je HDL kolesterol (42,9%) i opseg struka (37,8%).<sup>229</sup> Autori ovog istraživanja ističu kako je zbog niske heritabilnosti metaboličkog sindroma, u odnosu na njegove pojedine sastavnice, u daljnjem istraživanju njegove genetske podloge potrebno pristupiti analizi pojedinačnih sastavnica, a ne metaboličkom sindromu kao cjelini.<sup>229</sup>

U populaciji kineskih i japanskih obitelji s hipertenzijom, heritabilnost za ITM iznosila je 53%, za glukozu na tašte 61%, inzulina na tašte 44%, za trigliceride 61%, a za HDL kolesterol 59%.<sup>230</sup>

**Tablica 1.2.** Prikaz vrijednosti heritabilnosti sastavnica metaboličkog sindroma prema najznačajnijim istraživanjima

	Blizanci (Danska) <sup>64</sup>	Obitelji s povećanom sklonošću za razvoj dijabetesa (Velika Britanija) <sup>225</sup>	Obitelji podrijetlom iz Europe (Velika Britanija) <sup>226</sup>	<i>Framingham Heart Study</i> (SAD) <sup>227</sup>	Obitelji podrijetlom s karipskog otočja (SAD) <sup>228</sup>	Izolirana populacija (Nizozemska) <sup>229</sup>	Obitelji s hipertenzijom (Kina i Japan) <sup>230</sup>
Opseg struka/opseg bokova	nd	22%	15%	nd	nd	nd	nd
Opseg struka	nd	nd	nd	nd	46%	38%	nd
ITM	80%	nd	nd	51%	nd	nd	53%
Sistolički arterijski tlak	76%	29%	nd	48%	16%	25%	nd
Dijastolički arterijski tlak	66%	28%	nd	nd	21%	22%	nd
Glukoza na tašte	nd	72%	20%	39%	24%	23%	61%
Inzulin na tašte	26%	nd	23%	nd	nd	nd	44%
Trigliceridi	40%	53%	20%	56%	47%	28%	61%
HDL kolesterol	70%	58%	43%	62%	60%	43%	59%
Metabolički sindrom	nd	nd	nd	61%	24%	11% (IDF), 13% (ATP III)	nd

ITM – indeks tjelesne mase, nd – nije dostupno

#### 1.4.2.2. Osobna heterozigotnost genoma

Osobna heterozigotnost genoma (OHG; engl. *individual genome-wide heterozygosity*) jedna je od osnovnih odrednica genetičkog ustroja neke jedinke. Do danas je heterozigotnost uglavnom istraživana na biljkama i životinjama, dok su istraživanja na ljudima dosta rijetko objavljivana. S druge strane, istraživači su se kod ljudi više bavili srođivanjem (engl. *inbreeding*) i njegovim učinkom na zdravlje, koji možemo u grubo shvatiti suprotno učinku povećane heterozigotnosti. Naime, negativan učinak srođivanja, tj. parenja blisko srodnih osoba, u pomlatku se očituje zbog povećanja homozigotnosti i nakupljanja rijetkih recesivnih alela.<sup>201</sup> Tako je među ljudima zabilježen čitav niz bolesti mlađe životne dobi koje nastaju kao posljedica srođivanja. Ovdje se uglavnom radi o monogenetskim bolestima, kojima se vjerojatnost pojavljivanja povećava u skladu s povećanjem stupnja srođivanja.<sup>231-233</sup> Međutim, čini se da srođivanje može imati značajan utjecaj i na bolesti starije životne dobi, posebice one koje se nalaze pod kontrolom više gena.<sup>233</sup> Stoga je istraživanje utjecaja srođivanja na pojavnost ili težinu kompleksnih bolesti vrlo zanimljivo, posebice kao metoda kojom se može predvidjeti genetska struktura nekog svojstva, tj. razina kompleksnosti kojom je neko svojstvo određeno.<sup>234</sup>

Dakle, uvjeti u kojima se mijenja OHG najčešće su povezani sa srođivanjem. Srođivanje je relativno česta pojava među biljkama i životinjama,<sup>235</sup> dok se kod ljudi raznim kulturnim i religijskim normama uvelike smanjilo, uz iznimke nekih zemalja u Aziji u kojima je srođivanje još uvijek relativno česta pojava.<sup>236</sup> Osim srođivanja, na smanjenje OHG djeluje i ograničenost populacije koja svojim genima doprinosi novoj generaciji (tj. udio reproduktivnih jedinki u nekoj populaciji). Ako populacija doživljava veliko smanjenje broja raspoloživih rasplodnih jedinki, neminovno će u populaciji dolaziti do parenja između jedinki koje su u srodstvu. To se najčešće događa kod izoliranih populacija, a ujedno predstavlja i jedan od glavnih pokretača evolucije i nastanka vrsta.<sup>235</sup> Slični se mehanizmi mogu dogoditi i među ljudima, među kojima i danas postoji velik broj lokalno izoliranih populacija, bilo zbog zemljopisnih obilježja prostora na kojima žive ili zbog jezične, kulturološke ili vjerske izoliranosti.<sup>237,238</sup> Ovakvi izolati predstavljaju vrlo zanimljive modele za istraživanje genetske podloge

kroničnih bolesti, a u nekim slučajevima su i izvor značajnih genetskih otkrića.<sup>200</sup> S druge strane, smanjenje srođivanja i povećanje OHG zabilježeno je u uvjetima modernih migracija među ljudima, posebice urbanizacije.<sup>239</sup> Rudan i suradnici također su, na temelju usporedbe OHG iz nekoliko izoliranih otočnih populacija, pokazali kako je urbanizacija bila povezana s povećanjem OHG od 7-10%. Isto istraživanje ukazuje i na mogućnost da su neki sekularni trendovi, koji su bili posebice izraženi tijekom 20. stoljeća, poput porasta visine, očekivanog trajanja života i smanjenja dobi pri pojavi prve mjesečnice, moguća posljedica povećanja OHG koje je nastalo zbog veće mobilnosti i urbanizacije stanovništva.<sup>239</sup>

Istraživanje OHG kod ljudi zanimljivo je stoga što je među biljkama i životinjama zabilježeno njezino pozitivno djelovanje na čitav niz fenotipskih svojstava, poput ukupnog preživljenja, otpornosti na parazite i funkcijske sposobnosti.<sup>234,239,240</sup> Kod ljudi su opisani pozitivni utjecaji povećane OHG na arterijski tlak, razinu LDL kolesterola, inteligenciju i neka druga svojstva.<sup>236,240-242</sup> Osnovna je hipoteza da će OHG imati najsnažniji povoljan učinak na kompleksna svojstva koja su pod kontrolom više gena.<sup>243</sup> A kako se dijagnoza metaboličkog sindroma zasniva na pet kompleksnih kvantitativnih svojstava, hipotetski utjecaj OHG na metabolički sindrom trebao bi biti još snažnije izražen nego na druga, manje kompleksna svojstva, i to u smislu njegovog sprječavanja.

Osobnu heterozigotnost genoma definiramo kao udio heterozigotnih lokusa, a mjeriti se može na nekoliko načina. Multilokusna heterozigotnost genoma (OHG<sub>MLH</sub>) je najjednostavnija mjera OHG-a i predstavlja apsolutnu heterozigotnost neke osobe (tj. postotak heterozigotnih lokusa među genotipiziranim lokusima). S druge strane, OHG može biti i relativna, i to u odnosu na populaciju iz koje osoba potječe. Primjeri relativnih mjera za OHG su standardizirana multilokusna heterozigotnost koja se izračunava kao omjer osobne multilokusne heterozigotnosti i prosječne populacijske multilokusne heterozigotnosti te relativna heterozigotnost, koja se izračunava na temelju individualno opaženih i očekivanih alelnih frekvencija (koje su dobivene na temelju alelnih frekvencija u populaciji). Jedan od primjera relativne OHG je i genomska



heterozigotnost ( $OHG_f$ ).<sup>244</sup> Računa se slično načinu na koji se izračunava genetička raznolikost neke populacije, ali se zasniva na jednoj osobi ili organizmu. U izračunu je potrebno odrediti i alelene frekvencije populacije kojoj ta osoba pripada, a zatim na temelju njih izračunati udio genoma neke osobe koji je posljedica srođivanja.<sup>244</sup>

### **1.5. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za razvoj bolesti**

Metabolički sindrom povećava rizik za obolijevanje od različitih bolesti, a najznačajnije među njima su dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti i bolesti bubrega. Također, osobe koje imaju metabolički sindrom imaju i povećani rizik od smrti od kardiovaskularnih bolesti, ali i povećanu razinu ukupne smrtnosti.<sup>116</sup> Upravo u tome se ogleda njegova važnost jer nam dijagnoza metaboličkog sindroma omogućuje prepoznavanje onih osoba koje su pod povećanim rizikom za obolijevanje od dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti, neovisno o drugim rizičnim čimbenicima.<sup>14</sup>

Anand i suradnici pokazali su da se u podlozi povećanog rizika za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti, koji se pripisuje metaboličkom sindromu, nalazi ateroskleroza i poremećeni proces fibrinolize.<sup>245</sup> Naime, osobe koje su imale metabolički sindrom imale su i uznapredovaliju aterosklozu i povećanu koncentraciju PAI-1. Čak i za jednaku razinu ateroskleroze, osobe koje su imale metabolički sindrom imale su veću prevalenciju kardiovaskularnih bolesti, ali je ta povezanost nestala kada je u analizu uključen PAI-1, što ukazuje na to da poremećaj procesa fibrinolize posreduje u povećanju rizika za kardiovaskularne bolesti kod osoba s metaboličkim sindromom.<sup>245</sup>

Rizik za razvoj dijabetesa kod osoba s metaboličkim sindromom je oko pet puta veći nego što je to kod osoba koje nemaju metabolički sindrom.<sup>23</sup> U preglednom članku na temelju kohortnih istraživanja objavljenih u razdoblju od 1998. do 2004. godine, Ford je prikazao da je rizik za razvoj dijabetesa kod osoba s metaboličkim sindromom bio 2,99 puta veći nego kod osoba koje nisu imale metabolički sindrom, a čak 30-52%

svih novih slučajeva dijabetesa tipa 2 u populaciji može se pripisati metaboličkom sindromu (engl. *population attributable fraction*).<sup>246</sup> U populaciji muškaraca srednje dobi iz Finske, osobe koje su imale metabolički sindrom prema SZO definiciji imale su gotovo devet puta veću šansu za dijagnozu dijabetesa i pet puta veću šansu kad je korištena ATP III definicija.<sup>247</sup>

Povezanost metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti pokazana je u mnogim kohortnim i presječnim epidemiološkim istraživanjima. Rezultati su varirali ovisno o definiciji metaboličkog sindroma, ovisno o tome da li se promatrala pojedina bolest ili skupina kardiovaskularnih bolesti, kao i o populaciji na kojoj je istraživanje provedeno. Ford je u preglednom članku pokazao da kod osoba s metaboličkim sindromom definiranim prema ATP III definiciji postoji 1,65 puta veći rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i 1,93 puta veći rizik ako je metabolički sindrom definiran prema SZO definiciji te da se metaboličkom sindromu može pripisati između 12% i 17% svih kardiovaskularnih bolesti u populaciji.<sup>246</sup> U općoj populaciji SAD-a osobe s metaboličkim sindromom imale su 2,1 puta veći rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u odnosu na osobe koje nisu imale metabolički sindrom, a u kardiovaskularne bolesti ubrajale su se novodijagnosticirana *angina pectoris*, infarkt srca, moždani udar, prolazna ishemična ataka, popuštanje srca ili intermitentna klaudikacija.<sup>248</sup> Također na populaciji SAD-a, Malik i suradnici pokazali su da su osobe koje su imale metabolički sindrom i srednje visoku koncentraciju CRP-a imale 2,67 puta veću šansu za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti, za razliku od osoba koje nisu imale metabolički sindrom, a imale su visoku koncentraciju CRP-a (OR=1,99 za obolijevanje od kardiovaskularne bolesti).<sup>249</sup> U populaciji u dobi između 35 i 70 godina iz Finske i Švedske, metabolički sindrom je bio povezan s 1,73 puta povećanim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca kod osoba s normalnom tolerancijom glukoze nakon prosječnog praćenja ispitanika od 6,9 godina.<sup>250</sup> U populaciji srednje dobi iz Kine sve sastavnice metaboličkog sindroma bile su povezane s desetogodišnjim rizikom za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti.<sup>251</sup> Također, u istoj populaciji je pokazano da su novodijagnosticirana koronarna bolest te ishemijski i hemoragični moždani udar bili

značajno češći u skupini ispitanika koji su imali metabolički sindrom, bez obzira na stanje glikemije.<sup>252</sup>

U skupini ispitanika s već prisutnom koronarnom bolesti srca iz Europe postojao je 1,5 puta veći rizik za infarkt srca te 1,39 puta veći rizik za smrt zbog kardiovaskularne bolesti kod osoba koje su imale i metabolički sindrom, a kod pretilih osoba s metaboličkim sindromom rizik je bio veći za 2,35 puta.<sup>253</sup> U skupini oboljelih od koronarne bolesti srca prije 45. godine života, Turhan i suradnici pokazali su da žene imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na muškarce (73% prema 31%),<sup>254</sup> što bi moglo ukazivati na to da čak i zaštitni mehanizmi koji postoje kod žena prije menopauze ne mogu u potpunosti umanjiti rizik koji metabolički sindrom nosi za razvoj kardiovaskularnih bolesti. U istraživanju o povezanosti krutosti arterija (engl. *arterial stiffness*) i metaboličkog sindroma kod mladih osoba, pronađena je povezanost ovih pokazatelja samo kod žena,<sup>255</sup> što dodatno potvrđuje nalaz o snažnijem negativnom djelovanju metaboličkog sindroma kod žena.

Metabolički sindrom bio je rizični čimbenik i za moždani udar u kohortnom istraživanju Wanga i suradnika u populaciji osoba iz Finske u dobi od 65 do 74 godina i iznosio je između 1,49 i 1,80, ovisno o primijenjenoj definiciji metaboličkog sindroma i to nakon isključenja osoba koje su preživjele infarkt srca.<sup>256</sup> I kod muškaraca srednje dobi iz Finske, metabolički sindrom definiran prema ATP III definiciji bio je rizični čimbenik za moždani udar, a rizik je bio povećan 2,05 puta za sve oblike moždanog udara te 2,41 puta za ishemični moždani udar.<sup>257</sup> Kod osoba kod kojih je ranije dijagnosticirana koronarna bolest srca, prisutnost metaboličkog sindroma bila je povezana s 1,49 puta većim rizikom za ishemični moždani udar ili prolazni ishemični napadaj (engl. *transient ischaemic attack*) (1,39 kod muškaraca i 2,10 kod žena).<sup>258</sup>

Važnost metaboličkog sindroma kao rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti potvrdilo je i istraživanje o povezanosti metaboličkog sindroma u djetinjstvu i obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi. Morrison i suradnici pokazali su u kohortnom istraživanju nakon 25 godina praćenja da su osobe koje su imale metabolički sindrom u djetinjstvu imale 14,7 puta veći rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti i kod njih je incidencija kardiovaskularnih bolesti izosila

19,4% u odnosu na 1,5% kod osoba koje nisu imale metabolički sindrom u djetinjstvu.<sup>259</sup>

Metabolički sindrom je važna odrednica kardiovaskularne smrtnosti, kao i ukupne smrtnosti. Ford je u preglednom članku pokazao da osobe s metaboličkim sindromom definiranom prema SZO definiciji imaju 37% veći rizik od umiranja od bilo kojeg uzroka, a doprinos metaboličkog sindroma na ukupnu smrtnost iznosio je oko 6%.<sup>246</sup> U populaciji SAD-a, osobe koje su imale metabolički sindrom bile su pod 1,37 puta povećanim rizikom od smrti zbog kardiovaskularne bolesti, 1,29 puta povećanim rizikom od smrti zbog koronarne bolesti srca, 1,68 zbog moždanog udara, 1,23 zbog bolesti krvnih žila, a imale su i 1,15 puta povećani rizik od smrti uopće.<sup>260</sup> U istraživanju s više od 62.000 ispitanika o rizicima povezanim s metaboličkim sindromom u populaciji Francuske, Guize i suradnici su pokazali da je metabolički sindrom povezan sa 70%-im povećanjem opće smrtnosti, a kombinacija sastavnica koja se sastojala od povećanog opsega struka, povećane koncentracije glukoze i triglicerida bila je naj snažnije povezana s rizikom od smrti.<sup>261</sup> Među ispitanicima iz devet kohortnih istraživanja u Europi postojao je povećani rizik za smrt od kardiovaskularnih bolesti samo kod muškaraca koji su imali metabolički sindrom (između 1,51 i 2,09 puta, ovisno o primijenjenoj definiciji), dok nalaz nije bio značajan kod žena.<sup>262</sup>

Osim što je intenzivno istraživana povezanost metaboličkog sindroma s kardiovaskularnim bolestima, postoji i niz objavljenih rezultata istraživanja koja su se bavila inzulinskom rezistencijom i rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao i smrti zbog njih. U kohortnom istraživanju na reprezentativnoj populaciji srednje i starije dobi (40 do 79 godina) iz Brunecka u Italiji pronađen je 2,2 puta povećani rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (srčani infarkt, moždani udar, prolazna ishemična ataka ili bilo koja revaskularizacija) kod osoba s inzulinskom rezistencijom, i to neovisno o drugim poznatim čimbenicima rizika.<sup>104</sup> Li i suradnici su pokazali da je povezanost metaboličkog sindroma i popuštanja srca (1,8 puta veća šansa za popuštanje srca kod osoba s metaboličkim sindromom) posredovana inzulinskom rezistencijom izraženom pomoću HOMA indeksa.<sup>263</sup>

Hiperinzulinemija je također bila povezana sa smrtnošću zbog kardiovaskularnih bolesti i kod muškaraca i žena, i to neovisno o drugim rizičnim čimbenicima.<sup>58</sup> U kohortnom istraživanju na reprezentativnom uzorku odraslih stanovnika Danske, Jeppesen i suradnici su pokazali da je inzulinska rezistencija bila povezana s povećanim rizikom za kardiovaskularni događaj (ishemijsku bolest srca, moždani udar, smrt zbog kardiovaskularne bolesti).<sup>264</sup>

Postoje istraživanja koja govore o povezanosti metaboličkog sindroma s kroničnim bolestima bubrega. Tako su populaciji SAD-a osobe s metaboličkim sindromom imale 2,6 puta veću šansu za kroničnu bolest bubrega iskazanu kao glomerularna filtracija ispod 60 mL/min na 1,73 m<sup>2</sup>, a kako je rastao broj prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma, tako je rasla i šansa za prisutnost kronične bubrežne bolesti.<sup>265</sup> U odrasloj populaciji Kine (35 do 74 godina starosti) Chen i suradnici također su pokazali povezanost metaboličkog sindroma i kronične bolesti bubrega, s 1,64 puta većom šansom za dijagnozu kronične bolesti bubrega kod osoba s metaboličkim sindromom.<sup>266</sup> Povezanost kronične bolesti bubrega i inzulinske rezistencije također je potvrđena jer se prevalencija kronične bolesti bubrega povećavala kako se povećavala koncentracija inzulina u serumu i HOMA indeks inzulinske rezistencije, a šansa za dijagnozu kronične bolesti bubrega (glomerularna filtracija ispod 60 mL/min na 1,73 m<sup>2</sup>) iznosila je 4,03 za gornju kvartilnu raspodjelu koncentracije inzulina i 2,65 za gornju kvartilnu raspodjelu inzulinske rezistencije.<sup>267</sup>

Metabolički sindrom bio je povezan i s obolijevanjem od adenoma debelog crijeva u populaciji Koreje, s 51% povećanim rizikom kod osoba s metaboličkim sindromom u odnosu na osobe koje ga nisu imale (prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 17% u skupini ispitanika s adenomom i 11% u skupini ispitanika bez dijagnosticiranog adenoma).<sup>268</sup>

Osim ranije navedenih bolesti, metabolički sindrom povezan je i s drugim stanjima i bolestima, poput masne pretvorbe jetre, kolesterolskim žučnim kamencima, opstruktivnom apnejom za vrijeme sna, gihtom, depresijom, bolestima koštanomišićnog

sustava te sa sindromom policističnih jajnika.<sup>23</sup> Uz to, postoje naznake da metabolički sindrom ima utjecaj i na osobnu procjenu kvalitete života koja je povezana sa zdravljem. Tako su odrasle osobe u SAD-u koje su imale metabolički sindrom prijavile manju kvalitetu života povezanu sa zdravljem, češće su ih mučili tjelesni problemi, češće su imali ograničenu aktivnost te su ih više mučili duševni problemi.<sup>269</sup>

## **1.6. Sprječavanje i liječenje metaboličkog sindroma**

Sprječavanje metaboličkog sindroma je uvelike moguća. Osnovne mjere sprječavanja trebale bi se temeljiti na smanjenju ili čak, ukoliko je moguće, uklanjanju rizičnih čimbenika za njegov razvoj. To su na prvom mjestu pretilost, prehrana bogata mastima životinjskog podrijetla i nedostatna tjelesna aktivnost. Dakle, najbolji način za sprječavanje metaboličkog sindroma, kako kod pojedinca, tako i na populacijskoj razini, je promicanje zdravog načina života. Osim što zdrav način života ima važnu ulogu u sprječavanju metaboličkog sindroma, on je uvelike koristan i u liječenju sindroma.

U interventnim istraživanjima se pokazalo kako promjene u prehrani i povećanje tjelesne aktivnosti mogu poboljšati pokazatelje vezane uz metabolički sindrom. Tako je uvođenje ograničavajućeg načina prehrane kod pretilih osoba rezultiralo umjerenim gubitkom na težini (za 6,5%), smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog tlaka te smanjenjem koncentracije glukoze, triglicerida i ukupnog kolesterola nakon samo 4 tjedna. Također, nakon 16 tjedana, ispitanici su održali smanjenu razinu svih mjerenih pokazatelja, a tjelesna težina smanjila se za ukupno 15%.<sup>97</sup> U drugom istraživanju pokazano je kako je metabolički sindrom moguće ukloniti promjenama životnog stila i navika. Promjene u prehrani i primjena aerobne tjelesne aktivnosti u trajanju od sat vremena dnevno dovele su do značajnog unapređenja zdravstvenih pokazatelja, pa tako i do smanjenja prevalencije metaboličkog sindroma među pretilim osobama nakon samo tri tjedna praćenja.<sup>270</sup> Prema rezultatima randomiziranog kliničkog istraživanja, osobe u interventnoj skupini s gubitkom na težini i povećanom tjelesnom aktivnošću imale su

41% manju incidenciju metaboličkog sindroma u odnosu na osobe u kontrolnoj skupini koja je dobila samo naputke za primjeren način života.<sup>271</sup> Također, nakon 3 godine praćenja, u ispitivanoj se skupini smanjila prevalencija metaboličkog sindroma s 51% na 43%, dok je u kontrolnoj skupini prevalencija porasla s 55% na 61%.<sup>271</sup> U istraživanju provedenom u Finskoj na skupini ispitanika srednje dobi s prekomjernom tjelesnom težinom i poremećenom tolerancijom glukoze pokazano je da promjena načina života povoljno djeluje na kliničke i biokemijske pokazatelje, kao i na smanjenje rizika od razvoja dijabetesa.<sup>272</sup>

Randomizirana kontrolirana klinička istraživanja pokazala su da tjelesna aktivnost ima blage ili umjerene pozitivne učinke na mnoge metaboličke i kardiovaskularne rizične čimbenike koji su ujedno sastavnice metaboličkog sindroma ili su s njim povezani te na taj način ima važnu ulogu u sprječavanju razvoja dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, kao i prijevremene smrti.<sup>273</sup> U istraživanju na ispitanicima srednje dobi iz Francuske nakon 3 godine praćenja od uvođenja promjena u životnim navikama, kod muškaraca je zabilježeno smanjenje koncentracije inzulina, glukoze, sistoličkog tlaka i opsega struka povezano s bavljenjem športom te povoljno djelovanje tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme na opseg struka, koncentraciju HDL kolesterola i triglicerida, dok je kod žena zabilježeno jedino povoljno djelovanje bavljenja športom na smanjenje opsega struka.<sup>274</sup> Veća funkcijska sposobnost organizma (engl. *cardiorespiratory fitness*) također je bila povezana sa smanjenjem zdravstvenih rizika kod muškaraca. Muškarci s najvećom funkcijskom sposobnošću procijenjenom pomoću testa opterećenja (engl. *maximal treadmill test*) imali su nižu koncentraciju triglicerida i višu koncentraciju HDL kolesterola u odnosu na muškarce s najnižom funkcijskom sposobnošću, koji su ujedno imali 1,8 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma.<sup>275</sup> Također, zabilježen je veći rizik za smrt kod muškaraca koji su imali metabolički sindrom i nižu funkcijsku sposobnost.<sup>276</sup>

Kao što je vidljivo iz svega navedenog, osnovni pristup u liječenju metaboličkog sindroma je promjena načina života, i to prije svega smanjenje težine, povećanje tjelesne aktivnosti i prehrana koja ima antiaterogeno djelovanje.<sup>277</sup> Također, ukoliko

osoba ima uznapredovalu aterosklerozu ili dijabetes tipa 2 treba se, uz zdrav način života, liječiti i pomoću lijekova, kombinacijom lijekova koji djeluju na prisutne sastavnice metaboličkog sindroma, npr. lijekovima koji smanjuju koncentraciju lipida, poput statina, fibrata ili njihovom kombinacijom, kao i s lijekovima koji se primjenjuju u liječenju hipertenzije i dijabetesa.<sup>278</sup> Doista, u farmakološkom liječenju metaboličkog sindroma koriste se lijekovi koji djeluju na pojedine sastavnice sindroma, iako postoji potreba razvoja jednog lijeka koji bi se primjenjivao u liječenju kako bi se izbjeglo davanje više lijekova i njihove štetne posljedice.<sup>277,279</sup> Do danas poznati lijekovi koji djeluju na podležće mehanizme razvoja metaboličkog sindroma uključuju rosiglitazon koji djeluje na povećanje osjetljivosti tkiva na inzulin<sup>280</sup> i telmisartan koji može unaprijediti metabolizam ugljikohidrata i lipida, zbog čega je potencijalno zanimljiv za sprječavanje inzulinske rezistencije i nadzor nad njom.<sup>281</sup>



## **2. CILJ I SVRHA RADA**

Metabolički sindrom je jedna od najbrže rastućih epidemija u razvijenim zemljama. Stoga je od temeljne važnosti za kliničku medicinu i javno zdravstvo objasniti etiologiju i patogenezu ove bolesti. Jedno od temeljnih pitanja je koliki je doprinos genetičkih čimbenika, a koliki okolišnih čimbenika u razvoju metaboličkog sindroma, tj. hoće li se u određenim okolišnim uvjetima metabolički sindrom javiti kod svakoga ili je u patogenezi sindroma od presudne važnosti genetička podloga pojedinca. Ovo istraživanje odgovorit će na to pitanje na temelju izračunavanja proporcije varijance koju objašnjavaju okolišni i genetički čimbenici u okolišno i genetički homogenoj populaciji otoka Visa, u kojoj je teorijski moguće očekivati da će doprinos genetičkih čimbenika biti izraženiji nego u općoj populaciji.

U ovom istraživanju bit će istražen i utjecaj osobne heterozigotnosti genoma u nastanku metaboličkog sindroma. Simulacijska istraživanja, kao i eksperimentalni modeli na biljkama i životinjama, ukazuju da je heterozigotnost najsnažnije povezana sa složenim svojstvima, djelujući povoljno na čitav niz zaštitnih mehanizama. U skladu s time možemo očekivati manju vjerojatnost nastanka metaboličkog sindroma kod osoba koje imaju veću osobnu heterozigotnost genoma.

## **2.1. Hipoteze**

- 1) U izoliranoj populaciji otoka Visa okolišni čimbenici rizika imaju veći utjecaj na varijancu metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica od genetičkih čimbenika
- 2) Veća osobna heterozigotnost genoma smanjuje šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma
- 3) Genetički biljezi mogu se koristiti kao odrednice pojavnosti metaboličkog sindroma

## 2.2. Ciljevi istraživanja

**Opći cilj:** Istražiti pojavnost metaboličkog sindroma i njegovih odrednica u izoliranoj populaciji odraslih stanovnika otoka Visa

### **Specifični ciljevi:**

- 1) Izračunati prevalenciju metaboličkog sindroma temeljem dvije najčešće korištene definicije (ATP III, IDF)
- 2) Izračunati heritabilnost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica, tj. odrediti proporciju varijance metaboličkog sindroma koja se može pripisati genetičkim čimbenicima
- 3) Istražiti povezanost osobne heterozigotnosti genoma i pojavnosti metaboličkog sindroma
- 4) Identificirati genetičke biljege (SNP-ove) koji su povezani s metaboličkim sindromom
- 5) Istražiti povezanost metaboličkog sindroma s okolišnim čimbenicima rizika i odrediti proporciju varijance metaboličkog sindroma koja se može pripisati tim čimbenicima

### **3. MATERIJALI I METODE**

Otočne populacije Republike Hrvatske čine metapopulaciju genetičkih izolata s dobro dokumentiranom demografskom poviješću.<sup>282-287</sup> Na tim izoliranim populacijama provedena su brojna istraživanja složenih kroničnih bolesti koje se javljaju u starijoj životnoj dobi, poput povišenog krvnog tlaka, osteoporoze, mokraćnih kamenaca, poremećaja funkcije pluća, poremećaja metabolizma i koncentracije serumskih lipida, itd.<sup>237,238,288-292</sup> U tim istraživanjima prikazana je smanjena genetska i okolišna raznolikost otočkih populacija zbog čega se one smatraju prikladnima za istraživanje multifaktorijskih i poligenetskih bolesti.<sup>237,282,291,293</sup>

Prema zemljopisnom položaju i povijesnim podacima za otok Vis, njegovo stanovništvo također se može smatrati genetički izoliranom populacijom i odabrano je za ovo istraživanje zbog ranije navedenih značajki,<sup>282</sup> što ga čini prikladnim za istraživanje metaboličkog sindroma i njegove povezanosti s okolišnim i genetskim rizičnim čimbenicima. Osim zbog poznate demografske povijesti, populacija otoka Visa odabrana je za istraživanje i zbog dobre infrastrukture zdravstvenog sustava, suradljivosti liječnika obiteljske medicine, dostupnosti genealoških podataka u crkvenim knjigama, kao i interesa stanovnika za sudjelovanje u istraživanju.

Istraživanje je osmišljeno kao presječni epidemiološki dizajn, s ciljem proučavanja odrednica zdravlja i bolesti u populaciji otoka Visa. U istraživanju su prikupljeni mnogi podaci na temelju kojih će se istražiti brojna tjelesna i duševna svojstva i bolesti. Metabolički sindrom je jedno od svojstava koja su bila od interesa za vrijeme planiranja i provedbe ovog istraživanja.

### 3.1. Opis istraživane populacije

Prema popisu iz 2001. godine, otok Vis imao je 3.637 stanovnika. Najveća naselja na otoku su Vis (1.776 stanovnika) i Komiža (1.523 stanovnika).<sup>294</sup> Ostala naselja s 40 i više stanovnika su Žena glava (54 stanovnika), Rukavac (47 stanovnika), Marinje zemlje (45 stanovnika) i Podhumlje (40 stanovnika).<sup>294</sup> Zemljopisni položaj naselja prikazan je na Slici 3.1.



Slika 3.1. Naselja na otoku Visu

Otok Vis naseljen je još od prapovijesnog doba. Odlikuje ga izuzetno bogata demografska povijest. Na njemu su živjeli Grci, Rimljani i Iliri, a Hrvati se doseljavaju od 8. ili 9. stoljeća. Bio je pod vlašću Rimskog carstva, bizantskih careva, hrvatskih kraljeva, Mletačke Republike, Austro-ugarske monarhije, Francuza i Engleza.<sup>287</sup> Od 1945. godine Vis se nalazi u sastavu SFRJ i do 1991. godine bio je vojna baza. To je ekonomski unazadilo otok i uzrokovalo veliko iseljavanje stanovnika nakon Drugog svjetskog rata.<sup>287</sup>

Ovo istraživanje je po svojim osobinama presječno i zasniva se na uzorku odraslih stanovnika otoka Visa starijih od 18 godina. Svim stanovnicima koji su bili upisani u biračke popise, poštom su poslani pozivi za sudjelovanje u istraživanju, kao i pismo s detaljnim informacijama o istraživanju, s navedenim detaljima pretraga koje će se provoditi, kao i razlozima zbog kojih se istraživanje provodi. Uz pomoć liječnika obiteljske medicine uzorak je prikupljen tijekom svibnja 2003. godine u Komiži i u travnju 2004. godine u mjestu Visu. Terenski dio istraživanja proveli su istraživački timovi Katedre za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku Škole narodnog zdravlja «Andrija Štampar», Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Instituta za antropologiju u Zagrebu.

Svaki ispitanik je dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju potvrdio potpisivanjem informiranog pristanka. Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Škotske. Ovo istraživanje financiralo je Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, u okviru znanstvenog projekta pod nazivom «Genetske, socijalne i bihevioralne značajke zdravlja i bolesti» i Medical Research Center, Human Genetics Unit, Škotska.

### **3.2. Mjerenja i fenotipska svojstva**

Nakon uključanja u istraživanje, tj. nakon potpisivanja informiranog pristanka, svakom je ispitaniku uzet uzorak venske krvi u vremenskom razdoblju od 07:30 do 08:30 sati. Ispitanici su pri tome bili na tašte. Nakon uzimanja 42 ml krvi za analize proveden je niz fenotipskih mjerenja i učinjen je intervju s ispitanikom prema upitniku prilagođenom za ovo istraživanje (Prilog 1, str. 175).

Kako bi se odredila fenotipska svojstva ispitanika, provedene su biokemijske pretrage, učinjena su antropometrijska mjerenja, izmjeren je periferni arterijski tlak, sistolički tlakovi na nogama i rukama te je ispunjen detaljan upitnik.

### **3.2.1. Biokemijska svojstva**

Biokemijske analize provedene su na uzorku krvi ispitanika koji su bili na tašte. Svaki uzorak krvi podijeljen je u manje uzorke i pohranjen u zamrzivač unutar 30 minuta. Uzorci su čuvani na  $-70^{\circ}\text{C}$  za vrijeme trajanja terenskog dijela istraživanja. Nakon što su svi uzorci prikupljeni, transportirani su u smrznutom obliku u biokemijski laboratorij «Labor Centar» u Zagrebu. Taj laboratorij izabran je za provedbu biokemijskih analiza kao neovisan i akreditiran laboratorij (engl. *Randox international quality assessment sample*, RIQAS).

Provedene biokemijske pretrage uključivale su glukozu u serumu, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceride, fibrinogen, mokraćnu kiselinu, inzulin, HbA1c, CRP i kortizol. Za mjerenje kolesterola korištena je metoda fotometrije pomoću kolesterol oksidaze (metoda CHOD-PAP), koncentracija triglicerida određena je pomoću fotometrije s UV svjetlom i glicerol-fostaf oksidaze (metoda GPO-PAP), koncentracija HDL kolesterola korištenjem PEG homogenog enzima i acikloheksan sulfata, a LDL kolesterol određen je metodom po Friedwaldu. Glukoza je mjerena pomoću fotometrije s UV heksokinazom, mokraćna kiselina korištenjem fotometrije urikazom, a fibrinogen putem Claussove koagulacijske metode. Ostale pretrage provedene su imunoenzimatskim metodama, a provedene su u laboratoriju u Glasgow, Škotska (Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Royal Infirmary, Glasgow, UK).

### **3.2.2. Antropometrijska mjerenja**

Antropometrijska mjerenja uključivala su visinu, težinu, opseg trbuha, kukova i nadlaktice te kožne naborne. Pri mjerenju antropometrijskih svojstava slijedile su se standardne smjernice.<sup>295,296</sup>



Visina ispitanika mjerena je pomoću stadiometra. Ispitanik je stajao bosonog na vodoravnoj podlozi stadiometra skupljenih stopala i ispravljenih leđa (što je ponekad značilo da je mjeritelj trebao pomoću laganog pritiska na mastoidne izdanke potaknuti ispitanika da se postavi u prikladan položaj za mjerenje visine). Pri tome je tijekom mjerenja mjeritelj pazio da se ispitanik nalazi u položaju u kojem je Frankfurtska horizontala, tj. vodoravna linija koja spaja donji rub orbite s gornjim rubom zvukovoda bila uistinu vodoravna. Visina je izmjerena i bila je izražena i unešena u obrazac u milimetrima.

Težina je mjerena pomoću redovito provjeravane vage koja je postavljena na vodoravnu površinu. Za vrijeme mjerenja težine, ispitanici su bili obučeni u donje rublje. Težina je izmjerena i bila izražena u kilogramima, s jednim decimalnim mjestom.

Opseg trbuha, kukova i opseg nadlaktice mjereni su pomoću savitljive mjerne trake s najmanjom mjernom podjelom na milimetre. Opseg trbuha mjereno je u liniji koja prolazi kroz sredinu udaljenosti između kriste crijevne kosti i donjeg ruba dvanaestog rebra lijeve i desne strane, dok je ispitanik stajao s lagano raskoračenim stopalima. Opseg kukova izmjereno je u liniji koja prolazi kroz trohanter lijeve i desne bedrene kosti te kroz najveće izbočenje glutealnih mišića dok je ispitanik stajao skupljenih stopala. Opseg nadlaktice mjereno je u sredini udaljenosti između ureza nadlaktične kosti i glave palčane kosti podlaktice.

Svakom ispitaniku izmjereno je kožni nabor bicepsa, tricepsa, supskapularni kožni nabor, suprailijačni kožni nabor i kožni nabor trbuha pomoću antropometrijskog kalipera. Kožni nabor bicepsa mjereno je u sredini udaljenosti između ureza nadlaktične kosti i glave palčane kosti podlaktice, s prednje strane nadlaktice desne ruke. Kožni nabor tricepsa mjereno je u sredini udaljenosti između ureza nadlaktične kosti i glave palčane kosti podlaktice, sa stražnje strane nadlaktice desne ruke. Supskapularni kožni nabor izmjereno je tako da se prvo odredio donji rub desne lopatice, a potom su se povukle dvije linije vodoperivom olovkom, dužine dva centimetra prema lateralno i

prema dolje. Konačno, supskapularni kožni nabor izmjeren je na vrhu dijagonale između te dvije linije. Suprailijačni kožni nabor izmjeren je u sredini udaljenosti između kriste crijevne kosti i donjeg ruba dvanaestog rebra desne strane. Kožni nabor trbuha izmjeren je u razini pupka, dva centimetra desno od pupka.

### **3.2.3. Periferni arterijski tlak**

Prije mjerenja arterijskog tlaka ispitanik je mirovao pet minuta u mirnoj sobi u sjedećem položaju. Ruka na kojoj je mjeren tlak (desna ili lijeva) bila je poduprta u razini četvrtog međurebrenog prostora u tzv. razini srca i nalazila se pod kutem između  $0^\circ$  i  $45^\circ$  u odnosu na trup. Korištene su dvije veličine manšete sfingomanometra za odrasle. Manšeta s većim promjerom korištena je kod osoba s većom tjelesnom težinom. Za vrijeme mjerenja arterijskog tlaka manšeta je tijesno obuhvaćala ruku, a njezin donji rub nalazio se oko 2,5 centimetara iznad lakta. Za svakog ispitanika učinjena su dva mjerenja arterijskog tlaka u vremenskom razmaku od barem 5 minuta.

### **3.2.4. Omjer tlaka na gležnju i ruci (engl. *ankle brachial pressure index*)**

Za potrebe ove pretrage ispitanik je ležao na leđima na krevetu za pregled bez jastuka, u prostoriji ugodne temperature. Prije mjerenja arterijskih tlakova na rukama i nogama ispitanik je mirno ležao barem pet minuta. Prije nego je ispitanik legao, skinuo je čarape, kao i tijesne odjevne predmete koji su pritiskivali nadlaktice i noge.

Arterijski tlakovi mjereni su pomoću Doppler uređaja (*Mini Doppler, Huntleigh*) koji je šum strujanja krvi pretvarao u zvučni signal. Pomoću tog uređaja bilo je moguće izmjeriti samo sistolički arterijski tlak.

Arterijski tlakovi na lijevoj i desnoj ruci mjereni su tako da je manšeta sfingomanometra tijesno obuhvaćala ruku, a njezin donji rub nalazio se oko 2,5 centimetara iznad lakta. Također su korištene dvije veličine manšete sfingomanometra za odrasle. Manšeta s većim promjerom korištena je kod osoba s većom tjelesnom

težinom. Za vrijeme očitavanja tlaka sonda uređaja nalazila se točno iznad brahijalne arterije u lakatnoj jami.

Arterijski tlakovi na lijevoj i desnoj nozi mjereni su tako da je manšeta sfingomanometra tijesno obuhvaćala nogu iznad gležnja. Pomoću sonde Doppler uređaja izmjereni su sistolički tlakovi arterije *dorsalis pedis* i arterije *tibialis posterior*.

Omjer tlakova na nogama i rukama dobije se dijeljenjem najvećeg izmjerenog sistoličkog tlaka na nozi s najvećim izmjerenim sistoličkim tlakom na ruci.<sup>297,298</sup> Ovaj omjer služi kao jednostavan i neinvazivan pokazatelj za procjenu ateroskleroze.<sup>297</sup>

### 3.2.5. Upitnik

Upitnik koji je korišten u ovom istraživanju sastojao se od cijelog niza pitanja, normiranih upitnika, kao i upitnika koji su razvijeni za potrebe ovog istraživanja (Prilog 1, str. 175).

Upitnik je sadržavao anamnestičke podatke, koji su uključivali pitanja o najčešćim kroničnim bolestima. Ispitanik je mogao odgovoriti da li ima određenu bolest, kad je ona dijagnosticirana i koje lijekove koristi u liječenju te bolesti. Bolesti koje su bile od interesa u istraživanju bile su povišen krvni tlak, koronarna bolest srca, moždani udar, shizofrenija, manija/depresija, zloćudni tumor, šećerna bolest, giht, glaukom, upala zglobova, bubrežna bolest i ulkusna bolest (čir). Ispitanici su također mogli navesti sve lijekove koje koriste, bez ograničenja prema liječničkoj dijagnozi.

Normiranim upitnicima prikupljeni su podaci o ponašajnim čimbenicima rizika. Upitnici su uključivali Anketni upitnik SZO za anginu pectoris<sup>299</sup> (engl. *WHO Rose angina questionnaire*), Upitnik SZO o intermitentnoj klaudikaciji<sup>300</sup> (engl. *WHO claudication questionnaire*) i Anketni upitnik EU o respiratornom zdravlju<sup>301,302</sup> (engl. *The European Community Respiratory Health Survey*). Također je korišten anketni upitnik o prehrambenim navikama i upitnik o pokazateljima socioekonomskog statusa, koji su razvijeni za potrebe ovog istraživanja. Osim toga, korišten je i Opći upitnik o

zdravlju od 30 pitanja<sup>303</sup> (engl. *General Health Questionnaire 30*, GHQ - 30) koji je jedan od najčešće korištenih upitnika za procjenu blagih nepsihotičnih duševnih poremećaja, kako u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, tako i u epidemiološkim istraživanjima zbog njegove jednostavnosti, kratkoće i objektivnosti<sup>304</sup> te Eysenckov upitnik o osobnosti (engl. *Eysenck Personality Questionnaire*, EPQ) koji uključuje procjenu neuroticizma, ekstrovertiranosti, psihoticizma i sklonost laganju.<sup>305</sup>

Kako bi se osigurao visoki postotak odgovora na sva pitanja i omogućilo objašnjenje značenja pojedinih pitanja kada je to bilo potrebno, ispitanike su prema upitniku intervjuirali posebno educirani istraživači.

### **3.2.6. Navike**

Način prehrane za svakog ispitanika detaljno je ispitan posebnim upitnikom koji je razvijen za potrebe ovog istraživanja. Pitanja o prehrani obuhvaćala su broj dnevnih obroka, način pripremanja hrane, posebne oblike prehrane (dijeta), količinu tekućine koja se unosi u organizam i dodatke prehrani (vitamini i minerali). Upitnikom su također prikupljeni detaljni podaci o učestalosti konzumiranja raznih namirnica podijeljenih u skupine: mlijeko i mliječni proizvodi, meso i mesne prerađevine, organi i iznutrice, mesne prerađevine, divljač, perad, ribe i riblje prerađevine, jaja, povrće, voće i voćni proizvodi, žitarice i proizvodi, konditorski proizvodi, industrijski proizvodi, pića i napici.

Tjelesna aktivnost mjerena je za vrijeme aktivnog dijela dana (posla koji ispitanik redovito obavlja), kao i u slobodno vrijeme. Ispitanik je mogao odgovoriti da li je njegova tjelesna aktivnost uglavnom sjedeća, laka, umjerena ili teška.

Ispitanik se mogao okarakterizirati kao nepušač, pušač ili bivši pušač. Za pušače i bivše pušače zabilježen je broj cigareta koje puše dnevno ili koje su pušili dnevno ako je osoba bivši pušač, kao i broj godina koje puše, odnosno prije koliko godina je prestala pušiti ukoliko je osoba bivši pušač.

Konzumacija alkohola zabilježena je kao količina alkohola mjerena u litrama koja se konzumira u tjedan dana. Posebno se bilježila količina piva, vina i žestokog alkohola.

Socioekonomski status uključivao je razinu obrazovanja (koja se mjerila brojem završenih razreda škole), zanimanje, radni status, subjektivnu procjenu materijalnog stanja ispitanika u odnosu na druge stanovnike otoka te imovinski status (posjeduje li osoba/obitelj: vodovod, dva TV-a, WC s ispiranjem, stroj za pranje suđa, kupaonicu, kompjuter, centralno ili plinsko grijanje, biblioteku [više od 100 knjiga], drvene podove, umjetničke slike/predmete, telefon, automobil, videorekorder, vikendicu/drugi stan, škrinju za zamrzavanje, brod).

### 3.2.7. Izvedene varijable

Za potrebe statističke analize izvedene su slijedeće varijable: indeks tjelesne mase, indeks inzulinske rezistencije, dijagnoza metaboličkog sindroma, pušenje, konzumacija alkohola, tjelesna aktivnost i pet varijabli koje opisuju prehranu.

Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema formuli:

$$\text{ITM} = \text{težina/visina izražena u metrima (kg/m}^2\text{)}$$

Indeks inzulinske rezistencije (HOMA) izračunat je prema formuli:

$$\text{HOMA} = [\text{glukoza na tašte (mmol/L)} \times \text{inzulin na tašte (}\mu\text{U/mL)}] / 22.5^{306}$$

Metabolički sindrom definiran je pomoću ATP III definicije<sup>13</sup> i IDF definicije<sup>14</sup> (Tablica 1.1).

Kako je prehrana ljudi jako složena, izvedeno je nekoliko varijabli koje su korištene kao pokazatelji prehrambenih navika i odražavaju konzumaciju proteina, ugljikohidrata, voća i povrća, kao i stil prehrane, tj. konzumiraju li osobe zdravu ili

manje zdravu hranu. Kao zdrav način prehrane smatrana je konzumacija bijele i plave ribe, plodova mora, korištenje maslinovog i biljnih ulja ili uopće izbjegavanje masnoća. Kao manje zdrav način prehrane smatrala se konzumacija masnoća životinjskog podrijetla, crvenog mesa i mesnih prerađevina (maslac, svinjska mast ili druga životinjska masnoća, svinjetina, salame, mesne konzerve, npr. pašteta, ragu). Varijabla koja je procjenjivala unos proteina uključivala je konzumaciju svinjetine, govedine, teletine, janjetine, iznutrica, slanine i čvaraka, hrenovki i kobasica, salama, mesnih konzervi, divljači, piletine, patke i poretine, bijele ribe, plave ribe, plodova mora, lignji i hobotnice, sušene ribe i slanih srdela i ribljih prerađevina. Varijabla koja je procjenjivala unos ugljikohidrata uključivala je konzumaciju kolača, čokolade, keksa, bombona i šećera koji se koristi za zaslađivanje napitaka (jednu žličicu, jednu žlicu ili više od jedne žlice). Varijabla koja je procjenjivala unos voća i povrća uključivala je konzumaciju svježeg voća, lisnatog povrća (npr. salata, kelj, špinat, blitva), korjenastog povrća (npr. mrkva, cikla, mladi luk), cvjetastog povrća (npr. brokula, cvjetača) i plodastog povrća (npr. patlidžan, rajčica). Za svaku od ovih varijabli zbrojeni su odgovori o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica koja su činila varijablu (svaki dan = 5, dva do tri puta na tjedan = 4, jednom tjedno = 3, rijetko = 2, nikad = 1). Na taj način dobivene su kontinuirane varijable.

Dodatno su izvedene varijable koje su govorile o mediteranskom načinu prehrane, o konzumaciji mlijeka i mliječnih proizvoda te konzumaciji fruktoze. Indeks mediteranske prehrane definiran je kao zbroj slijedećih varijabli: maslinovo ulje, konzumacija bijele ribe, plave ribe, lisnatog povrća, korjenastog, cvjetastog, plodastog povrća, grahorica (leguminoza), voća te kruha i peciva od integralnih žitarica (svaki dan = 5, dva do tri puta na tjedan = 4, jednom tjedno = 3, rijetko = 2, nikad = 1). Varijabla o konzumaciji mlijeka i mliječnih proizvoda izrađena je na isti način, i to kao istovrijedni zbroj slijedećih varijabli: mlijeko, jogurt, AB kultura ili kefir, vrhnje, svježi sir, topljeni sir i tvrdi sir. Na ovaj način dobivene su kontinuirane varijable koja su potom podijeljene u četiri kvartilne skupine (definirane su na temelju 25., 50. i 75. percentile) i zatim su bile korištene u analizi. Kao pokazatelj konzumacije fruktoze korišteno je pitanje o konzumaciji osvježavajućih bezalkoholnih pića na koje su ispitanici mogli

odgovoriti na slijedeći način: svaki dan = 5, dva do tri puta na tjedan = 4, jednom tjedno = 3, rijetko = 2, nikad = 1.

Tjelesna aktivnost izračunata je kao srednja vrijednost tjelesne aktivnosti za vrijeme aktivnog dijela dana (posla koji ispitanik redovito obavlja) i tjelesne aktivnosti za vrijeme slobodnog dijela dana, tj. dnevnog odmora.

S obzirom na pušenje, ispitanici su podijeljeni u pet skupina. Prvu skupinu činili su ispitanici koji nisu nikad pušili, drugu su činili bivši pušači koji su prestali pušiti prije više od pet godina, treću skupinu su činili bivši pušači koji su prestali pušiti prije manje od pet godina, četvrtu skupinu činili su ispitanici koji puše manje od deset godina, a petu skupinu činili su ispitanici koji puše više od deset godina.

Prema konzumaciji alkohola ispitanici su podijeljeni u tri skupine. Oni koji uopće nisu konzumiraju alkohol i oni koji su konzumirali manje od dnevno preporučenih količina (pola litre piva ili dva decilitra vina ili bevande ili 0,03 litre žestokog alkohola) svrstani su u prvu skupinu. Drugu skupinu činili su ispitanici koji su konzumirali više od dnevno preporučenih količina alkohola u jednoj kategoriji pića (pivo, vino ili žestoka alkoholna pića), a treću skupinu činili su ispitanici koji su konzumirali više od dnevno preporučenih količina alkohola u dvije i više kategorija pića.

Prema zanimanju, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, zanimanja «bijelog i plavog» ovratnika, na način da su sva zanimanja koja su bila povezana s tjelesnim radom bila definirana kao zanimanja plavog ovratnika. Sva zanimanja koja su spadala u tercijarni i kvartarni sektor djelatnosti bila su označena kao zanimanja bijelog ovratnika.<sup>307</sup>

Imovinski status definiran je kao zbroj stvari koje osoba/obitelj posjeduje (vodovod, dva TV-a, WC s ispiranjem, stroj za pranje suđa, kupaonicu, kompjuter, centralno ili plinsko grijanje, biblioteku [više od 100 knjiga], drvene podove,

umjetničke slike/predmete, telefon, automobil, videorekorder, vikendicu/drugi stan, škrinju za zamrzavanje, brod), tako da su se vrijednosti mogle kretati od 0 do 16.

### **3.2.8. Podaci o rodbinskim vezama**

Dodatno su za svakog ispitanika prikupljeni i podaci o rodoslovnom stablu. Podaci o rodbinskim vezama uključivali su ime i (djevojačko) prezime majke i oca, kao i baka i djedova. Za sve osobe u rodoslovnom stablu zabilježen je datum i mjesto rođenja. Prema mjestu rođenja baka i djedova, podrijetlo ispitanika podijeljeno je na nekoliko skupina. Tako je za ispitanike čije su sve bake i djedovi rođeni u Komiži smatrano da su podrijetlom iz Komiže, a ukoliko su im svi preci rođeni u mjestu Visu pripisalo im se podrijetlo iz Visa. Na isti način definirano je i podrijetlo iz središnjih sela na otoku (Žena Glava, Podselje, Podšpilje, Duboka, itd.), podrijetlo iz Oključne, iz ostatka Hrvatske ili iz drugih država. Za ispitanike kojima je barem jedan predak bio podrijetlom s otoka, a ostali iz ostatka Hrvatske ili iz drugih država definirano je mješovito podrijetlo.

Osim ovih podataka, iz Hrvatskog državnog arhiva dobiveni su digitalizirani zapisi crkvenih knjiga koji su sadržavali informacije o stanju stanovništva (lat. *Status animarum*), vjenčanjima, rođenjima i smrtima na otoku Visu. Zapisi su pokrivali razdoblje od 1750. do 1950. godine. Za svako novorođenče rođeno u razdoblju nakon 1850. godine izrađen je digitalni zapis u obliku rodoslovnog formata (engl. *pedigree format*). Ovaj oblik zapisa sastoji se od šest stupaca koji predstavljaju šifru obitelji, šifru osobe, šifru oca, šifru majke, spol i fenotip (analizirano svojstvo). Podaci iz Državnog arhiva uspoređeni su i nadopunjeni s informacijama koje su pružili ispitanici o svojim rodbinskim vezama. Na temelju ove dvije skupine podataka i provjere tih podataka na temelju genetičkih biljega, izrađena je matrica rodbinskih veza potrebna za izračunavanje heritabilnosti i izradu mješovitih regresijskih modela.



### 3.3. Izolacija DNK

DNK je izolirana iz uzoraka pune krvi, tj. iz leukocita prema metodi Poncza i suradnika.<sup>308</sup> Pri tome su korišteni nukleonski kitovi (*Nucleon DNA purification kits, Tepnel*). Izolacija DNK provedena je u Laboratoriju za antropogenetiku Instituta za antropologiju u Zagrebu.

### 3.4. Genotipizacija

Genotipizacija je provedena u Medical Research Council-u, Human Genetic Unit, Edinburgh, Velika Britanija za mikrosatelitne biljege (engl. *Short Tandem Repeats, STR*) i u Illumini (Illumina Ltd.) za polimorfizme jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism, SNP*).

Za genotipizaciju STR biljezima korišten je komercijalni deCode (deCODE Genetics Inc.) panel koji je proširen korištenjem dodatnih biljega, tako da je genotipizirano ukupno 810 biljega pomoću uređaja ABI3700 DNA sequencer i programa Genotyper (Applied Biosystems). Prosječna udaljenost biljega bila je 5 centimorgana. Biljezi su bili raspoređeni po genomu proporcionalno veličini pojedinog kromosoma, na način da je najveći broj biljega bio na prvom kromosomu, zatim na drugom, itd. Kontrola kvalitete biljega provedena je na način da su iz skupa biljega uklonjeni svi koji su bili u potpunosti homozigotni, tj. svi ispitanici bili su homozigotni za te biljege, zatim biljezi koji su bili genotipizirani u manje od 90% uzorka, kao i biljezi koji nisu bili u Hardy-Weinbergovom ekvilibriju<sup>iii</sup>. Konačni broj biljega na kojima su provedene analize iznosio je 746. Šifra svakog biljega sastoji se od dva dijela; slova "D" i broja, što označava kromosom te slova "S" i pripadajućeg broja, što označava šifru biljega na tom kromosomu. Popis biljega i pripadajućih kromosoma nalazi se u prilogu (Prilog 2, str. 195).

---

<sup>iii</sup> Ukoliko u nekoj populaciji nema opsežnih migracija, mutacija ili snažne selekcije, alelene frekvencije neće se mijenjati iz generacije u generaciju. Ovakvo stanje naziva se Hardy-Weinbergov ekvilibrij.

Za genotipizaciju SNP biljezima korišten je komercijalno dostupan Illumina panel od 317.503 biljega (Human Hap300, verzija 1).<sup>309</sup> Ovaj panel sastoji se od odabranih SNP biljega širom genoma koji su povezani s najčešćim genetičkim bolestima te onih koji sudjeluju u regulaciji i izražaju drugih gena. Panel sadržava i oko 8.000 dodatnih SNP biljega, kao i povećanu gustoću biljega na 6. kromosomu u području MHC regije (engl. *Major Histocompatibility Complex*), gdje se nalazi dodatnih 1.500 biljega.<sup>309</sup>

### 3.5. Izračunavanje heritabilnosti

Procjena heritabilnosti ( $h^2$ ) nekog svojstva jedan je od osnovnih i prvih koraka genetičko-epidemiološke analize. Heritabilnost je u ovom istraživanju izračunata na temelju podataka o rodbinskim vezama, korištenjem modela za sekvencijsku oligogenetsku analizu u programu SOLAR (engl. *Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines*).<sup>310</sup>

Za provedbu analize potrebno je definirati dvije datoteke, jednu koja sadržava podatke o fenotipskim svojstvima i drugu koja sadržava informacije o rodbinskim vezama. Program zatim spaja ove dvije datoteke te u multivarijantnoj analizi izračunava heritabilnost i doprinos svake varijable konačnom modelu. Svaki model kao rezultat ima heritabilnost u užem smislu, P vrijednost za statističku značajnost heritabilnosti, kao i standardnu pogrešku heritabilnosti.

Pri analizi kontinuiranih varijabli, SOLAR primjenjuje klasičnu metodu analize varijance, u kojem se procjena najveće vjerojatnosti (engl. *maximum-likelihood estimation*) koristi u mješovitom modelu koji uključuje neovisne varijable, a procjenjuje aditivnu sastavnicu genetičke varijance analiziranog svojstva i omogućuje izračunavanje rezidualne pogreške.<sup>228</sup> Pri tome distribucija podataka mora biti normalna, tj. varijable koje ne zadovoljavaju ovu pretpostavku potrebno je transformirati. U tu svrhu korištena je rang-transformacija s normalizacijom, koja je provedena u programu SPSS verzija 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

SOLAR omogućuje procjenu varijance binarnih svojstava, a time i izračunavanje heritabilnosti, korištenjem Kullbach-Leiber algoritma. Taj algoritam zasniva se na modelu genetske podložnosti (engl. *liability*) koji uspoređuje heritabilnost u ukupnom modelu i modelu bez nezavisnih (prediktorskih) varijabli te se na temelju usporedbe rezultata oba modela procjenjuje varijanca binarnih svojstava.<sup>310</sup> Osim toga, SOLAR omogućuje i izračunavanje doprinosa zajedničkog okoliša (engl. *shared environment, household effect, c<sup>2</sup>*), koji je pokazatelj životnih navika koje dijele članovi iste obitelji.<sup>310</sup>

Kako je jedna od funkcija programa i izrada mješovitih modela (engl. *mixed models*),<sup>310</sup> program je prikladan za analizu podataka koji su prikupljeni u ovom istraživanju jer podaci nisu bili potpuno neovisni jedni o drugima zbog rodbinskih veza među ispitanicima i mogućnosti da rođaci imaju slična fenotipska obilježja. Zato su u analizi korišteni mješoviti modeli koji su u obzir uzimali i druge neovisne varijable kako bi se umanjio ili poništio utjecaj posredne povezanosti (engl. *confounding*).

### 3.6. Izračunavanje osobne heterozigotnosti genoma

Za svakog ispitanika je izračunata osobna heterozigotnost genoma na temelju dva tipa genetičkih biljega, mikrosatelita (STR) i polimorfizama jednog nukleotida (SNP). Korištene su dvije metode za procjenu osobne heterozigotnosti genoma na temelju oba tipa genetičkih biljega, uz dodatnu metodu koja je provedena samo na SNP biljezima, tako da je dobiveno ukupno pet mjera za procjenu osobne heterozigotnosti genoma.

Prva metoda predstavlja najjednostavniju mjeru osobne heterozigotnosti genoma, a naziva se multilokusna heterozigotnost (OHG<sub>MLH</sub>). Ova mjera definira se kao postotak heterozigotnih lokusa među onima koji su bili genotipizirani, pa se ponekad naziva i srednja opažena heterozigotnost ili samo opažena heterozigotnost. Glavna prednost ove metode (a ujedno i njezin glavni nedostatak) je da je metoda u potpunosti

neovisna o populaciji iz koje osoba potječe jer se u analizi ne uzimaju u obzir populacijska obilježja, već samo postotak heterozigotnih lokusa jedne osobe.

Za razliku od ove mjere, druga mjera je relativna, tj. računa se na temelju genetske strukture i alelnih frekvencija populacije kojoj ispitanik pripada<sup>244</sup> i zove se genomska heterozigotnost ( $OHG_f$ ). Ova mjera zasniva se na izračunavanju genetičke raznolikosti svakog od genotipiziranih lokusa.

Izračun genomske heterozigotnosti zasniva se na formuli:

$$OHG_f = \frac{1}{M} \sum_k \alpha_k \quad [1.9]$$

u kojoj je  $M$  ukupan broj genotipiziranih biljega, a  $\alpha$  je intermedijarni koeficijent, koji se izračunava kao:

$$\alpha_k = \begin{cases} 1 & \text{ako je lokus homozigotan} \\ 1 - \frac{1}{H_k} & \text{ako je lokus heterozigotan} \end{cases} \quad [1.10]$$

gdje  $H_k$  označava raznolikost lokusa  $k$ , a izračunava se kao  $1 - \sum f_i$ , gdje  $f_i$  označava alelne frekvencije svakog od alela na pojedinom lokusu. Konačno, za svakog se ispitanika odredi zbroj svih koeficijenata  $\alpha$  koji predstavlja pokazatelj osobne heterozigotnosti genoma (ukoliko se iz analize isključe vrijednosti koje su negativne, tada ta mjera odgovara koeficijentu srođivanja). U slučajevima niskih vrijednosti i niskog stupnja srođivanja (kakvi se uglavnom vide kod ljudi),  $OHG_f$  može se i dodatno metodološki poboljšati, na način da se ponderira s inverznom varijancom koeficijenta  $\alpha$ , pri čemu se dobivaju preciznije vrijednosti,<sup>244v</sup> što je i učinjeno u ovom istraživanju.

Na polimorfizmima jednog nukleotida (SNP) izračunat je i genomski koeficijent srođivanja ( $OHG_{FEstim}$ ) koji prikazuje postotak genoma koji je osoba dobila kao rezultat srođivanja i jednak je po porijeklu (engl. *identical by descent*)<sup>iv</sup>. Metoda se zasniva na predviđanju da će se homozigotnost na svakom  $i$  biljegu moći predvidjeti na temelju homozigotnosti na biljegu  $i+1$  (engl. *hidden Markov chain*).<sup>311</sup> Ova je metoda do sada

---

<sup>iv</sup> Znači da su oba alela jednog lokusa dobivena od istog pretka

korištena za opis srođivanja u izoliranim populacijama, kao i za mapiranje rijetkih recesivnih gena.<sup>312</sup> Simulacijsko modeliranje pokazalo je da je ova metoda najsnažnije povezana sa stvarnim koeficijentom srođivanja ( $f$ ), u usporedbi s tri druge najčešće korištene metode.<sup>313</sup> Za potrebe ovog istraživanja  $\text{OHG}_{\text{FEst}}^{\text{im}}$  je izračunat na temelju podskupine biljega iz koje su uklonjeni biljezi koji su se nalazili u neravnoteži alelne povezanosti (engl. *linkage disequilibrium*), tako da je ukupan broj biljega smanjen na 17.890. Odabir biljega proveden je na temelju referentne srednje-europske populacije (HapMap CEU) i korištenjem programa MASEL.<sup>314</sup>

### 3.7. Cjelogenomska analiza

Cjelogenomska analiza (engl. *genome-wide association study*) provedena je na temelju polimorfizama jednog nukleotida (SNP). Genotipizirani «grubi» podaci (engl. *raw data*) pretvoreni su u prikladan oblik za analizu korištenjem programa BeadStudio v3 (Illumina Ltd.), a zatim su u obliku *.ped* formata korišteni u analizi kontrole kvalitete genotipiziranja. Kontrola kvalitete genotipiziranja provedena je korištenjem programa PLINK,<sup>315</sup> a provjereni su i dijelovi genoma koje su dijelili bliski rođaci kako bi se potvrdile rodbinske veze identificirane genealoškim pristupom. Također, u PLINK-u je provedena i analiza spola kako bi se ustanovilo da li je tijekom genotipiziranja došlo do pogreške, kao i analiza genetičkih obilježja populacije. Na temelju posljednje analize, iz ukupnog broja genotipiziranih SNP biljega isključeno je 8.984 biljega jer su bili u manje od 90% ispitanika uspješno genotipizirani, a dodatnih 379 biljega isključeno je zbog učestalosti rijetkog alela (engl. *minor allele frequency*) u uzorku ispod 1%, što je u konačnici rezultiralo provedbom analize na ukupno 308.140 SNP biljega. Cjelogenomska analiza provedena je korištenjem naredbi *assoc* i *fisher* u programu PLINK,<sup>316</sup> a odražavala je povezanost pojedinog biljega s analiziranim svojstvom, u ovom slučaju dijagnozom metaboličkog sindroma. Za svaki biljeg izračunata je  $P$  vrijednost koja je označavala vjerojatnost da je povezanost biljega i metaboličkog sindroma slučajna, kao i omjer šansi (engl. *odds ratio*) koji je govorio kolika je snaga povezanosti biljega i metaboličkog sindroma. Razina statističke značajnosti za

cjelogenomske analize određena je na temelju Bonferroni korekcije, gdje je  $\alpha$  iznosila 0,05, a broj usporednih testiranja je bio 308.140 (ukupan broj biljega). Korištenjem formule  $\alpha_{\text{korigirano}}=1-(1-\alpha)^{1/308.140}$  razina statističke značajnosti određena je kao  $1,7 \times 10^{-7}$ . Korištenjem programa MASEL broj biljega je smanjen na 17.890 te je i razina statističke značajnosti nakon Bonferroni korekcije iznosila  $2,9 \times 10^{-6}$ . Nakon provedene cjelogenomske analize u PLINK-u, rezultati su unešeni u program HaploView, koji se koristi za prikaz rezultata cjelogenomske analize.<sup>317</sup>

### 3.8. Statistička analiza

Prije provođenja statističke analize korištena je metoda otkrivanja znanja koja identificira povezanost između pojedinih varijabli (engl. *data mining*). Korišteno je klasifikacijsko stablo koje je izrađeno pomoću CRT algoritma (engl. *Classification and regression tree*) koji predstavlja metodološki bolji pristup od običnog stabla klasifikacije jer omogućuje prilagodbu rezultata na sve varijable koje se koriste u modelu, čime se dobivaju pouzdaniji rezultati.

Temeljna statistička analiza bila je usmjerena na opisni prikaz podataka, poput postotaka ili prevalencije metaboličkog sindroma u određenoj pod-skupini ispitanika. Provedena je direktna dobna standardizacija prevalencije metaboličkog sindroma korištenjem europske standardne populacije.

Za kontinuirane varijable prikazane su vrijednosti medijana i interkvartilnog raspona kada je distribucija podataka odstupala od normalne distribucije. U slučajevima kada su se uspoređivale dvije skupine koje su imale iste vrijednosti medijana, uz medijane je prikazana i srednja vrijednost.

Za testiranje razlika između dviju skupina korišten je Mann-Whitneyev test za kontinuirane varijable, a hi-kvadrat za kategorijske varijable. Normalnost distribucije bila je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Korelacije su izrađene korištenjem Spearmanovog rang testa.

U analizi sastavnica metaboličkog sindroma korištena je i faktorska analiza (engl. *factor analysis*, FA). Ova matematička metoda koristi se kada postoji potreba za smanjenjem velikog broja koreliranih varijabli i njihovim svrstavanjem u manji broj komponenata koje objašnjavaju veliku proporciju varijance početnog skupa varijabli, zbog čega je faktorska analiza posebno pogodna za korištenje u analizi metaboličkog sindroma i za identifikaciju sastavnica metaboličkog sindroma.<sup>318</sup> U analizi je korištena FA s Varimax rotacijom. Kao nezavisne varijable korištene su sastavnice metaboličkog sindroma kao kontinuirane varijable.

U multivarijatnoj analizi korištena je logistička regresija provedena u programu SPSS (SPSS Inc, Chicago), koja je omogućavala izračun omjera šanse (engl. *odds ratio*). Za razliku od toga, modeli u kojima je procijenjena povezanost metaboličkog sindroma s pojedinim nezavisnim varijablama (okolišnim i genetičkim), a izračunata je i heritabilnost, bili su izrađeni u programu SOLAR, koji je omogućavao izradu mješovitih modela i uzimao je u obzir rodbinske veze među ispitanicima.

Analiza genetičke strukturiranosti ispitanika provedena je korištenjem programa Structure verzija 2.2<sup>319</sup> i nasumično odabranih 3.181 autosomnih SNP biljega (što je predstavljalo otprilike 1% ukupnog broja genotipiziranih SNP biljega). Postavke su bile podešene na 10.000 započinjanja i 10.000 ponavljanja, a izrađeno je ukupno sedam modela, koji su predstavljali stupnjevito povećanje broja očekivanih populacija koje se mogu prepoznati u uzorku (ovaj se broj kretao od dvije do osam). Osnovna svrha ove analize bila je odgovoriti na pitanje postoji li među ispitanicima koji su u istraživanje bili uključeni u Komiži i Visu značajna razlika u alelnim frekvencijama (genetičkoj strukturiranosti) te, ukoliko razlika ne postoji, provesti daljnje analize na objedinjenom uzorku ispitanika iz Komiže i Visa.

Statističke analize provedene su korištenjem programske podrške SPSS 13.0. Heritabilnost je izračunata korištenjem programa SOLAR 4.1.0.<sup>310</sup> Osobna heterozigotnost genoma zasnovana na STR i SNP biljezima izračunata je korištenjem programskog koda u Perl-u.

## **4. REZULTATI**



#### 4.1. Opis istraživnog uzorka

U ovo istraživanje uključeno je 1.043 ispitanika koji su potpisali informirani pristanak i odlučili sudjelovati u istraživanju. Ukupno 19 ispitanika isključeno je iz uzorka zbog nedovoljno prikupljenih podataka ili nepotpuno provedenih fenotipskih mjerenja, što je rezultiralo smanjenjem veličine uzorka na 1.024 ispitanika.

Konačan uzorak sastojao se od 578 ispitanika koji su u istraživanje uključeni u Komiži tijekom svibnja 2003. godine i 446 ispitanika koji su uključeni tijekom travnja 2004. godine u Visu. U uzorku je bilo 599 žena (58,5%), a prosječna dob ispitanika iznosila je 56 godina (Tablica 4.1).

**Tablica 4.1.** Dobni i spolni sastav uzorka, socioekonomski pokazatelji i neka psihometrijska obilježja ispitanika koji su u istraživanje uključeni u Komiži i u Visu

	Komiža	Vis	Ukupno	P
Muškarci; n (%)	238 (41,2%)	187 (41,9%)	425 (41,5%)	0,809
Žene; n (%)	340 (58,8%)	259 (58,1%)	599 (58,5%)	
Prosječna dob; srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD)	55,6±16,0	56,8±15,1	56,1±15,6	0,242
Zanimanje; n (%)				
Plavog ovratnika	369 (75,2%)	270 (72,8%)	639 (63,5%)	0,430
Bijelog ovratnika	122 (24,8%)	101 (27,2%)	223 (22,1%)	
Broj razreda završene škole; medijan (interkvartilni raspon, IR)	12,0 (4,0)	8,0 (6,0)	11,0 (4,0)	0,003
Imovinski status kućanstva; medijan (IR)	10,0 (4,0)	9,0 (4,0)	10,0 (5,0)	0,054
EPQ-Neuroticizam				
Srednja vrijednost ± SD	5,44±3,31	5,25±3,43	5,36±3,36	0,377
EPQ-Ekstrovertiranost				
Srednja vrijednost ± SD	8,33±2,75	8,06±2,77	8,22±2,76	0,140
EPQ-Psihotičnost				
Srednja vrijednost ± SD	3,06±1,40	2,89±1,36	2,99±1,38	0,065
GHQ				
Srednja vrijednost ± SD	58,30±11,47	58,10±11,19	58,21±11,34	0,779
Ukupno; n	578	446	1.024	

EPQ – *Eysenck Personality Questionnaire*, GHQ – *General Health Questionnaire*

Kako se uzorak sastojao od ispitanika koji su uključeni u istraživanje na dva mjesta u dva vremenska razdoblja, provedena je usporedba pod-uzoraka. Ispitanici koji su uključeni u istraživanje u Komiži nisu se razlikovali od onih iz Visa u većini

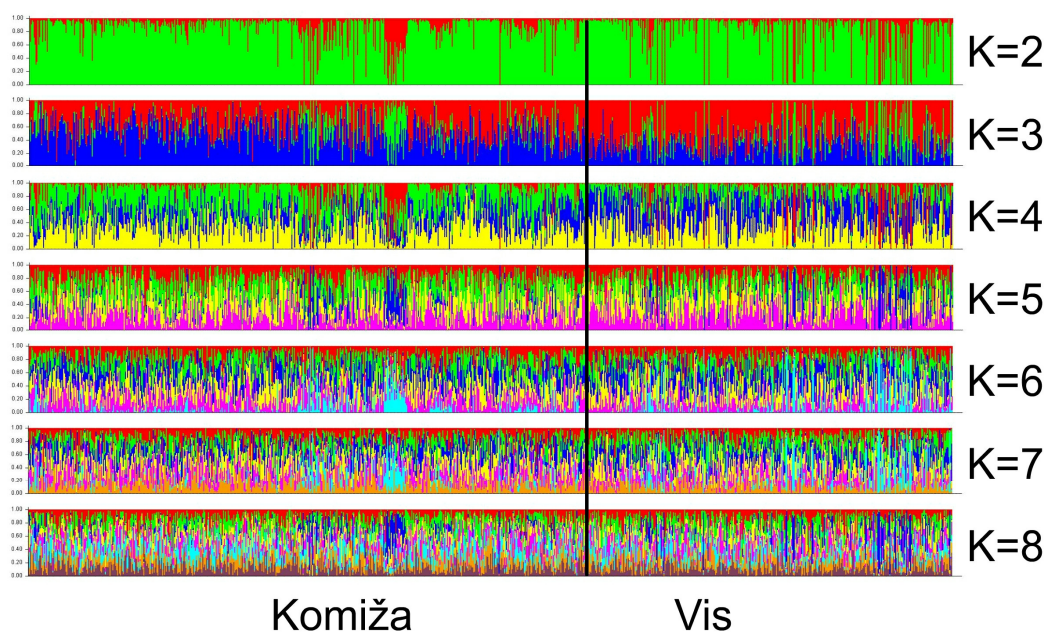
ispitivanih pokazatelja, osim u razini obrazovanja, koja je bila statistički značajno viša u Komiži (P=0,003) (Tablica 4.1).

Osim ovih pokazatelja, uspoređeno je i podrijetlo ispitanika uključenih u istraživanje u Komiži i Visu. Pri tome su se koristila mjesta rođenja baka i djedova svakog pojedinog ispitanika. Usporedba je pokazala da se ove dvije skupine nisu razlikovale po broju ispitanika s mješovitim podrijetlom ( $\chi^2=1,47$ ; P=0,225) ili podrijetlom iz ostatka Hrvatske ( $\chi^2=0,11$ ; P=0,739), dok su se razlikovale po broju ispitanika koji su podrijetlom iz drugih država, sa statistički značajno više ispitanika podrijetlom iz drugih država koji su u istraživanje uključeni u Visu ( $\chi^2=21,10$ ; P<0,001) (Tablica 4.2).

**Tablica 4.2.** Podrijetlo ispitanika koji su u istraživanje uključeni u Komiži i Visu, prema podrijetlu njihovih baka i djedova

Skupina	Komiža; n (%)	Vis; n (%)	Ukupno; n (%)
Sva četiri pretka iz Komiže	230 (40,6)	20 (4,6)	250 (24,9)
Sva četiri pretka iz središnjih sela	38 (6,7)	33 (7,5)	71 (7,1)
Sva četiri pretka iz Oključne	14 (2,5)	3 (0,7)	17 (1,7)
Sva četiri pretka iz Visa	7 (1,2)	126 (28,7)	133 (13,2)
Mješovito podrijetlo	131 (23,1)	116 (26,4)	247 (24,6)
Sva četiri pretka iz ostatka Hrvatske	129 (22,8)	96 (21,9)	225 (22,4)
Sva četiri pretka iz drugih država	18 (3,2)	45 (10,3)	63 (6,3)
Ukupno	567 (100,0)	439 (100,0)	1006 (100,0)

Dodatno je provedena i usporedba genetičke strukturiranosti ispitanika uključenih u istraživanje u Komiži i Visu na temelju slučajno odabranih 3.181 autosomnih SNP biljega. Korištenjem programa Structure izrađeno je sedam modela genetičke strukturiranosti, u kojima se broj pretpostavljenih populacija kretao od dvije do osam (Slika 4.1). Rezultati modeliranja ukazuju na nepostojanje značajnih razlika između genetičke strukturiranosti ispitanika koji su u istraživanje uključeni u Komiži i u Visu (Slika 4.1).



**Slika 4.1.** Genetička strukturiranost ispitanika koji su u istraživanje uključeni u Komiži i Visu. Za prikaz je korišten program Structure na 3.181 slučajno odabranih autosomnih SNP biljega. Koeficijent K se odnosi na broj pretpostavljenih odvojenih populacija u analiziranom uzorku.

Također su u uzorku identificirane sve rodbinske veze među ispitanicima. Zabilježeno je najviše parova roditelj-dijete ( $n=205$ ), a slijedili su parovi braće i sestara ( $n=123$ ) te bratića i sestrični prvog koljena uz generacijski pomak (engl. *once removed*) ( $n=121$ ) (Tablica 4.3).

**Tablica 4.3.** Rodbinske veze među ispitanicima

Rodbinske veze	Broj
Roditelj – dijete	205
Braća i sestre	123
Bake i djedovi - unuci	35
Stric (ujak) – nećak	109
Polu-sestre i polu-braća	8
Polu-stric (polu-ujak) - nećak	8
Bratići i sestrične prvog koljena	105
Bratići i sestrične prvog koljena uz generacijski pomak (engl. <i>once removed</i> )	121
Polu-bratići i polu-sestrične	11
Bratići i sestrične prvog koljena uz dva generacijska pomaka (engl. <i>twice removed</i> )	12
Ostalo	72
Ukupno rodbinskih veza	809

## 4.2. Sastavnice metaboličkog sindroma

Ukupno je 456 ispitanika od njih 944 s dostatnim mjerenjima za postavljanje dijagnoze imalo metabolički sindrom na temelju ATP III definicije (48,3%). Korištenjem IDF definicije postavljena je dijagnoza metaboličkog sindroma kod ukupno 529 ispitanika (od njih 917 s dostatnim mjerenjima), što je predstavljalo prevalenciju od 57,7%. Prema ATP III definiciji, u uzorku je bilo 147 muškaraca (37,6%) s metaboličkim sindromom i 309 žena (55,9%), što je bila statistički značajna razlika među spolovima ( $\chi^2=30,66$ ,  $P<0,001$ ). Prema IDF definiciji zabilježena su 174 slučaja metaboličkog sindroma među muškarcima (45,9%) i 355 slučaja među ženama (66,0%), što je također bila statistički značajna razlika po spolu ( $\chi^2=36,71$ ,  $P<0,001$ ). Osim u dijagnozi metaboličkog sindroma, postojala je statistički značajna razlika među spolovima za svaku od sastavnica metaboličkog sindroma, pri čemu su muškarci češće imali zadovoljene uvjete povećanog krvnog tlaka, povećane koncentracije triglicerida i glukoze na tašte, dok su žene češće imale zadovoljen uvjet snižene koncentracije HDL kolesterola i povećanog opsega struka (Tablica 4.4).

**Tablica 4.4.** Prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica prema spolu ispitanika

	Muškarci; n(%)	Žene; n (%)	Ukupno; n (%)	$\chi^2$ ; P
Opseg struka	141 (36,1)	380 (68,7)	521 (55,2)	98,76; <0,001
Krvni tlak	275 (70,3)	341 (61,7)	616 (65,3)	7,59; 0,006
Trigliceridi	178 (45,5)	185 (33,5)	363 (38,5)	14,10; <0,001
HDL	152 (38,9)	536 (96,9)	688 (72,9)	390,54; <0,001
Glukoza	103 (26,3)	113 (20,4)	216 (22,9)	4,53; 0,033
ATP III	147 (37,6)	309 (55,9)	456 (48,3)	30,66; <0,001
Opseg struka	282 (74,4)	497 (92,4)	779 (85,0)	56,18; <0,001
Krvni tlak	281 (74,1)	359 (66,7)	640 (69,8)	5,80; 0,016
Trigliceridi	178 (47,0)	185 (34,4)	363 (39,6)	14,71; <0,001
HDL	152 (40,1)	536 (99,6)	688 (75,0)	420,30; <0,001
Glukoza	167 (44,1)	196 (36,4)	363 (39,6)	5,42; 0,020
IDF	174 (45,9)	355 (66,0)	529 (57,7)	36,71; <0,001

Dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 33,3% za oba spola, 26,4% za muškarce i 39,9% za žene kada je korištena ATP III definicija. Pri korištenju IDF definicije dobn standardizirana prevalencija iznosila je 42,2% za oba spola, 32,7% za muškarce i 49,8% za žene.

Osobe s metaboličkim sindromom ujedno su imale veću prevalenciju svih sastavnica metaboličkog sindroma, u odnosu prema osobama bez metaboličkog sindroma (Tablica 4.5). Pri tome je prema IDF definiciji povećani opseg struka zadovoljilo 100% ispitanika s metaboličkim sindromom jer je to obvezatna sastavnica u definiciji. Prevalencija snižene koncentracije HDL kolesterola bila je vrlo visoka među ispitanicima s metaboličkim sindromom (preko 80% prema obje definicije), ali je također iznosila preko 50% među ispitanicima bez metaboličkog sindroma (Tablica 4.5).

**Tablica 4.5.** Prevalencija pojedinih sastavnica među ispitanicima s metaboličkim sindromom i bez njegove dijagnoze

	Metabolički sindrom; n (%)	Bez metaboličkog sindroma; n (%)
<b>ATP III</b>		
Opseg struka	380 (83,3)	113 (23,2)
Krvni tlak	400 (87,7)	181 (37,1)
Trigliceridi	281 (61,6)	62 (12,7)
HDL	404 (88,6)	254 (52,0)
Glukoza	179 (39,3)	30 (6,1)
<b>IDF</b>		
Opseg struka	529 (100,0)	189 (48,7)
Krvni tlak	450 (85,1)	138 (35,6)
Trigliceridi	275 (52,0)	56 (14,4)
HDL	443 (83,7)	195 (50,3)
Glukoza	305 (57,7)	48 (12,4)

Usporedba ATP III i IDF definicije ukazala je na veliko preklapanje, s ukupno 86,4% ispitanika koji su jednako klasificirani prema obje definicije, tj. 80,0% ispitanika imalo je metabolički sindrom prema obje definicije, dok 94,7% ispitanika nije imalo metabolički sindrom prema obje definicije. Više ispitanika zadovoljilo je IDF uvjete

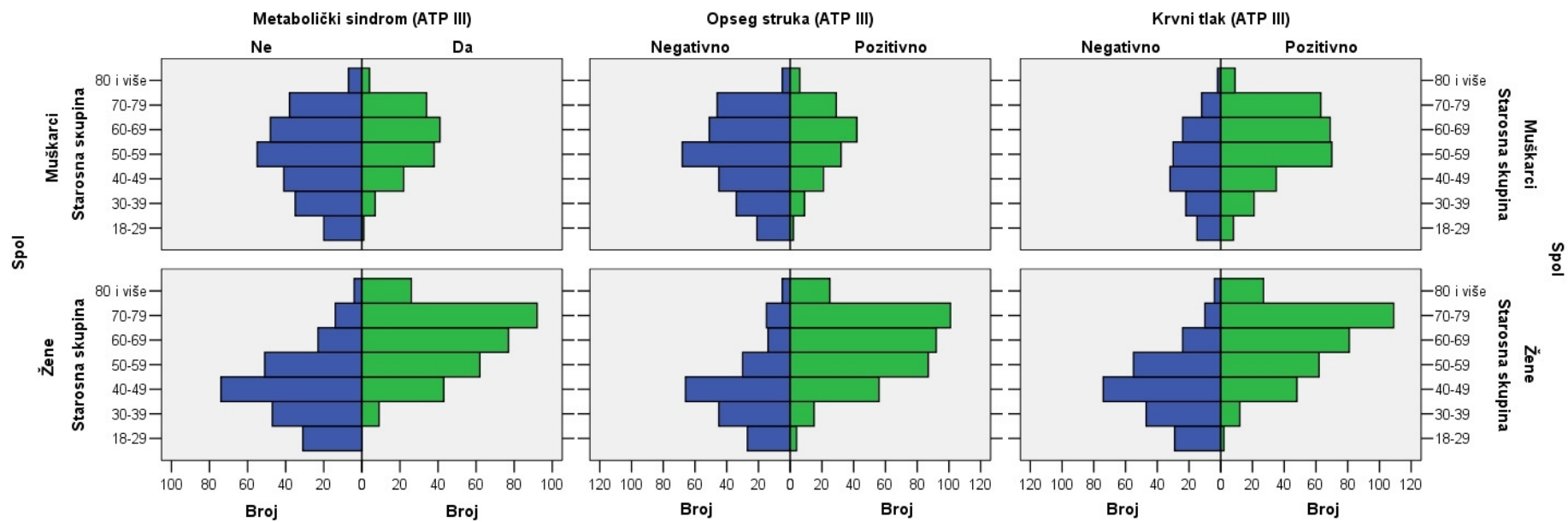
nego ATP III uvjete, što znači da IDF definicija ima veću osjetljivost nego ATP III definicija. Tako je 20,0% ispitanika imalo metabolički sindrom prema IDF definiciji, a nije prema ATP III definiciji, dok je ATP III definicija prepoznala samo 5,3% ispitanika više u usporedbi s IDF definicijom. (Tablica 4.6).

**Tablica 4.6.** Usporedba ispitanika s metaboličkim sindromom na temelju dijagnoze prema ATP III i IDF definiciji

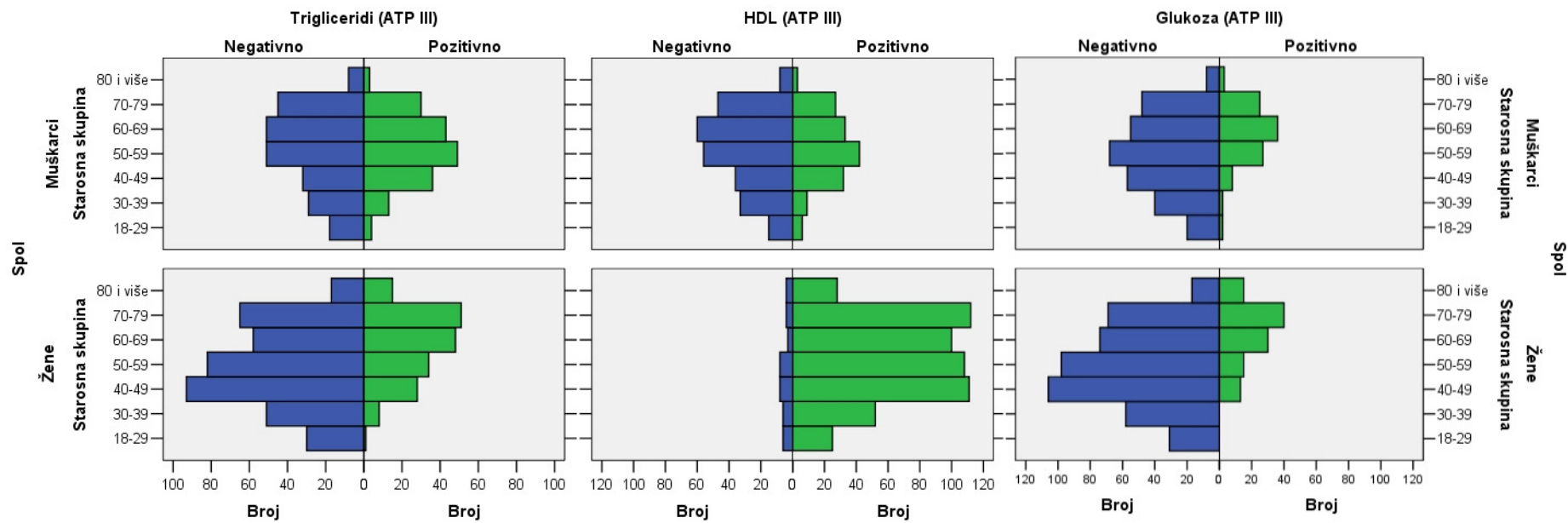
		Metabolički sindrom (IDF)		Ukupno
		Da	Ne	
Metabolički sindrom (ATP III)	Da	417 (80,0%)	21 (5,3%)	438 (47,8%)
	Ne	104 (20,0%)	375 (94,7%)	479 (52,2%)
Ukupno		521 (56,8%)	396 (43,2%)	917

Prema ATP III definiciji, tri zadovoljene sastavnice imalo je 239 ispitanika (52,4%), četiri sastavnice zadovoljilo je 158 ispitanika (34,6%), a 59 ispitanika (13,0%) je zadovoljilo svih pet sastavnica. Prema IDF definiciji, 217 ispitanika (40,9%) imalo je tri pozitivne sastavnice (povećani opseg struka i još dvije sastavnice), 194 (36,8%) četiri sastavnice (povećani opseg struka i još tri sastavnice), a kod 118 ispitanika (22,3%) bile su prisutne sve sastavnice.

Podjela ispitanika prema dobi i spolu ukazala je na izraženo povećanu učestalost metaboličkog sindroma, kao i svih sastavnica sindroma, u starijim dobnim skupinama među ženama, dok je kod muškaraca primijećena umjereno povećana prevalencija s porastom dobi, slično za obje definicije (Slika 4.2.a, 4.2.b, 4.3.a i 4.3.b).

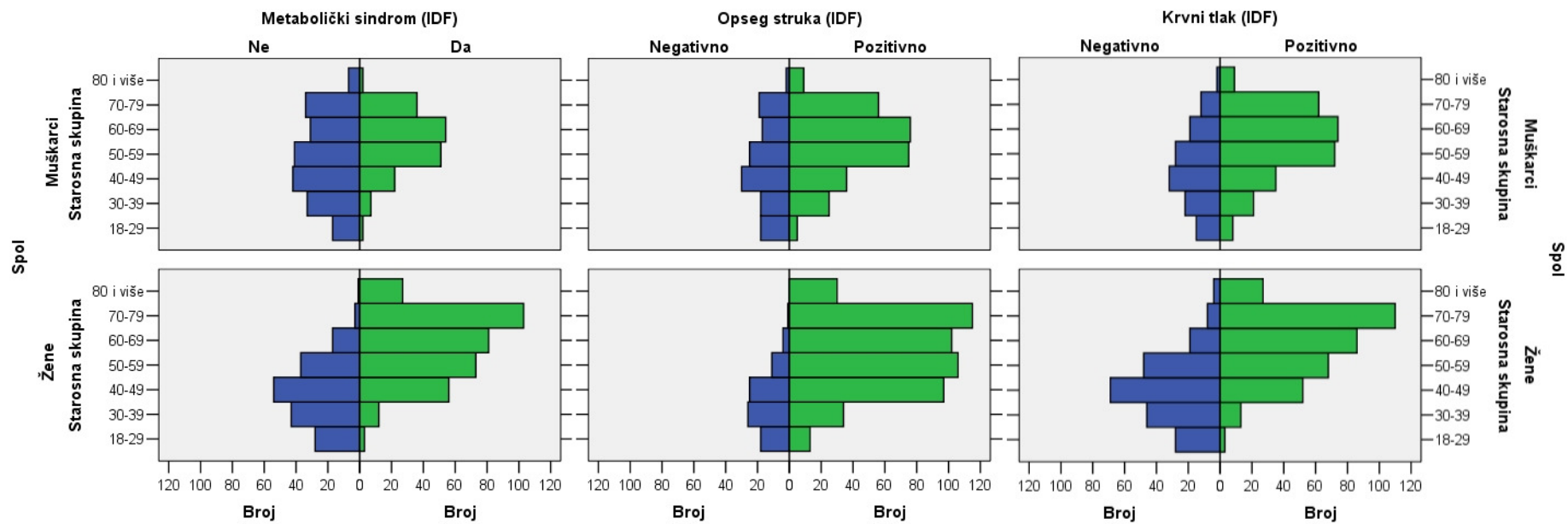


**Slika 4.2.a.** Prevalencija metaboličkog sindroma, zadovoljenog uvjeta povećanog opsega struka i krvnog tlaka na temelju ATP III definicije, prema dobi i spolu

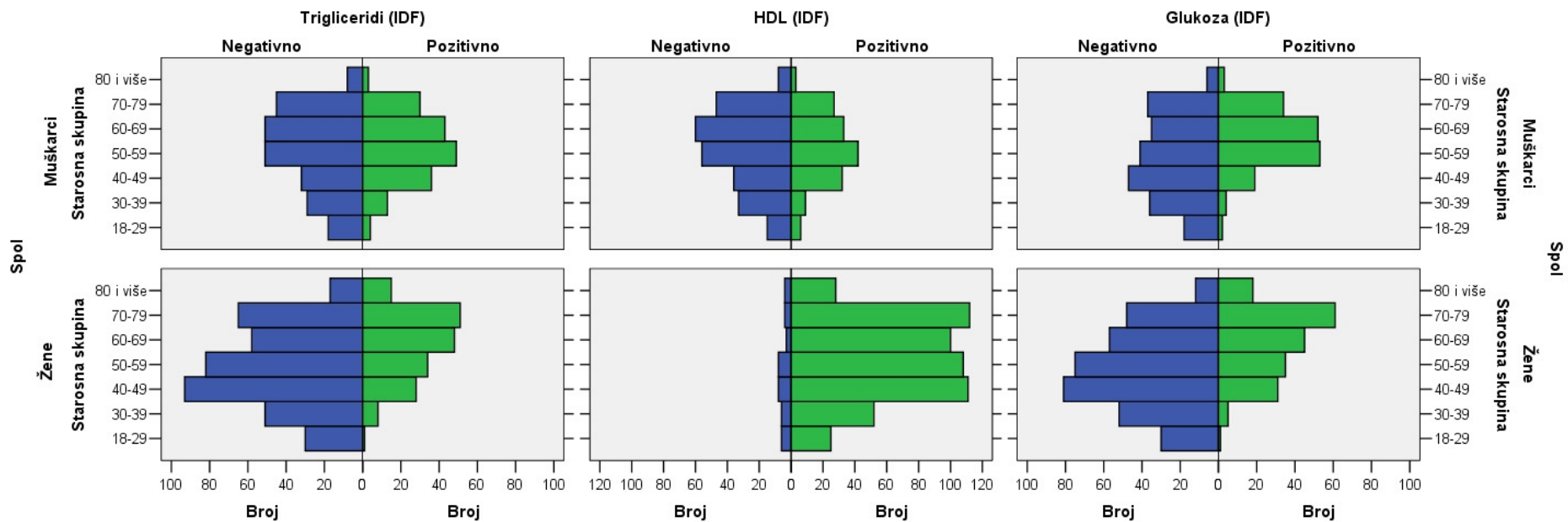


**Slika 4.2.b.** Prevalencija zadovoljenog uvjeta povećane koncentracije triglicerida, snižene koncentracije HDL kolesterola i povećane koncentracije glukoze na temelju ATP III definicije, prema dobi i spolu





**Slika 4.3.a.** Prevalencija metaboličkog sindroma, zadovoljenog uvjeta povećanog opsega struka i krvnog tlaka na temelju IDF definicije, prema dobi i spolu

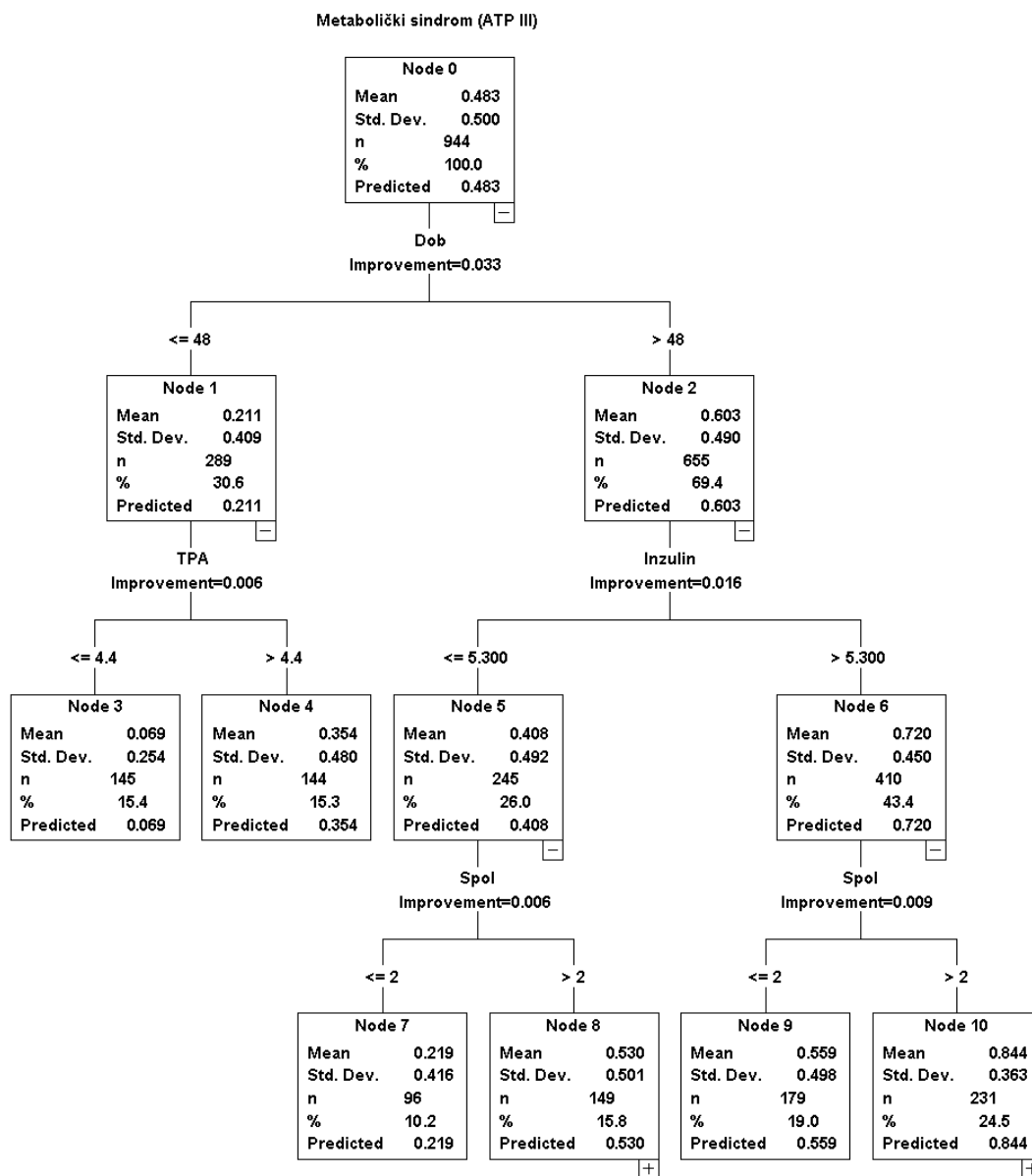


**Slika 4.3.b.** Prevalencija zadovoljenog uvjeta povećane koncentracije triglicerida, snižene koncentracije HDL kolesterola i povećane koncentracije glukoze na temelju IDF definicije, prema dobi i spolu

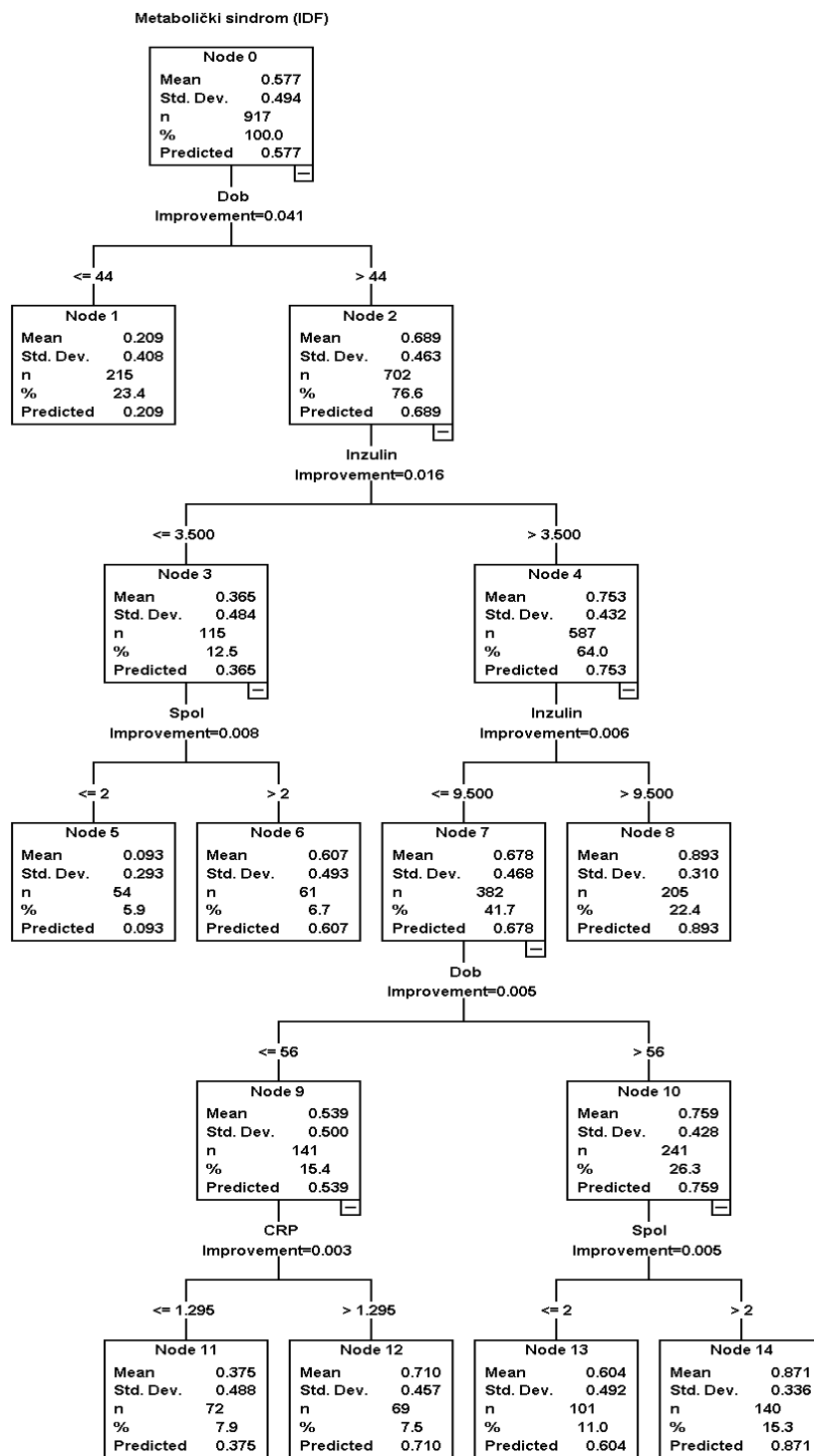
### 4.3. Okolišne odrednice metaboličkog sindroma

Klasifikacijsko stablo koje je identificiralo varijable povezane s metaboličkim sindromom korištenjem ATP III definicije, prikazalo je dob kao najvažniju varijablu koja određuje dijagnozu sindroma. Ispitanici koji su imali 48 ili manje godina imali su prevalenciju metaboličkog sindroma 21,1%, dok su oni stariji od 48 godina imali prevalenciju metaboličkog sindroma 60,3% (Slika 4.4). U drugoj razini stabla nalazili su se tPA i inzulin, gdje je niža serumska koncentracija tPA kod mlađih ispitanika bila povezana s manjom prevalencijom metaboličkog sindroma (6,9% u odnosu prema 35,4% kod osoba s višom koncentracijom tPA), slično kao i niža koncentracija inzulina u starijoj životnoj dobi (40,8% u odnosu prema 72,0% kod osoba s višom koncentracijom inzulina) (Slika 4.4). Stablo je imalo ukupno 15 grananja s 8 krajnjih varijabli odabira i ukupnu dubinu od 4 koraka (Slika 4.4 prikazuje samo tri koraka).

S dijagnozom metaboličkog sindroma prema IDF definiciji bile su povezane slične varijable. Dob je ponovno bila najvažnija varijabla, ali je granična dob iznosila 44 godine. U drugoj razini grananja nalazio se inzulin, ali samo u starijoj životnoj dobi, dok se u trećoj razini grananja nalazio spol za ispitanike s manjom koncentracijom inzulina kod muškaraca, a skupina s višom koncentracijom inzulina ponovo se dijelila s obzirom na koncentraciju inzulina i dalje po dobi (Slika 4.5). Stablo je imalo ukupno 15 grananja s 8 krajnjih varijabli odabira i ukupnom dubinom od 5 koraka (Slika 4.5).



**Slika 4.4.** Klasifikacijsko stablo koje je identificiralo varijable povezane s dijagnozom metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji



**Slika 4.5.** Klasifikacijsko stablo koje je identificiralo varijable povezane s dijagnozom metaboličkog sindroma prema IDF definiciji

Ispitanici koji su imali dijagnozu metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji bili su značajno stariji od onih koji nisu imali metabolički sindrom (Tablica 4.7). Također, ispitanici s metaboličkim sindromom imali su značajno veće vrijednosti kožnih nabora, od kojih je najveća razlika zabilježena za abdominalni kožni nabor koji je kod ispitanika s metaboličkim sindromom bio veći za 47% (Tablica 4.7). Osim abdominalnog kožnog nabora, najveća razlika zabilježena je kod subskapularnog nabora, ukazujući na postojanje središnjeg tipa prekomjerne tjelesne težine kod ispitanika s metaboličkim sindromom (Tablica 4.7). Usporedba bikondilarne širine lakta, kao pokazatelja konstitucije, nije pokazala statistički značajne razlike između ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma (Tablica 4.7), ponovno podupirući prisutnost povećane količine masnog tkiva među ispitanicima s metaboličkim sindromom.

Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su statistički značajno više izražene neurotične i introvertirane crte osobnosti, dok nije zabilježena statistički značajna razlika u psihotičnosti između ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma. Također, ispitanici s metaboličkim sindromom imali su više vrijednosti duševnog distresa prema GHQ upitniku (Tablica 4.7).

Ispitanici koji su imali metabolički sindrom rjeđe su imali zanimanje bijelog ovratnika, imali su statistički značajno niži imovinski status i nižu razinu obrazovanja, u odnosu prema onima bez sindroma. Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su statistički značajno više vrijednosti indeksa nezdrave prehrane, veću konzumaciju ugljikohidrata i bjelančevina te manje vrijednosti indeksa konzumacije voća i povrća (Tablica 4.7). Konačno, ispitanici s metaboličkim sindromom bili su tjelesno manje aktivni od onih bez dijagnoze metaboličkog sindroma, ali su i statistički značajno rjeđe pušili i konzumirali alkohol (Tablica 4.7). Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su i značajno veće razine inzulina, fibrinogena, tkivnog aktivatora plazminogena, CRP-a i mokraćne kiseline, dok se nisu razlikovali od onih bez metaboličkog sindroma u koncentraciji kortizola (Tablica 4.7).

**Tablica 4.7.** Usporedba ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji

	Metabolički sindrom; medijan (IR)	Bez metaboličkog sindroma; medijan (IR)	Z (P)
Dob (godine)	65,0 (18,0)	49,0 (23,0)	-12,64 (<0,001)
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	29,2 (4,7)	25,1 (5,1)	-14,84 (<0,001)
Kožni nabor tricepsa (mm)	22,7 (16,8)	15,4 (13,6)	-9,40 (<0,001)
Kožni nabor bicepsa (mm)	19,2 (18,6)	11,3 (13,9)	-8,37 (<0,001)
Subskapularni kožni nabor (mm)	25,2 (13,3)	18,6 (11,6)	-10,75 (<0,001)
Suprailijačni kožni nabor (mm)	39,6 (19,1)	30,6 (22,5)	-7,48 (<0,001)
Abdominalni kožni nabor (mm)	46,0 (22,2)	31,2 (21,8)	-12,68 (<0,001)
Bikondilarna širina lakta (mm)	67,2 (9,9)	67,5 (10,5)	-1,09 (0,276)
EPQ - neuroticizam	6,0 (6,0)	5,0 (6,0)	-3,10 (0,002)
EPQ - ekstrovertiranost	8,0 (4,0)	9,0 (3,0)	-3,20 (0,001)
EPQ - psihotičnost	3,0 (2,0)	3,0 (2,0)	-0,08 (0,940)
GHQ	57,0 (15,0)	54,0 (12,0)	-4,01 (<0,001)
Zanimanje bijelog ovratnika; n (%)	82 (38,5)	131 (61,5)	-2,37 (0,018)
Imovinski status	9,0 (4,0)	10,0 (4,0)	-3,65 (<0,001)
Obrazovanje	8,0 (6,0)	12,0 (4,0)	-7,58 (<0,001)
Indeks zdrave prehrane	13,0 (3,0) [13,57]*	13,0 (3,0) [13,28]*	-1,81 (0,071)
Indeks nezdrave prehrane	9,0 (4,0)	8,0 (4,0)	-6,72 (<0,001)
Indeks konzumacije ugljikohidrata	12,0 (6,0)	10,0 (5,0)	-6,26 (<0,001)
Indeks konzumacije voća i povrća	18,0 (4,0)	19,0 (4,0)	-2,20 (0,028)
Indeks konzumacije bjelanjčevina	41,0 (7,0)	37,5 (10,0)	-8,18 (<0,001)
Tjelesna aktivnost	2,5 (1,0) [2,49]*	2,5 (1,0) [2,63]*	-3,30 (0,001)
Pušenje; n (%)			-4,62 (<0,001)
Ne puši	220 (48,4)	173 (35,7)	
Bivši pušač, prestao pušiti prije više od pet godina	64 (14,1)	65 (13,4)	
Bivši pušač, prestao pušiti prije manje od pet godina	74 (16,3)	82 (16,9)	
Bivši pušač, prestao pušiti prije manje od deset godina	57 (12,5)	99 (20,4)	
Pušač, puši više od deset godina	40 (8,8)	66 (13,6)	
Alkohol; n (%)			-3,52 (<0,001)
Ne pije	358 (79,2)	335 (68,9)	
Umjereno pije	86 (19,0)	141 (29,0)	
Prekomjerno pije	8 (1,8)	10 (2,1)	

\*Zbog istih vrijednosti medijana u obje skupine u uglatim zagradama prikazana je srednja vrijednost radi boljeg prikaza razlika

EPQ – *Eysenck Personality Questionnaire*, GHQ – *General Health Questionnaire*, IR – interkartilni raspon

**Tablica 4.7.** Usporedba ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji (*nastavak s prethodne stranice*)

	Metabolički sindrom; medijan (IR)	Bez metaboličkog sindroma; medijan (IR)	Z (P)
Inzulin (IU)	8,0 (8,0)	5,0 (4,0)	-11,60 (<0,001)
HOMA indeks	2,10 (2,28)	1,15 (0,99)	-13,26 (<0,001)
Fibrinogen (mmol/l)	3,7 (1,1)	3,5 (1,1)	-7,64 (<0,001)
Kortizol (mg/dl)	21,58 (9,85)	20,69 (9,63)	-0,60 (0,547)
CRP (mg/l)	1,51 (1,95)	0,94 (1,62)	-7,11 (<0,001)
Mokraćna kiselina (mmol/l)	323,5 (125,8)	286,0 (126,0)	-5,54 (<0,001)
Tkivni aktivator plazminogena (ng/ml)	6,4 (2,4)	4,8 (2,8)	-11,09 (<0,001)

IR – interkartilni raspon

Prevalencija metaboličkog sindroma bila je najniža među ispitanicima koji su tijekom radnog dijela dana imali nisku razinu tjelesne aktivnosti (sjedecu), a slijedila je skupina s teškom tjelesnom aktivnošću, dok je najviša prevalencija zabilježena kod ispitanika koji su imali srednju razinu tjelesne aktivnosti ( $\chi^2=7,09$ ;  $P=0,069$ ) (Tablica 4.8). S druge strane, najniža prevalencija metaboličkog sindroma zabilježena je kod ispitanika koji su procijenili da tijekom slobodnog dijela dana imaju tešku tjelesnu aktivnost, a najviša prevalencija bila je među ispitanicima s lakom tjelesnom aktivnošću tijekom slobodnog dijela dana, što je bila statistički značajna razlika ( $\chi^2=14,22$ ;  $P=0,003$ ) (Tablica 4.8).

**Tablica 4.8.** Prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji u skupinama samoprocijenjene tjelesne aktivnosti

Tjelesna aktivnost	Tijekom radnog dijela dana	Tijekom slobodnog dijela dana
Sjedeća; n (%)	42 (9,8)	69 (15,3)
Laka; n (%)	107 (25,0)	197 (43,7)
Srednja; n (%)	223 (52,1)	168 (37,3)
Teška; n (%)	56 (13,1)	17 (3,8)
Mann-Whitney Z (P)	-1,80 (0,072)	-3,76 (<0,001)



Indeks mediteranske prehrane nije bio značajno povezan s pojavnošću metaboličkog sindroma (Tablica 4.9). Tako je u najvišoj kvartili raspodjele indeksa mediteranske prehrane zabilježen gotovo isti postotak ispitanika koji imaju metabolički sindrom, kao i onih bez sindroma (Tablica 4.9).

**Tablica 4.9.** Prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji prema kvartilama indeksa mediteranske prehrane (IMP)

Indeks mediteranske prehrane	Ima metabolički sindrom	Nema metabolički sindrom
Prva kvartila; n (%)	94 (20,8)	108 (22,3)
Druga kvartila; n (%)	97 (21,5)	96 (19,8)
Treća kvartila; n (%)	128 (28,3)	143 (29,5)
Četvrta kvartila; n (%)	133 (28,9)	138 (28,5)

$\chi^2=0,74$ ;  $P=0,865$

Metabolički sindrom (ATP III) bio je statistički značajno povezan s anamnestičkim podatkom o dijabetesu kod ispitanika. Prevalencija dijabetesa među osobama s metaboličkim sindromom iznosila je 10,9%, dok je među osobama bez metaboličkog sindroma prevalencija dijabetesa bila 2,9% ( $\chi^2=23,9$ ;  $P<0,001$ ). Također, metabolički sindrom bio je statistički značajno povezan s anamnestičkim podatkom o gihtu. Tako je među osobama s metaboličkim sindromom prevalencija gihta iznosila 10,3%, dok je među onima koji nisu imali metabolički sindrom prevalencija gihta bila 3,1% ( $\chi^2=19,8$ ;  $P<0,001$ ).

Srednja vrijednost omjera tlaka na gležnju i ruci među ispitanicima s metaboličkim sindromom bila je  $1,10 \pm 0,13$ , dok je među osobama bez sindroma ona iznosila  $1,11 \pm 0,12$ , pri čemu nije postojala statistički značajna razlika ( $P=0,526$ ).

Sve sastavnice metaboličkog sindroma bile su u statistički značajnoj korelaciji (Tablica 4.10). Korelacija između sastavnica metaboličkog sindroma i indeksa prehrane ukazala je na postojanje negativne, statistički značajne korelacije između indeksa zdrave prehrane i srednjeg sistoličkog tlaka, a za indeks nezdrave prehrane postojala je statistički značajna negativna korelacija s opsegom struka, koncentracijom triglicerida, glukoze i srednjim sistoličkim tlakom. Indeks konzumacije ugljikohidrata bio je u statistički

značajno negativnoj korelaciji s opsegom struka, koncentracijom triglicerida, glukoze te srednjim sistoličkim i dijastoličkim tlakom. Indeks konzumacije voća i povrća bio je statistički negativno koreliran s HDL kolesterolom i pozitivno s glukozom, a indeks konzumacije bjelančevina također negativno sa svim sastavnicama metaboličkog sindroma, osim s koncentracijom HDL kolesterola (Tablica 4.10).

**Tablica 4.10.** Korelacije sastavnica metaboličkog sindroma i indeksa prehrane

		Opseg struka	HDL	Trigliceridi	Glukoza	Srednji sistolički tlak	Srednji dijastolički tlak	Indeks zdrave prehrane	Indeks nezdrave prehrane	Indeks konzumacije ugljikohidrata	Indeks konzumacije voća i povrća	Indeks konzumacije bjelančevina
Opseg struka	r		-0,10	0,35	0,34	0,46	0,36	0,01	-0,20	-0,21	-0,02	-0,18
	P		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,870	<0,001	<0,001	0,588	<0,001
HDL kolesterol	r	-0,10		-0,43	-0,17	-0,17	-0,12	0,01	0,04	0,03	-0,07	0,02
	P	0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,663	0,237	0,409	0,025	0,531
Trigliceridi	r	0,35	-0,43		0,25	0,26	0,22	-0,02	-0,08	-0,11	0,03	-0,10
	P	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	0,588	0,012	<0,001	0,367	0,002
Glukoza	r	0,34	-0,17	0,25		0,35	0,15	0,04	-0,21	-0,23	0,09	-0,18
	P	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	0,210	<0,001	<0,001	0,004	<0,001
Srednji sist. tlak	r	0,46	-0,17	0,26	0,35		0,65	-0,07	-0,26	-0,22	0,05	-0,26
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	0,030	<0,001	<0,001	0,087	<0,001
Srednji dija. tlak	r	0,36	-0,12	0,22	0,15	0,65		-0,04	-0,06	-0,11	0,02	-0,07
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001		0,182	0,065	0,001	0,560	0,032
Indeks zdrave prehrane	r	0,01	0,01	-0,02	0,04	-0,07	-0,04		0,05	0,03	0,24	0,39
	P	0,870	0,663	0,588	0,210	0,030	0,182		0,110	0,334	<0,001	<0,001
Indeks nezdrave prehrane	r	-0,20	0,04	-0,08	-0,21	-0,26	-0,06	0,05		0,35	-0,19	0,68
	P	<0,001	0,237	0,012	<0,001	<0,001	0,065	0,110		<0,001	<0,001	<0,001
Indeks konzumacije ugljikohidrata	r	-0,21	0,03	-0,11	-0,23	-0,22	-0,11	0,03	0,35		-0,05	0,36
	P	<0,001	0,409	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,334	0,000		0,142	<0,001
Indeks konzumacije voća i povrća	r	-0,02	-0,07	0,03	0,09	0,05	0,02	0,24	-0,19	-0,05		0,01
	P	0,588	0,025	0,367	0,004	0,087	0,560	<0,001	<0,001	0,142		0,788
Indeks konzumacije bjelančevina	r	-0,18	0,02	-0,10	-0,18	-0,26	-0,07	0,39	0,68	0,36	0,01	
	P	<0,001	0,531	0,002	<0,001	<0,001	0,032	<0,001	<0,001	<0,001	0,788	

Na temelju rezultata bivarijatne statističke analize i od ranije poznatih čimbenika koji su povezani s pojavom metaboličkog sindroma izrađeni su mješoviti regresijski

modeli za obje definicije metaboličkog sindroma (Tablica 4.11). U svaki model je uvršteno ukupno 27 prediktorskih varijabli, od kojih je 7 bilo statistički značajno povezano s pojavnošću metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji (Tablica 4.11). Okolišne varijable koje su bile statistički značajno povezane s metaboličkim sindromom uključivale su dob, spol, HOMA indeks inzulinske rezistencije, tPA, mokraćna kiselina i kortizol, dok je neuroticizam bio granično neznačajan ( $P=0,082$ ). Od genetičkih varijabli, statistički značajno povezana sa sindromom bila je genomska heterozigotnost ( $OHG_f$ ) izračunata na temelju mikrosatelitnih biljega, dok je genomski koeficijent srodivanja ( $OHG_{FEstim}$ ) na SNP biljezima bio statistički granično neznačajan (Tablica 4.11).

Prema IDF definiciji, statistički značajno povezani s metaboličkim sindromom bili su dob, spol, koncentracija inzulina na tašte, HOMA indeks, fibrinogen, tPA, a granično neznačajni bili su indeks zdrave prehrane i  $OHG_f$  izračunata na mikrosatelitnim biljezima (Tablica 4.11).

Mješoviti regresijski model s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji objašnjavao je ukupno 51,3% varijance. Varijable koje su bile značajno povezane s metaboličkim sindromom objašnjavale su ukupno 47,6% varijance. Drugim riječima, 20 prediktorskih varijabli koje nisu bile statistički značajno povezane sa sindromom objašnjavale su ukupno 3,7% varijance. Kada je korištena svaka od statistički značajnih varijabli kao jedina prediktorska varijabla u regresijskom modelu, najveći pojedinačni postotak objašnjene varijance imala je dob (22,8%), zatim tPA (17,4%), mokraćna kiselina (4,9%) i spol (4,3%), dok je kortizol objašnjavao samo 0,1% varijance metaboličkog sindroma.

Postotak objašnjene varijance za metabolički sindrom prema IDF definiciji iznosio je 55,9% sa svim varijablama u modelu, a kad su u obzir uzete samo značajne varijable objašnjeno je 50,1% varijance metaboličkog sindroma. Najveći pojedinačni doprinos zabilježen je za dob (24,0%), tPA (15,5%), spol (5,3%) i HOMA indeks (2,5%).

**Tablica 4.11.** Odrednice metaboličkog sindroma – mješoviti regresijski model (SOLAR)

	ATP III definicija		IDF definicija	
	P	$\chi^2$	P	$\chi^2$
Dob	<0,001	35,88	<0,001	18,51
Spol	<0,001	29,91	<0,001	35,91
Zanimanje	0,506	0,44	0,855	0,03
Imovinski status	0,608	0,26	0,352	0,87
Obrazovanje	0,689	0,16	0,699	0,15
IZP	0,339	0,91	0,059	3,56
INZP	0,168	1,90	0,730	0,12
IKU	0,534	0,39	0,111	2,53
IKVP	0,415	0,67	0,837	0,04
IKB	0,633	0,23	0,210	0,21
EPQN	0,082	3,03	0,469	0,53
EPQE	0,289	1,13	0,239	1,39
EPQP	0,701	0,15	0,230	1,44
GHQ	0,777	0,08	0,700	0,15
Tjelesna aktivnost	0,513	0,43	0,674	0,18
Pušenje	0,251	1,32	0,455	0,56
Konzumacija alkohola	0,680	0,17	0,760	0,09
Inzulin	0,272	1,21	0,005	8,06
HOMA indeks	0,003	9,13	<0,001	20,65
CRP	0,965	0,01	0,217	1,53
Fibrinogen	0,703	0,15	0,029	4,77
tPA	<0,001	33,05	0,001	10,21
Mokraćna kiselina	<0,001	15,67	0,250	1,32
Kortizol	0,049	3,88	0,112	2,52
OHG <sub>f</sub> (STR)	0,013	6,12	0,085	2,96
OHG <sub>f</sub> (SNP)	0,800	0,06	0,455	0,56
OHG <sub>FEstim</sub> (SNP)	0,061	3,52	0,986	0,01

Kratice u tablici: IZP – indeks zdrave prehrane, INZP – indeks nezdrave prehrane, IKU – indeks konzumacije ugljikohidrata, IKVP – indeks konzumacije voća i povrća, IKB – indeks konzumacije bjelančevina, EPQN – neuroticizam (EPQ upitnik), EPQE – ekstrovertiranost, EPQP – psihoticizam, GHQ – *General Health Questionnaire*, CRP – C-reaktivni protein, tPA – tkivni aktivator plazminogena, OHG – osobna heterozigotnost genoma

Za varijable koje su bile statistički značajno povezane s metaboličkim sindromom u mješovitom regresijskom modelu (Tablica 4.11) učinjena je dodatna analiza povezanosti kvartila raspodjele tih varijabli s metaboličkim sindromom, i to korištenjem logističke regresije u kojoj je povezanost pojedine varijable kontrolirana na dob i spol. Tako je s porastom kvartile raspodjele HOMA indeksa rastao i omjer šansi (engl. *odds ratio*, OR), što je bilo statistički značajno. Osobe koje su bile u drugoj kvartili raspodjele HOMA indeksa imale su 2,51 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u

usporedbi s osobama u prvoj kvartili, dok su osobe u najvišoj kvartili imale 13,07 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (Tablica 4.12). Iako koncentracija CRP-a nije bila statistički značajno povezana s dijagnozom metaboličkog sindroma u mješovitom regresijskom modelu, ipak je učinjena analiza povezanosti kvartilne raspodjele njegove koncentracije i sindroma. Nije postojao jako izražen gradijent porasta omjera šansi jer su osobe u drugoj i četvrtoj kvartili imale podjednak OR u usporedbi s prvom kvartilom raspodjele CRP-a (OR=2,33 za drugu kvartilu i 2,71 za četvrtu kvartilu; Tablica 4.13).

**Tablica 4.12.** Povezanost HOMA indeksa inzulinske rezistencije s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,07 [1,05-1,08]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	3,19 [2,28-4,47]
HOMA		
Prva kvartila (Por.)	<0,001	1,00
Druga kvartila	<0,001	2,51 [1,59-3,95]
Treća kvartila	<0,001	6,25 [3,94-9,90]
Četvrta kvartila	<0,001	13,07 [8,00-21,39]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

**Tablica 4.13.** Povezanost koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,06 [1,05-1,07]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	2,71 [2,00-3,66]
CRP		
Prva kvartila (Por.)	<0,001	1,00
Druga kvartila	<0,001	2,33 [1,50-3,61]
Treća kvartila	<0,001	3,42 [2,18-5,34]
Četvrta kvartila	<0,001	2,71 [1,77-4,15]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

Ispitanici koji su bili u drugoj kvartili raspodjele serumske koncentracije fibrinogena također su imali statistički značajno veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (1,54) u odnosu na ispitanike u prvoj kvartili, dok su osobe u četvrtoj kvartili imale 1,8 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na osobe u prvoj kvartili (Tablica 4.14).

**Tablica 4.14.** Povezanost koncentracije fibrinogena s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,06 [1,05-1,08]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	2,36 [1,75-3,19]
Fibrinogen		
Prva kvartila (Por.)	0,029	1,00
Druga kvartila	0,048	1,54 [1,03-2,36]
Treća kvartila	0,007	1,78 [1,16-2,76]
Četvrta kvartila	0,009	1,80 [2,76-3,17]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

Povezanost kvartila serumske koncentracije tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) i metaboličkog sindroma pokazala je izrazit statistički značajan gradijent porasta OR. Osobe koje su bile u drugoj kvartili raspodjele tPA imale su 5,14 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u usporedbi s osobama u prvoj kvartili, dok su osobe u najvišoj kvartili imale čak 16,59 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (Tablica 4.15).

**Tablica 4.15.** Povezanost koncentracije tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,05 [1,04-1,07]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	5,42 [3,73-7,86]
tPA		
Prva kvartila (Por.)	<0,001	1,00
Druga kvartila	<0,001	5,14 [3,16-8,33]
Treća kvartila	<0,001	7,80 [4,68-12,97]
Četvrta kvartila	<0,001	16,59 [9,50-28,99]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

Za kvartile raspodjele koncentracije mokraćne kiseline također je postojao statistički značajan gradijent porasta OR, pa su osobe u drugoj kvartili imale 1,56 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u usporedbi s osobama u prvoj kvartili, dok su osobe u najvišoj kvartili imale 5,35 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma u usporedbi s osobama u prvoj kvartili (Tablica 4.16).

**Tablica 4.16.** Povezanost koncentracije mokraćne kiseline s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,06 [1,05-1,07]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	5,12 [3,48-7,53]
Mokraćna kiselina		
Prva kvartila (Por.)	<0,001	1,00
Druga kvartila	0,035	1,56 [1,03-2,36]
Treća kvartila	<0,001	3,15 [1,97-5,03]
Četvrta kvartila	<0,001	5,35 [3,20-8,96]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

Iako je serumaska koncentracija kortizola bila granično statistički značajno povezana s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji u mješovitom modelu logističke regresije (Tablica 4.11), nije postojao statistički značajan gradijent porasta OR za kvartilnu raspodjelu kortizola (Tablica 4.17).

**Tablica 4.17.** Povezanost koncentracije kortizola s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,07 [1,06-1,08]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	2,59 [1,86-3,38]
Kortizol		
Prva kvartila (Por.)	0,029	1,00
Druga kvartila	0,019	0,61 [0,41-0,92]
Treća kvartila	0,755	1,07 [0,71-1,61]
Četvrta kvartila	0,918	1,02 [0,68-1,53]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

Povezanost konzumacije osvježavajućih bezalkoholnih pića s metaboličkim sindromom nije bila statistički značajna, istovremeno bez naznake trenda porasta OR s porastom konzumacije osvježavajućih bezalkoholnih pića (Tablica 4.18). Općenito, relativno mali broj osoba je konzumirao ova pića svakodnevno (11,0%).

**Tablica 4.18.** Povezanost konzumacije bezalkoholnih osvježavajućih pića s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,07 [1,06-1,08]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	2,49 [1,84-3,35]
Osvježavajuća bezalkoholna pića		
Nikada (Por.)	0,951	1,00
Rijetko	0,535	0,63 [0,14-2,74]
Jednom tjedno	0,564	0,65 [0,15-2,84]
2-3 puta tjedno	0,624	0,78 [0,17-3,54]
Svaki dan	0,576	0,69 [0,16-3,11]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti



Konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda nije bila statistički značajno povezana s metaboličkim sindromom, ali je postojala naznaka smanjenja OR s povećanjem konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda, što ukazuje na mogućnost da povećana konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda ima zaštitno djelovanje u razvoju metaboličkog sindroma (Tablica 4.19).

**Tablica 4.19.** Povezanost konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

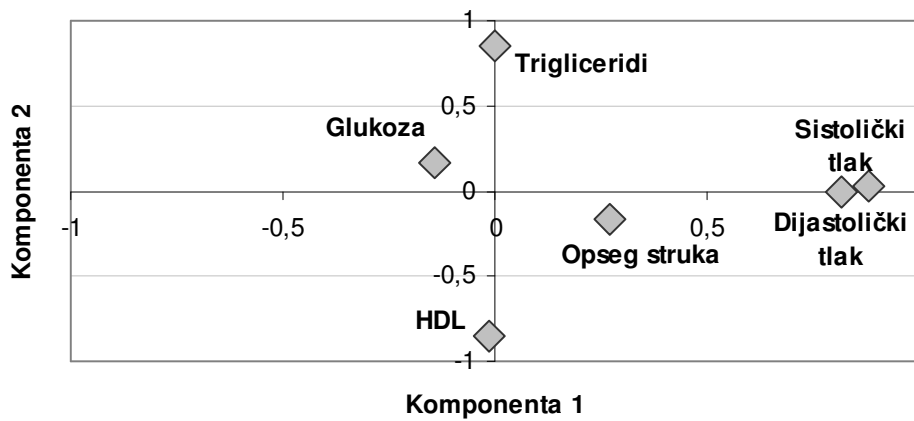
Varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,07 [1,06-1,08]
Spol		
Muški (Por.)		1,00
Ženski	<0,001	2,53 [1,87-3,42]
Mlijeko i mliječni proizvodi		
Prva kvartila (Por.)	0,167	1,00
Druga kvartila	0,750	0,93 [0,61-1,43]
Treća kvartila	0,867	0,96 [0,63-1,47]
Četvrta kvartila	0,059	0,66 [0,43-1,02]

Por. – poredbena skupina, IP – interval pouzdanosti

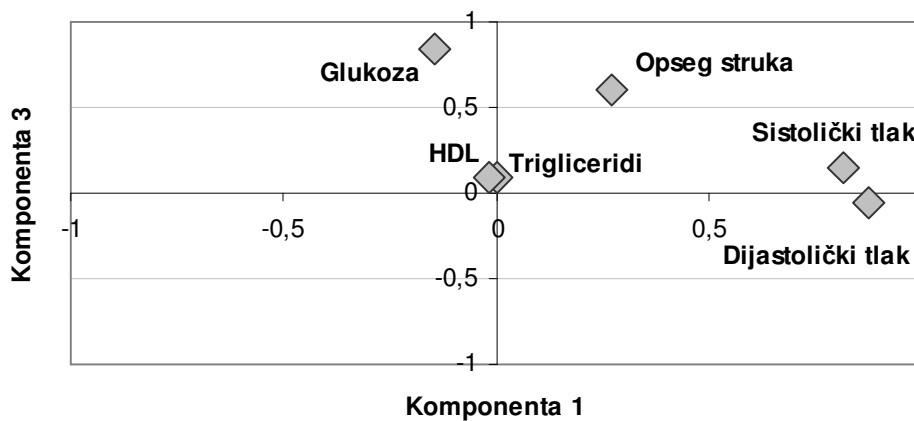
Kako bi se prikazali međuodnosi između sastavnica metaboličkog sindroma i kako bi se više sastavnica svelo na manji broj komponenata, provedena je faktorska analiza. Rezultati faktorske analize ukazali su da najveću proporciju varijance metaboličkog sindroma u nerotiranom modelu objašnjava dijastolički tlak (Tablica 4.20). U rotiranom rješenju dobivene su tri komponente, od kojih je najveći udio varijance metaboličkog sindroma u prvoj komponenti objašnjavao sistolički i dijastolički tlak. U drugoj komponenti najveći udio varijance metaboličkog sindroma objasnili su obrnuto proporcionalno trigliceridi i HDL kolesterol, a u trećoj komponenti glukoza i u manjoj mjeri opseg struka (Tablica 4.20, Slike 4.6, 4.7 i 4.8). Postotak objašnjene varijance korištenjem faktorske analize iznosio je 26,08% za prvu komponentu, 24,95% za drugu i 18,07% za treću komponentu, što je ukupno iznosilo 69,10% varijance.

**Tablica 4.20.** Proporcija objašnjene varijance metaboličkog sindroma na temelju pojedinih sastavnica u početnom rješenju i nakon Varimax rotacije (komponente 1, 2 i 3)

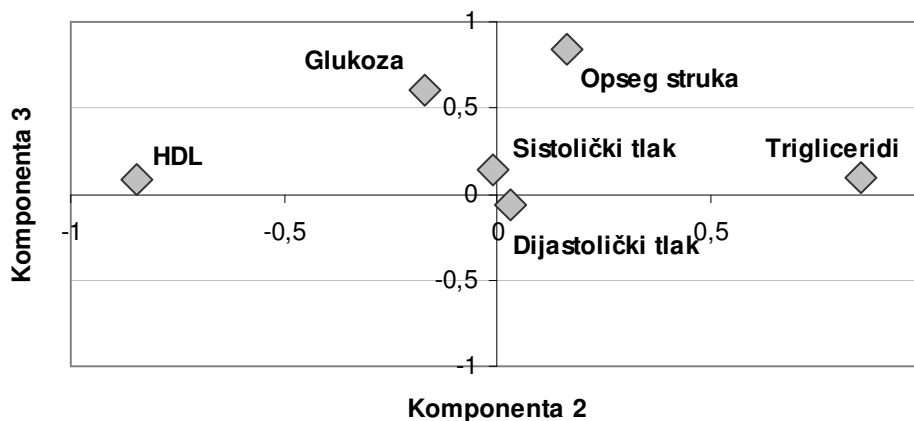
	Početno rješenje	Rotirano rješenje		
		Komponenta 1	Komponenta 2	Komponenta 3
Opseg struka	0,463	0,272	-0,168	0,601
Trigliceridi	0,737	0,001	0,853	0,096
Glukoza	0,759	-0,142	0,164	0,844
HDL	0,723	-0,016	-0,846	0,089
Sistolički tlak	0,686	0,816	-0,009	0,145
Dijastolički tlak	0,777	0,879	0,034	-0,061



**Slika 4.6.** Dvodimenzionalni prikaz prve i druge komponente faktorske analize s metaboličkim sindromom kao zavisnom varijablom



**Slika 4.7.** Dvodimenzionalni prikaz prve i treće komponente faktorske analize s metaboličkim sindromom kao zavisnom varijablom



**Slika 4.8.** Dvodimenzionalni prikaz druge i treće komponente faktorske analize s metaboličkim sindromom kao zavisnom varijablom

#### 4.4. Populacijsko-genetičke odrednice metaboličkog sindroma

Heritabilnost metaboličkog sindroma u modelu u koji su uvršteni dob i spol kao čimbenici posredne povezanosti iznosila je 16,5% ( $P=0,040$ ; Kullback-Leibler algoritam) kada je korištena ATP III definicija i 18,4% ( $P=0,021$ ) za IDF definiciju. Heritabilnost se osjetno povećala kada je u modele uvršten indeks tjelesne mase kao dodatan prediktor te je iznosila 29,4% za ATP III definiciju i 34,3% za IDF definiciju. Uvrštavanje svih prediktorskih varijabli koje su korištene i u mješovitom regresijskom modelu (Tablica 4.11) dodatno je povisila heritabilnost na 33,8% (ATP III) i 42,5% (IDF) (Tablica 4.21). Sve vrijednosti heritabilnosti bile su statistički značajne.

Prema ATP III definiciji, zajednički okoliš objasnio je 41,7% varijance metaboličkog sindroma u modelu kontroliranom na dob i spol i jedino je u tom modelu bio statistički značajan (Tablica 4.21). Prema IDF definiciji doprinos zajedničkog okoliša na varijancu metaboličkog sindroma iznosio je 51,8% u osnovnom modelu i bio je statistički značajan. U modelu kontroliranom na dob, spol i indeks tjelesne mase zajednički okoliš objasnio je 40,0% varijance i bio je statistički granično neznačajan, dok je u punom modelu njegov doprinos bio statistički neznačajan (Tablica 4.21).

**Tablica 4.21.** Heritabilnost ( $h^2$ ) metaboličkog sindroma i utjecaj zajedničkog okoliša ( $c^2$ ) na temelju ATP III i IDF definicije u tri mješovita modela

Prediktorske varijable	ATP III		IDF	
	$h^2$ (P)	$c^2$ (P)	$h^2$ (P)	$c^2$ (P)
Dob, spol	16,5% (0,040)	41,7% (0,024)	18,4% (0,021)	51,8% (0,003)
Dob, spol, ITM	29,4% (0,048)	34,3% (0,100)	31,9% (0,016)	40,0% (0,055)
Puni model*	33,8% (0,043)	25,1% (0,395)	42,5% (0,010)	29,7% (0,290)

ITM – indeks tjelesne mase; \*Popis prediktorskih varijabli nalazi se u Tablici 4.11

Heritabilnost sastavnica metaboličkog sindroma koje su bile izražene kao kontinuirane varijable varirala je od 13,6% do 42,3% (Tablica 4.22). Najvišu vrijednost heritabilnosti imala je koncentracija triglicerida (42,3%), zatim je slijedila koncentracija glukoze (38,9%), opseg struka (36,2%), sistolički krvni tlak (30,9%) i dijastolički krvni tlak (27,0%), dok je za HDL kolesterol heritabilnost iznosila 13,6%, što nije bila statistički značajna vrijednost. Dodatno je izračunata i heritabilnost inzulina na tašte koja je iznosila 7,6% i HOMA indeksa ( $h^2=11,4\%$ ) (Tablica 4.22).

**Tablica 4.22.** Heritabilnost ( $h^2$ ) sastavnica metaboličkog sindroma kao kontinuiranih varijabli te binarnih varijabli na temelju ATP III i IDF definicije

	Kontinuirana varijabla; $h^2$ (P)	Binarna varijabla - ATP III; $h^2$ (P)	Binarna varijabla - IDF; $h^2$ (P)
Glukoza	38,9% (<0,001)	18,7% (0,204)	53,4% (0,060)
Trigliceridi	42,3% (<0,001)	59,7% (<0,001)	59,7% (<0,001)
HDL	13,6% (0,086)	14,6% (0,247)	14,6% (0,247)
Opseg struka*	36,2% (<0,001)	53,2% (0,086)	38,5% (0,025)
Krvni tlak	-	45,6% (0,014)	47,7% (0,016)
Sistolički tlak	30,9% (0,002)	-	-
Dijastolički tlak	27,0% (0,003)	-	-
Inzulin	7,6% (0,226)	-	-
HOMA indeks	11,4% (0,128)	-	-

U model je uvrštena dob, spol i indeks tjelesne mase; \*heritabilnost je izračunata bez indeksa tjelesne mase kao prediktorske varijable zbog postojanja visoke kolinearnosti između tih varijabli

Heritabilnost sastavnica metaboličkog sindroma koje su bile izražene kao binarne varijable varirala je od 14,6% do 59,7% (Tablica 4.22). Prema ATP III definiciji najvišu vrijednost heritabilnosti imala je koncentracija triglicerida (59,7%), a slijedili su opseg struka (53,2%), krvni tlak (45,6%), glukoza (18,7%) i HDL kolesterol (14,6%). Prema IDF definiciji heritabilnost koncentracije glukoze bila je viša, a opsega struka niža u odnosu prema ATP III definiciji (Tablica 4.22).

Osim heritabilnosti, istražena je i povezanost druge populacijsko-genetičke odrednice, osobne heterozigotnosti genoma, s metaboličkim sindromom. Multilokusna heterozigotnost genoma ( $OHG_{MLH}$ ) nije pokazala statistički značajnu povezanost s metaboličkim sindromom prema obje definicije (Tablica 4.23). Međutim, genomska heterozigotnost ( $OHG_f$ ) na STR biljezima pokazala je statistički značajnu povezanost i linearni trend povećanja šanse za dijagnozu metaboličkog sindroma prema IDF definiciji za tri kategorije genomske heterozigotnosti (Tablica 4.23).

**Tablica 4.23.** Povezanost osobne heterozigotnosti genoma (OHG) i metaboličkog sindroma prema ATP III i IDF definiciji – logistička regresija (SPSS)

Tip biljega	OHG metoda	ATP III		IDF	
		OR [95% IP]	Doprinos ( $R^2$ )	OR [95% IP]	Doprinos ( $R^2$ )
STR	$OHG_{MLH}$	0,97 [0,54-11,78]	0,1%	1,03 [0,97-1,08]	0,5%
	$OHG_f^*$		2,2%		2,4%
	Visoka	1,00		1,00	
	Srednja	1,31 [0,84-2,03]		1,48 [0,94-2,34]	
	Niska	1,15 [0,74-1,80]		1,69 [1,07-2,66]	
SNP	$OHG_{MLH}$	0,97 [0,69-13,41]	0,1%	0,91 [0,04-21,30]	0,4%
	$OHG_f^*$		0,8%		0,6%
	Visoka	1,00		1,00	
	Srednja	1,46 [0,87-2,48]		1,13 [0,66-1,93]	
	Niska	1,95 [0,57-6,70]		1,11 [0,34-3,69]	
	$OHG_{FEstim}^*$		1,1%		1,4%
	Visoka	1,00		1,00	
	Srednja	0,80 [0,41-1,55]		1,19 [0,63-2,26]	
	Niska	1,55 [0,11-22,37]		1,36 [0,12-15,11]	

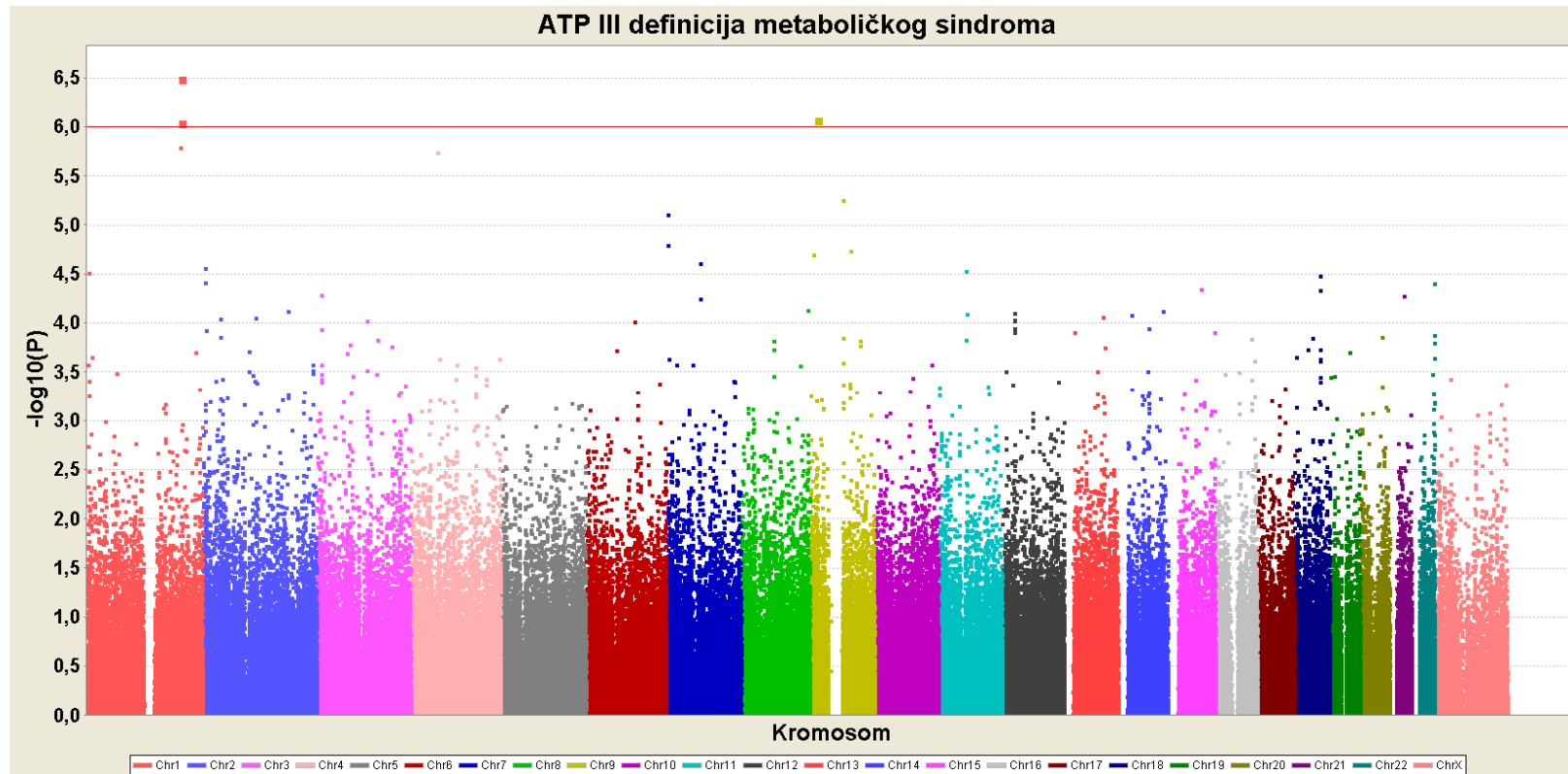
Model je kontrolirao na utjecaj dobi i spola

\*osobna heterozigotnost genoma definirana je kao visoka ( $OHG_f$  ili  $OHG_{FEstim}$  između 0-0,0325), srednja (0,0326-0,0625) i niska ( $OHG_f$  ili  $OHG_{FEstim}$  >0,0626)

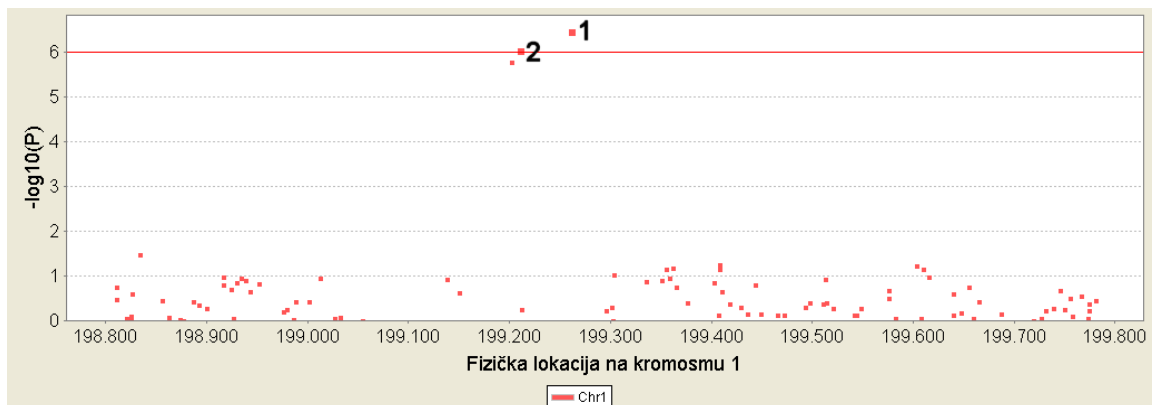
Cjelogenomska analiza i mapiranje biljega povezanih s metaboličkim sindromom provedeno je na konačnom uzorku od 308.140 biljega. Na temelju ovog broja biljega, granična statistički značajna P vrijednost prema Bonferronijevoj korekciji iznosila je  $1,7 \times 10^{-7}$ . Identificirana su tri genetska biljega koji su pokazali statistički granično neznačajnu povezanost s ATP III dijagnozom metaboličkog sindroma. Ti su biljezi smješteni na kromosomu 1 i na kromosomu 9 (rs3881953 i rs12743401 na kromosomu 1 i rs10511595 na kromosomu 9) (Slika 4.9). Lokacija biljega rs3881953 i biljega rs12743401 je 1q32.1. Ovi se biljezi nalaze unutar gena PPP1R12B, koji je regulatorni inhibitor protein fosfataze. Proizvod ovog gena sudjeluje u stvaranju lakog lanca miozin fosfataze i vjerojatno ima ulogu vezanu uz kontrakciju mišića.<sup>320</sup> Biljeg rs10511595 nalazi se u području 9p22 i trenutno nije poznata njegova povezanost s bilo kojim genom.<sup>321</sup>

Biljeg rs3881953 imao je timin kao alel manje frekvencije i statističku značajnost  $3,13 \times 10^{-7}$ , biljeg rs12743401 imao je adenin kao alel manje frekvencije i statističku značajnost od  $8,19 \times 10^{-7}$ , dok je za biljeg rs10511595 alel manje frekvencije bio timin i statistička značajnost iznosila mu je  $8,82 \times 10^{-7}$ .

Detaljna analiza kromosomske regije na prvom kromosomu u kojoj su zabilježena dva biljega koji su bili statistički granično neznačajno povezani s metaboličkim sindromom pokazala je da su ti biljezi smješteni vrlo blizu, u području oko 199.250 kbp od početka kromosoma (Slika 4.10).



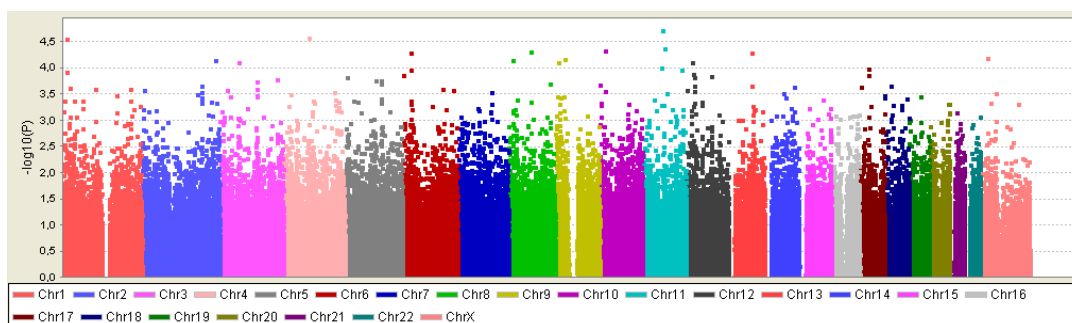
**Slika 4.9.** Cjelogenomska analiza (*genome-wide analysis*) i tri statistički granično neznačajno povezana genetska bilješka s ATP III dijagnozom metaboličkog sindroma smještena na prvom i devetom kromosomu



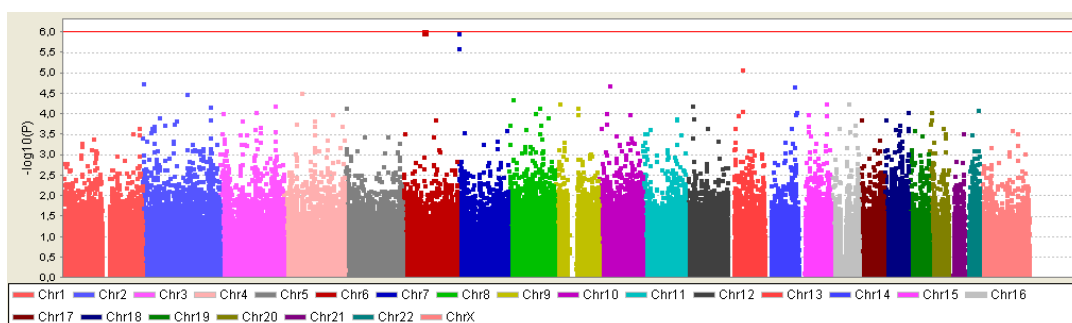
**Slika 4.10.** Detaljan prikaz regije na prvom kromosomu na kojem se nalaze biljezi rs3881953 (1) i rs12743401 (2)

Nakon podjele uzorka po spolu, broj biljega koji su bili granično statistički neznačajno povezani s metaboličkim sindromom se smanjio, tako da kod muškaraca nije zabilježen niti jedan statistički značajan biljeg, dok je kod žena zabilježen samo jedan statistički granično neznačajan biljeg na kromosomu 6 (biljeg rs2064701), s razinom statističke značajnosti od  $9,47 \times 10^{-7}$  (Slika 4.11. a, b). Lokacija ovog biljega unutar 6. kromosoma je 6q12 i trenutno nije poznata njegova povezanost s bilo kojim genom.<sup>322</sup>





**Slika 4.11.a.** Rezultat cjelogenomske analize na pod-uzorku muškaraca bez statistički značajno povezanih genetskih biljega s ATP III dijagnozom metaboličkog sindroma



**Slika 4.11.b.** Rezultat cjelogenomske analize na pod-uzorku žena s identificiranim jednim statistički granično neznačajno povezanim genetskim biljegom s ATP III dijagnozom metaboličkog sindroma koji je smješten na šestom kromosomu (rs2064701)

Nakon provedene cjelogenomske analize na ukupnom uzorku SNP biljega, odabrano je 17.890 biljega koji su se nalazili u ravnoteži alelne povezanosti (engl. *linkage equilibrium*), korištenjem MASEL programa. Na temelju ovih biljega provedena je cjelogenomska analiza na cijelom uzorku ispitanika i identificiran je jedan biljeg koji je bio statistički značajano povezan s metaboličkim sindromom nakon Bonferroni korekcije (rs12743401;  $P=8,82 \times 10^{-7}$ ). Ovaj biljeg nalazio se na prvom kromosomu u regiji 199.208 kpb i bio je jedan od sugestivnih biljega koji su identificirani i na temelju korištenja ukupnog broja genotipiziranih biljega (Slika 4.9 i Slika 4.10).

Na temelju cjelogenomskih analiza identificirana su četiri biljega koji su bili statistički granično neznačajno povezani s metaboličkim sindromom. Ova četiri biljega, kao i od ranije poznat biljeg povezan s koncentracijom mokraćne kiseline u populaciji otoka Visa (biljeg unutar gena SLC2A9 – rs737267),<sup>200</sup> uvršteni su u regresijski model s još dvije prediktorske varijable, s dobi i spolom. Regresijski model ukazao je na značajnu povezanost dva biljega s metaboličkim sindromom (rs3881953 na prvom kromosomu i rs10511595 na devetom kromosomu), pri čemu utjecaj spola nije bio statistički značajan (Tablica 4.24). Ispitanici koji su imali alel manje učestalosti biljega rs3881953 (T) imali su veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=1,51 za CT genotip i OR=3,78 za TT genotip), dok su ispitanici s alelom manje učestalosti biljega rs10511595 (T) imali manju šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=0,66 za CT genotip i OR=0,28 za TT genotip).

**Tablica 4.24.** Povezanost biljega identificiranih u cjelogenomskim analizama i metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Prediktorska varijabla	P	OR [95% IP]
Dob	<0,001	1,07 [1,06-1,09]
Spol	0,779	1,50 [0,09-26,16]
rs737267 (SLC2A9, kromosom 4)		
CT	0,466	1,00
CC		4,14 [0,09-17,43]
rs12743401 (kromosom 1)		
AG	0,502	1,00
GG		0,42 [0,03-5,28]
rs2064701 (kromosom 6)		
TT	0,105	1,00
TG	0,653	0,88 [0,50-1,54]
GG	0,417	1,26 [0,72-2,19]
rs3881953 (kromosom 1)		
CC	0,002	1,00
CT	0,021	1,51 [1,06-2,15]
TT	0,004	3,78 [1,54-9,28]
rs10511595 (kromosom 9)		
CC	<0,001	1,00
CT	0,013	0,66 [0,47-0,92]
TT	<0,001	0,28 [0,14-0,57]

IP – interval pouzdanosti

S obzirom da spol nije bio statistički značajan prediktor metaboličkog sindroma kada su u analizu uvršteni genetski biljezi, provedena je analiza raspodjele alela tih biljega po spolu. Tri biljega pokazala su velike razlike među spolovima, a jedan od njih bio je značajan prediktor metaboličkog sindroma - rs10511595 (Tablica 4.25). Tako je genotip GG za biljeg rs12743401 zabilježen gotovo isključivo kod žena (99,1%), dok je genotip AG zabilježen gotovo isključivo kod muškaraca (99,0%). Razlike u genotipu nisu bile tako velike za biljeg rs10511595; muškarci su imali genotip CC u 39,2% slučajeva (60,8% za žene), genotip CT u 45,3% slučajeva (54,7% za žene) i genotip TT u 49,1% slučajeva (50,9% za žene).

**Tablica 4.25.** Raspodjela alela prema spolu za biljege identificirane u cjelogenomskim analizama

Biljeg	Muškarci	Žene	Ukupno	$\chi^2$ (P)
rs737267; n (%)				938,62 (<0,001)
CT	382 (99,2)	3 (0,8)	385 (40,5)	
TT	0	566 (100)	566 (59,5)	
rs12743401; n (%)				913,91 (<0,001)
AG	377 (99,0)	4 (1,0)	381 (40,1)	
GG	5 (0,9)	565 (99,1)	570 (59,9)	
rs2064701; n (%)				0,93 (0,628)
TT	40 (42,6)	54 (57,4)	94 (10,0)	
TG	163 (43,6)	211 (56,4)	374 (39,6)	
GG	192 (40,3)	284 (59,7)	476 (50,4)	
rs3881953; n (%)				0,11 (0,945)
CC	274 (41,5)	387 (58,5)	661 (67,5)	
CT	121 (42,3)	165 (57,7)	286 (29,2)	
TT	14 (43,8)	18 (56,3)	32 (3,3)	
rs10511595; n (%)				4,61 (0,001)
CC	222 (39,2)	345 (60,8)	567 (58,3)	
CT	158 (45,3)	191 (54,7)	349 (35,9)	
TT	28 (49,1)	29 (50,9)	57 (5,9)	

Dodatno su ovi biljezi korišteni kao prediktorske varijable u regresijskim modelima za svaku od sastavnica metaboličkog sindroma. Rezultati su ukazivali na značajnu povezanost biljega rs2064701 sa serumskom koncentracijom triglicerida, biljega rs3881953 s opsegom struka i biljega rs10511595 sa serumskom koncentracijom glukoze (Tablica 4.26).

**Tablica 4.26.** Povezanost biljega identificiranih u cjelogenomskim analizama s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma kao binarnih varijabli definiranih prema ATP III definiciji – logistička regresija (SPSS)

Prediktorska varijabla	OR [95% IP]				
	Trigliceridi	HDL	Glukoza	Opseg struka	Krvni tlak
Dob	1,03 [1,02-1,04]	*	*	1,06 [1,05-1,08]	1,08 [1,07-1,09]
Spol	*	*	*	*	*
rs737267					
CT	*	*	*	*	*
CC	*	*	*	*	*
rs12743401					
AG	*	*	*	*	*
GG	*	*	*	*	*
rs2064701					
TT	1,00	*	*	*	*
TG	1,94 [1,14-3,29]	*	*	*	*
GG	1,80 [1,05-3,09]	*	*	*	*
rs3881953					
CC	*	*	*	1,00	*
CT	*	*	*	1,61 [1,14-2,27]	*
TT	*	*	*	*	*
rs10511595					
CC	*	*	*	*	*
CT	*	*	*	*	*
TT	*	*	0,40 [0,16-0,98]	*	*

\*Statistički neznačajan rezultat, IP – interval pouzdanosti

## **5. RASPRAVA**

## 5.1. Prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica

Prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa bila je vrlo visoka. Prema ATP III definiciji ona je iznosila 48% (38% među muškarcima i 56% među ženama), dok je prema IDF definiciji prevalencija metaboličkog sindroma iznosila čak 58% (46% među muškarcima i 66% među ženama). Dobno standardizirane stope prevalencije bile su niže. Dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je 33% u cijelom uzorku, 26% za muškarce i 40% za žene, a prema IDF definiciji prevalencija je bila 42% za oba spola, 33% za muškarce i 50% za žene.

Prevalencija metaboličkog sindroma prema IDF definiciji uglavnom je viša u svim populacijama u kojima je uspoređena s prevalencijom prema ATP III definiciji. Takav slučaj zabilježen je i u SAD-u. Tako je prema ATP III definiciji dobno standardizirana prevalencija iznosila 34,6%, a prema IDF definiciji 39,1%.<sup>27</sup> Ovi postoci su slični rezultatima ovog istraživanja, kada se usporede dobno standardizirane prevalencije.

U Europi je metaboličkim sindromom u prosjeku zahvaćena četvrtina odrasle populacije, ovisno o dobnim skupinama uključenim u istraživanje, zemljopisnom položaju ili osobinama populacije.<sup>23</sup> Tako je najniža prevalencija zabilježena u Italiji (15% za muškarce i 18% za žene prema ATP III definiciji), a najviša u populaciji Grčke (43% prema IDF definiciji).<sup>23</sup> I u drugim zemljama Sredozemlja prevalencija metaboličkog sindroma također se kretala u tim okvirima,<sup>23</sup> što znači da je prevalencija u populaciji otoka Visa među najvišima do sad zabilježenim na tom području.

U ranijem istraživanju na populaciji hrvatskih otoka, nestandardizirana prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 34% prema prilagođenoj ATP III definiciji.<sup>55</sup> U istom istraživanju prevalencija sindroma bila je 34% kod ispitanika iz mjesta Visa i 33% kod ispitanika iz Komiže,<sup>55</sup> što je niža prevalencija nego što je zabilježena u ovom istraživanju, što se može objasniti različitim dobnom i spolnom strukturom uzorka, kao i upotrebom različitih uvjeta za dijagnozu sindroma (u ranijem

istraživanju korišten je indeks tjelesne mase, dok je u ovom istraživanju korišten opsega struka).

U populaciji otoka Hvara dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji iznosila je čak 42%,<sup>56</sup> što je viša prevalencija od prevalencije u ovom istraživanju (33%). Također, između populacije otoka Hvara i Visa postoji razlika u dobno standardiziranoj prevalenciji među spolovima. Tako je na otoku Hvaru zabilježena veća prevalencija za muškarce (57%) u odnosu na žene (36%),<sup>56</sup> dok je u populaciji otoka Visa situacija bila obrnuta (26% za muškarce i 40% za žene). Prevalencija je također bila viša kod žena u istraživanju metaboličkog sindroma u općoj populaciji Hrvatske, u kojoj je metabolički sindrom zabilježen kod samo 10% žena i 7% muškaraca.<sup>52</sup> Ovi su rezultati u skladu s rezultatima istraživanja koje je prikazalo lošije kardiovaskularne pokazatelje i veću prevalenciju pretilosti u otočnim populacijama, u usporedbi s kopnenom populacijom Hrvatske.<sup>323</sup> Ipak, u istraživanju provedenom u Baranji, dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma bila je vrlo visoka, čak 35% kod muškaraca i 42% kod žena,<sup>54</sup> što je još viša prevalencija nego što je zabilježena na otoku Visu.

U istraživanoj populaciji otoka Visa žene su imale veću stopu prevalencije metaboličkog sindroma prema obje korištene definicije, što je suprotno nalazu u istraživanju na populaciji SAD-a.<sup>27</sup> Također je veća prevalencija metaboličkog sindroma kod muškaraca, u odnosu na žene, opisana u populaciji Francuske, Njemačke, Finske,<sup>23</sup> Australije,<sup>39</sup> itd. S druge strane, veća prevalencija metaboličkog sindroma među ženama zabilježena je u Nizozemskoj, Portugalu, Španjolskoj, Italiji,<sup>23</sup> Južnoj Koreji,<sup>45</sup> Kini,<sup>46</sup> Indiji,<sup>48</sup> itd. Razlozi za ovakve razlike su vjerojatno mnogobrojni i teško ih je sa sigurnošću odrediti, a uključuju hormonalne i druge fiziološke čimbenike,<sup>324</sup> čimbenike povezane s načinom života i s navikama,<sup>325</sup> kulturološke čimbenike, socioekonomske čimbenike<sup>326</sup> i mnoge druge.

U ovom istraživanju, žene su imale češće prisutnu sastavnicu snižene koncentracije HDL kolesterola i povećanog opsega struka prema obje korištene definicije, dok su muškarci češće zadovoljavali uvjete povećane koncentracije triglicerida i glukoze na tašte te povećanog krvnog tlaka (Tablica 4.4). Zanimljivo je da je sniženu

koncentraciju HDL kolesterola imalo čak 99,6% žena, a kod muškaraca je taj postotak iznosio 40,1% (IDF definicija). Vjerojatni razlog za to je vrlo stroga granična vrijednost koncentracije HDL kolesterola za žene u odnosu prema muškarcima (<1,29 mmol/l za žene i <1,03 mmol/l za muškarce). Sličan je slučaj i za povećani opseg struka (granična vrijednost >88 cm za žene i >102 cm za muškarce prema ATP III definiciji te  $\geq 80$  cm za žene i  $\geq 94$  cm za muškarce prema IDF definiciji), zbog čega su žene imale povećani opseg struka u 68,7% slučajeva (36,1% kod muškaraca) prema ATP III uvjetima i u čak 92,4% slučajeva prema IDF uvjetima (74,4% za muškarce). Slični rezultati zabilježeni su u istraživanju Zaliunasa i suradnika, s većom učestalošću povišene koncentracije triglicerida kod muškaraca i većom učestalošću snižene koncentracije HDL kolesterola kod žena.<sup>327</sup>

Osim razlika po spolu, prevalencija metaboličkog sindroma varira i s obzirom na dob, na način da raste s porastom dobi.<sup>39,70</sup> Taj nalaz prisutan je i u ovom istraživanju. Tako su žene imale veću učestalost metaboličkog sindroma, kao i svih sastavnica sindroma, u starijim dobnim skupinama. Kod muškaraca se broj slučajeva metaboličkog sindroma umjereno povećavao s porastom dobi, slično za obje definicije. Moguće objašnjenje ove pojave izrazitog porasta učestalosti metaboličkog sindroma s porastom dobi kod žena je nastup menopauze.<sup>72</sup> Menopauza pridonosi razvoju metaboličkog sindroma kroz učinak spolnih hormona jer su metabolizam glukoze i lipida pod izravnim utjecajem estrogena i testosterona, na način da smanjenje koncentracije estrogena (ili relativno povećanje koncentracije testosterona) dovodi do inzulinske rezistencije i aterogenog lipidnog profila.<sup>328</sup>

## 5.2. Usporedba ATP III i IDF definicije

Kao što je već istaknuto, korištenjem IDF definicije dobivena je značajno veća prevalencija metaboličkog sindroma (i gruba i dobnostandardizirana), kako kod muškaraca, tako i kod žena. Glavni razlog za to je niža granična vrijednost za povećani opseg struka u odnosu na ATP III definiciju.<sup>23</sup> Tako je prevalencija povišenog opsega



struka prema IDF definiciji iznosila čak 85,0%, a prema ATP III definiciji ona je bila 55,2%.

Prema ATP III definiciji, najvišu prevalenciju od pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma imala je snižena koncentracija HDL kolesterola (72,9%), a slijedili su povišeni krvni tlak (65,3%), opseg struka (55,2%) i povišena koncentracija triglicerida (38,5%), dok je najnižu prevalenciju imala povišena koncentracija glukoze (22,9%). Prema IDF definiciji, najvišu prevalenciju od sastavnica metaboličkog sindroma imao je povećani opseg struka (85,0%), a slijedili su snižena koncentracija HDL kolesterola (75,0%), povišeni krvni tlak (69,8%), dok su najnižu prevalenciju imali povišena koncentracija glukoze i povišena koncentracija triglicerida (39,6%). Kao što je bilo i očekivano, osobe s metaboličkim sindromom imale su veću prevalenciju svih sastavnica metaboličkog sindroma prema obje definicije, u odnosu na osobe kod kojih nije bio dijagnosticiran metabolički sindrom.

Prema ATP III definiciji, najviše ispitanika s metaboličkim sindromom imalo je zadovoljeno tri sastavnice (52,4%), dok je samo 13% ispitanika imalo zadovoljeno svih pet sastavnica. Prema IDF definiciji, također je najviše ispitanika zadovoljilo tri sastavnice (40,9%), ali je kod čak 22,3% ispitanika bilo prisutno svih pet sastavnica, što je gotovo dvostruko više nego kod ATP III definicije.

Usporedba ATP III i IDF definicije ukazala je na veliko preklapanje. Obje definicije jednako su klasificirale ukupno 86,4% ispitanika. Ovaj postotak je nešto niži od ranije prijavljenog u istraživanju na ukupnoj populaciji SAD-a, gdje je iznosio 92,9%.<sup>27</sup> Usuglašenost ATP III i IDF definicije u ovom istraživanju bila je bolja za ispitanike koji nemaju metabolički sindrom (94,7% ispitanika nije imalo metabolički sindrom prema obje definicije), dok je 80,0% ispitanika klasificirano u skupinu koja je imala metabolički sindrom prema obje definicije. Ukupno je 20% ispitanika imalo metabolički sindrom prema IDF definiciji, a nije prema ATP III definiciji, dok je ATP III definicija prepoznala samo 5,3% ispitanika više u usporedbi s IDF definicijom. U ranije spomenutom istraživanju u SAD-u, ovi postoci bili su znatno niži, tako da je kod 5,8% ispitanika

metabolički sindrom dijagnosticiran samo prema IDF definiciji, a kod 1,3% ispitanika samo prema ATP III definiciji.<sup>27</sup>

### **5.3. Rizični čimbenici povezani s metaboličkim sindromom**

Kao što je prikazano u uvodu ovog rada, etiologija metaboličkog sindroma je vrlo složena i još uvijek nedovoljno razjašnjena. Metabolički sindrom je poremećaj koji zahvaća cijeli niz biokemijskih procesa u organizmu; metabolizam lipida, glukoze, regulaciju krvnog tlaka i tjelesne težine i može rezultirati čitavim nizom zdravstvenih ishoda i poremećaja. Ako uz ovo uzmemo u obzir i druge predložene sastavnice metaboličkog sindroma, poput koncentracije mokraćne kiseline, postaje još jasnije koliko je metabolički sindrom složena pojava. Konačno, ne zove se metabolička bolest nego sindrom, čime se dodatno označava njegova složenost.

Osim složenosti njegove etiologije, dodatan problem nalazi se u pouzdanom shvaćanju uzročno-posljedičnih veza između rizičnih čimbenika i razvoja sindroma te posljedicama koje se javljaju nakon postavljanja dijagnoze. Jedno od mogućih rješenja ove pojave je provedba dugoročnih i cjeloživotnih istraživanja (engl. *life long*), koja su po prirodi kohortna istraživanja. U tim istraživanjima ispitanici se prate kroz dugo vremensko razdoblje, a osnovna im je prednost u mogućnosti određivanja uzročno-posljedičnog slijeda događaja kroz vrijeme.

Rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma, koji su do danas predloženi i potvrđeni u epidemiološkim i eksperimentalnim istraživanjima na životinjama, su mnogobrojni. Oni se dijele na okolišne i genetičke čimbenike. Neki od rizičnih čimbenika, koji su poznati od ranije, prikazani su i u ovom istraživanju, a neki su po prvi puta povezani s dijagnozom metaboličkog sindroma, poput osobne heterozigotnosti genoma.

### 5.3.1. Okolišni čimbenici rizika

U ovom istraživanju potvrđena je povezanost nekoliko osobnih značajki i okolišnih čimbenika rizika i pojavnosti metaboličkog sindroma. To su u prvom redu bili dob i spol, koji su bili značajno povezani s metaboličkim sindromom korištenjem metode otkrivanja znanja, u bivarijatnim i multivarijatnim analizama. Korištenjem klasifikacijskog stabla, jedne od metoda otkrivanja znanja, identificirani su još i koncentracija tPA i inzulina.

U bivarijatnim analizama identificirana je povezanost metaboličkog sindroma s povećanim vrijednostima kožnih nabora, posebice abdominalnog kožnog nabora, dok se bikondilarna širina lakta (pokazatelj konstitucije) nije razlikovala između osoba s metaboličkim sindromom i onih bez njegove dijagnoze. Ovi rezultati upućuju na zaključak da je kod ispitanika s metaboličkim sindromom bio prisutan predominantno središnji tip prekomjerne tjelesne težine, kao što je to od ranije poznato iz literature.<sup>95</sup>

Od ostalih varijabli, u bivarijatnim analizama pokazano je da su osobe koje su imale metabolički sindrom imale ujedno i veći indeks konzumacije nezdrave prehrane, veću konzumaciju ugljikohidrata i bjelančevina, manju konzumaciju voća i povrća, nižu razinu tjelesne aktivnosti, veću koncentraciju inzulina, fibrinogena, tkivnog aktivatora plazminogena, CRP-a i mokraćne kiseline. Od karakteristika osobnosti koje su mjerene pomoću EPQ upitnika, s metaboličkim sindromom bile su povezane neurotične i introvertirane crte osobnosti, dok se takva povezanost nije pokazala za psihotičnost. Naime, određene crte ličnosti povezane su s načinom prehrane i prekomjernom tjelesnom težinom. Tako su osobe koje imaju neurotične crte ličnosti sklonije konzumaciji slatke hrane.<sup>329</sup> Također je u presječnom istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji pokazano da je veći indeks tjelesne mase povezan s povećanim neuroticizmom i smanjenom ekstrovertiranošću kod žena, dok je kod muškaraca veći indeks tjelesne mase povezan s povećanom ekstrovertiranošću i psihotičizmom.<sup>330</sup> U istraživanju u Japanu, istraživači su dobili nešto drugačije rezultate; i kod muškaraca i žena ekstrovertiranost i psihotičizam bili su pozitivno povezani s prekomjernom tjelesnom težinom, dok je neuroticizam bio negativno povezan s prekomjernom tjelesnom težinom.<sup>331</sup> U ovom istraživanju pokazana je i povezanost metaboličkog sindroma s duševnim zdravljem, čija je procjena dobivena

GHQ upitnikom (engl. *General Health Questionnaire*), na način da su osobe s metaboličkim sindromom imale veću vrijednost indeksa duševnog distresa. U istraživanju Naganoa i suradnika također je opisana povezanost metaboličkog sindroma s duševnim distresom, ali je bila posredovana kardio-respiratornom funkcijskom sposobnošću (engl. *cardiorespiratory fitness*).<sup>332</sup>

U bivarijantnoj analizi nije pokazana povezanost metaboličkog sindroma s koncentracijom kortizola, kao pokazateljem stresa, koji je jedan od poznatih rizičnih čimbenika za metabolički sindrom.<sup>67</sup> Također, metabolički sindrom bio je rjeđe prisutan kod osoba koje su pušile i konzumirale alkohol, bilo u umjerenim ili prekomjernim količinama, što je suprotno rezultatima ranijih istraživanja.<sup>115,141</sup>

Priroda povezanosti metaboličkog sindroma s ovim rizičnim čimbenicima ne može se jednoznačno odrediti na temelju ovih rezultata jer je ovo istraživanje prema dizajnu presječno. To znači da se ne može, na primjer, odrediti da li su osobe s metaboličkim sindromom manje aktivne zbog metaboličkog sindroma ili se metabolički sindrom kod njih razvio zbog nedovoljne tjelesne aktivnosti. Također, u bivarijantnoj analizi ne uzima se u obzir utjecaj dobi i spola, kao što je to slučaj u multivarijantnoj analizi. Tako je u mješovitom regresijskom modelu dobivena značajna povezanost metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji s manjim brojem varijabli: s dobi, spolom, HOMA indeksom inzulinske rezistencije, tPA, mokraćnom kiselinom i kortizolom, koji nije bio značajan u bivarijantnoj analizi. Prema IDF definiciji, metabolički sindrom je također bio povezan s dobi, spolom, HOMA indeksom i tPA te dodatno s koncentracijom inzulina na tašte i s fibrinogenom, ali ne i s mokraćnom kiselinom i kortizolom. Dakle, u multivarijantnoj analizi izgubila se povezanost metaboličkog sindroma s drugim varijablama koje su bile značajne u bivarijantnim analizama, što znači da su te varijable bile pod utjecajem posredne povezanosti drugih varijabli, najvjerojatnije dobi i spola.

Za varijable koje su bile statistički značajno povezane s metaboličkim sindromom u mješovitom regresijskom modelu dodatno je analiziran odnos metaboličkog sindroma i njihove kvartilne raspodjele. U tim analizama, uz dob i spol kao dodatne prediktorske varijable, pokazano je kako raste šansa (OR) za dijagnozu metaboličkog sindroma s porastom kvartile za HOMA indeks inzulinske rezistencije (OR=13,07 za najvišu kvartilu

u odnosu na najnižu), tPA (OR=16,59 za najvišu kvartilu u odnosu na najnižu), mokraćnu kiselinu (OR=5,35 za najvišu kvartilu u odnosu na najnižu), CRP (OR=2,71 za najvišu kvartilu u odnosu na najnižu) i fibrinogen (OR=1,80 za najvišu kvartilu u odnosu na najnižu), dok rezultat nije bio značajan za kvartile serumske koncentracije kortizola.

Tjelesna aktivnost nije bila povezana s metaboličkim sindromom u mješovitom regresijskom modelu. Isti nalaz imali su i Palaniappan i suradnici u kohortnom istraživanju o prediktorima za razvoj metaboličkog sindroma.<sup>98</sup> Mogući razlog za nepostojanje povezanosti tjelesne aktivnosti i metaboličkog sindroma u ovom istraživanju je nedovoljno precizno mjerenje razine tjelesne aktivnosti jer su ispitanici sami procijenili svoju razinu tjelesne aktivnosti kao jednu od četiri moguće kategorije (sjedeća, laka, srednja ili teška), odvojeno za vrijeme radnog i tijekom slobodnog dijela dana. U analizi prevalencije metaboličkog sindroma pokazano je da se tjelesna aktivnost tijekom slobodnog dijela dana bolje podudarala s nalazima ranije objavljenih istraživanja, koji govore o zaštitnom učinku povećane tjelesne aktivnosti tijekom slobodnog dijela dana na razvoj metaboličkog sindroma.<sup>333</sup> Tako su i u ovom istraživanju osobe koje su procijenile da imaju tešku tjelesnu aktivnost tijekom slobodnog dijela dana imale manju prevalenciju metaboličkog sindroma (3,8%) u odnosu prema osobama koje su imale sjedeću (15,3%) ili laku tjelesnu aktivnost (43,7%).

Iako je postojala značajna korelacija između svih sastavnica metaboličkog sindroma i indeksa prehrane, u multivarijantnoj analizi nije identificirana niti jedna varijabla koja je govorila o prehrani kao značajnoj odrednici metaboličkog sindroma. Ipak, u mješovitom regresijskom modelu identificirana je naznaka povezanosti indeksa zdrave prehrane i metaboličkog sindroma prema IDF definiciji (P vrijednost iznosila je 0,059). Mediteranska prehrana također nije bila povezana s metaboličkim sindromom u ovom istraživanju. Tako nije zabilježena razlika u postotku osoba s metaboličkim sindromom i onih bez njegove dijagnoze prema kvartilama mediteranske prehrane. U najvišoj kvartili konzumacije mediteranske prehrane bilo je 28,9% ispitanika koji su imali metabolički sindrom i 28,5% ispitanika bez metaboličkog sindroma. Ovi su rezultati suprotni literaturnim nalazima. Ipak, moguće objašnjenje ove pojave je ujednačenost

prehrambenih navika stanovnika otoka Visa. Konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda također nije bila povezana s metaboličkim sindromom, iako je to u drugim istraživanjima potvrđeno.<sup>123</sup> Ipak, postojala je naznaka smanjenja šanse za dijagnozu sindroma s povećanjem konzumacije mlijeka i mliječnih proizvoda, što ukazuje na mogućnost da bi povećana konzumacija tih namirnica pokazala zaštitno djelovanje na razvoj metaboličkog sindroma u ovoj populaciji, ali je za to vjerojatno potreban veći uzorak. U ovom istraživanju, unatoč podacima iz ranije objavljenih istraživanja,<sup>128</sup> konzumacija bezalkoholnih osvježavajućih pića nije bila povezana s metaboličkim sindromom. Ovo je vjerojatno posljedica općenito niske prevalencije njihove konzumacije u populaciji otoka Visa (11,0% ispitanika konzumiralo je bezalkoholna pića svaki dan), zbog čega vjerojatno nije postignuta dovoljna statistička snaga (engl. *statistical power*), što se i ogleda u širokim intervalima pouzdanosti u regresijskoj analizi povezanosti konzumacije bezalkoholnih osvježavajućih pića s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji.

Socioekonomski pokazatelji koji su korišteni u ovom istraživanju bili su značajno povezani s metaboličkim sindromom u bivarijantnim analizama, ali se ta povezanost izgubila u mješovitom regresijskom modelu, što govori o postojanju učinka posredne povezanosti za ove varijable. Tako ni zanimanje bijelog ili plavog ovratnika, niti imovinski status, niti obrazovanje nisu bili značajni prediktori metaboličkog sindroma u mješovitom regresijskom modelu, unatoč takvim nalazima u drugim istraživanjima.<sup>66,151,154</sup> Moguće objašnjenje nepostojanja povezanosti između socioekonomskih pokazatelja i metaboličkog sindroma u ovom istraživanju je uniformnost tih pokazatelja u istraživanoj populaciji otoka Visa. Naime, u ranije objavljenom istraživanju na istoj populaciji, pokazano je da ne postoje statistički značajne razlike u socioekonomskim odrednicama zdravlja i navika: hipertenzije, pretilosti, hiperlipidemije, pušenja, načina prehrane i dodatnog uzimanja vitamina i kalcija (s izuzetkom utjecaja imovinskog statusa na pretilost, konzumaciju alkohola i vrstu masnoća u prehrani), sa zaključkom da je socioekonomska stratifikacija od manje važnosti u izoliranim populacijama, u kojima postoji velika kohezija i socijalna povezanost među stanovnicima.<sup>334</sup> Također je zanimljivo da je u populaciji otoka Visa zabilježena razlika u procjeni imovinskog stanja obitelji između supružnika.<sup>335</sup>

U faktorskoj analizi sastavnica metaboličkog sindroma potvrđena je složenost ovog fenotipskog svojstva i dobivene su tri komponente metaboličkog sindroma. Jednu su sačinjavali sistolički i dijastolički tlak, drugu trigliceridi i HDL kolesterol, a treću glukoza i opseg struka. Ove tri komponente objašnjavale su čak 69,1% varijance metaboličkog sindroma. U istraživanju Younga i suradnika identificirane su također tri komponente, nešto drugačijeg sastava nego u ovom istraživanju: pretilost, krvni tlak i lipidi/glukoza, s objašnjenjem 64,3% varijance.<sup>336</sup> U istraživanju Kraje i suradnika identificirane su četiri komponente: pretilost, krvni tlak, lipidi i središnji tip pretilosti, s objašnjenjem 60% varijance.<sup>337</sup> U istraživanju Lina i suradnika, faktorskom su analizom identificirane samo dvije komponente i prvu su sačinjavali lipidi, glukoza i pretilost, a drugu krvni tlak.<sup>228</sup>

### 5.3.2. Populacijsko-genetički čimbenici rizika

U ovom istraživanju identificirano je nekoliko genetičkih čimbenika koji su bili povezani s metaboličkim sindromom. To su osobna heterozigotnost genoma te nekoliko SNP biljega. Populacija otoka Visa posebno je odabrana za potrebe ovog istraživanja jer ona predstavlja primjer izolirane populacije sa smanjenom genetskom i okolišnom raznolikošću.

Modeli izoliranih populacija su vrlo važan element populacijske genetike. Nekoliko je razloga za to, a među najvažnijima su moguće postojanje genetičkog pomaka (engl. *drift*) i učinak populacije utemeljitelja (engl. *founder effect*). Genetički pomak je pojava slučajnog povećanja frekvencije nekog alela, do njegove fiksacije, tj. pojave da je u populaciji prisutan samo taj alel. Učinak populacije utemeljitelja usko je vezan uz osnivanje otočnih naselja i zasniva se na genetskom ustroju osoba koje su (u prošlosti) osnovale otočna naselja. Naime, ako su utemeljitelji (engl. *founders*) imali frekvenciju nekog gena veću nego opća populacija iz koje potječu, tada će taj gen na otoku postojati u još većoj frekvenciji nego u općoj populaciji. Ovo je jako zanimljivo sa stajališta populacijske genetike jer omogućuje da neka od otočkih i izoliranih naselja mogu imati i do nekoliko puta veće frekvencije gena odgovornih za neke bolesti, što pozitivno djeluje

na statističku snagu genetičkih istraživanja i povećava vjerojatnost otkrivanja gena koji se nalaze u podlozi razvoja istraživane bolesti. Međutim, iako su izolirane populacije odličan model za istraživanje genetičke podloge bolesti, one imaju i ozbiljnu manu. Naime, alelne frekvencije gena u otočnoj populaciji mogu u značajnoj mjeri odstupati od alelnih frekvencija koje se nalaze u općoj populaciji, ponovno zbog postojanja genetičkog pomaka i učinka populacije utemeljitelja. Jedna od mogućih posljedica ove razlike je i nemogućnost poopćavanja rezultata dobivenih na izoliranim populacijama jer je moguće da svaka od tih populacija ima vlastite osobitosti i da geni koji budu identificirani u podlozi razvoja bolesti u nekoj izoliranoj populaciji budu ograničeni samo na tu dotičnu populaciju. Kako bi se to izbjeglo, idealan istraživački pristup je istraživanje nekoliko izoliranih populacija, tj. metapopulacije.<sup>338</sup> Zatim se rezultati dobiveni u ovakvom istraživanju trebaju potvrditi u drugim populacijama, u kojima je moguće provesti analizu samo nekoliko ciljnih gena koji su bili identificirani u izoliranoj populaciji, kao što je to nedavno učinjeno na primjeru gena SLC2A9. Naime, nekoliko SNP biljega unutar SLC2A9 gena bili su povezani s koncentracijom mokraćne kiseline u populaciji otoka Visa, a nakon toga je ta povezanost potvrđena u drugoj izoliranoj populaciji u Škotskoj, a nakon toga i u općoj populaciji Velike Britanije te u skupini osoba s gihtom iz Njemačke, da bi se konačno u eksperimentu izražaja gena pokazalo kako taj gen, između ostalog, ima ulogu i u transportu mokraćne kiseline.<sup>200</sup>

Jedan od genetičkih konzorcija kojem je cilj potvrda rezultata iz drugih populacija je EUROSPAN (engl. *European Special Population Research Network*), projekt Europske Komisije iz ciklusa FP6 (engl. *Framework Programme*), koji uključuje sedam partnera širom Europe: Sveučilište u Edinburghu, Škotska (istražuje populaciju na Škotskim otocima Orkney), Erasmus Sveučilište u Rotterdamu, Nizozemska (kulturno-religijski izolirana populacija u Rupchenu), Sveučilište u Uppsali, Švedska (istražuje pripadnike Saami populacije u Švedskoj i Norveškoj), Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska (populacija otoka Visa), EURAC centar u Bolzanu, Italija (izolirane populacije na obroncima Alpa), Medical Research Council Human Genetics Unit iz Edinburgha, Škotska (služi kao jedinica za genomiku) te IntegraGen iz Pariza, Francuska (privatna tvrtka koja razvija nove načine analize genetičkih podataka). Ciljevi EUROSPAN projekta su: i) usuglašenost načina mjerenja fenotipskih obilježja, protokola istraživanja i



istraživačkih pristupa prilikom istraživanja izoliranih populacija, ii) razvoj genetičkog resursa koji bi omogućio bolje objašnjavanje i shvaćanje genetičke raznolikosti ljudi u Europi, iii) razvoj novih programskih i metodoloških načina za analizu genetičkih podataka te iv) razvoj etičkih smjernica za istraživanje izoliranih populacija. Međutim, prava vrijednost EUROSPAN-a je mogućnost provedbe zajedničkih analiza i poopćavanja rezultata, jer ako je neki gen prisutan u ovako različitim populacijama, tada je vrlo vjerojatno da je taj gen prisutan u većini europskih populacija, čime istraživanje izoliranih populacija dobiva vrlo veliki značaj.

Međutim, unatoč velikim prednostima, jedna je grupa svojstava koja predstavlja problem i za EUROSPAN konzorcij. To su binarna svojstva. Genetička podloga binarnih svojstava jedan je od većih problema populacijske genetike, kao i humane genetike općenito. Ovo je primarno zbog toga što je binarna svojstva mnogo teže istraživati jer imaju manju informativnost (nepostojanje odgovora doze i učinka, engl. *dose-effect response*, otežana analiza varijance i slično). S druge strane, binarna svojstva koja imaju najveći klinički značaj (npr. srčani infarkt, moždani udar, tumor i sl.) mogu nastati kao posljedica velikog broja poremećaja (npr. hipertenzije, homocisteinemije, pušenja, itd.), kao i čitavog niz učinaka slabe snage koji mogu u vrlo malim, ali mjerljivim, doprinosima djelovati štetno na razvoj i pojavu bolesti, a neki mogu imati i zaštitni učinak. Glavni problem istraživanja koja se bave binarnim svojstvima jesu poteškoće u postizanju dovoljne statističke snage (engl. *statistical power*) koja je potrebna da bi se na metodološki ispravan način mogli donositi zaključci od interesa. Stoga su stvoreni veliki međunarodni konzorciji i biobanke, suradnjom mnogih istraživačkih skupina, a posebice skupina koje sudjeluju u stvaranju, održavanju i analizi podataka iz velikih nacionalnih biobanaka. Dva konzorcija koja sudjeluju u harmonizaciji ovakvih biobanaka su P3G (<http://www.p3observatory.org>) i PHOEBE (<http://www.phoebe-eu.org>). Glavni im je cilj identifikacija projekata koji realiziraju biobanke te njihova harmonizacija i ostvarivanje uvjeta za njihovo spajanje i time povećavanje statističke snage istraživanja. Trenutna je procjena ta dva konzorcija da je u svim biobankama koje su uključene u njihov rad identificirano ukupno 11,5 milijuna slučajeva raznih bolesti, a vodeća biobanka među njima je ona u Velikoj Britaniji (ciljani uzorak od 500.000 ispitanika). Kada budu dostupni genotipovi za sve uzorke, vjerojatno će biti moguća identifikacija

niza gena koji se nalaze u podlozi brojnih stanja i bolesti, pa tako i onih koji doprinose nastanku metaboličkog sindroma, a omogućit će se i shvaćanje složenog međudjelovanja gena.

### 5.3.2.1. Heritabilnost

Heritabilnost metaboličkog sindroma u ovom istraživanju kretala se od 16,5% do 42,5%, ovisno o korištenoj definiciji i uvrštenim varijablama u modelu. Heritabilnost se povećavala s dodavanjem dodatnih prediktorskih varijabli u model. Tako je heritabilnost metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji, u osnovnom modelu kontroliranom samo na dob i spol iznosila 16,5%. Kad je u model dodan i indeks tjelesne mase heritabilnost je iznosila 29,4%, a u punom modelu, koji je uključivao 27 prediktorskih varijabli, heritabilnost je bila 33,8%. Pri tome je heritabilnost bila veća kada je korištena IDF definicija, u sva tri modela (18,4% u osnovnom modelu, 31,9% u modelu s tri prediktorske varijable i 42,5% u punom modelu).

Heritabilnost metaboličkog sindroma u ovom istraživanju bila je viša od one prijavljene u istraživanju na obiteljima podrijetlom s karipskog područja, gdje je iznosila 24% (korištena je ATP III definicija, model je kontroliran na dob i spol).<sup>228</sup> Također, heritabilnost u ovom istraživanju bila je viša od prijavljene u istraživanju na izoliranoj populaciji u Nizozemskoj, gdje je iznosila samo 11% prema IDF definiciji i 13% prema ATP III definiciji.<sup>229</sup>

U istraživanju na populaciji iz SAD-a heritabilnost indeksa metaboličkog sindroma iznosila je čak 61%.<sup>227</sup> Međutim, taj indeks nije bio definiran pomoću prihvaćenih normiranih definicija nego kao zbroj vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka, koncentracije triglicerida, glukoze na tašte i indeksa tjelesne mase, od kojeg je oduzeta vrijednost HDL kolesterola. Zbog toga ta vrijednost heritabilnosti nije usporediva s rezultatima ovog istraživanja.

Heritabilnost pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma razlikovala se s obzirom na to da li je sastavnica bila u obliku kontinuirane ili binarne varijable te uvjeta

za definiranje binarnih varijabli. Tako je za opseg struka heritabilnost bila slična kada je opseg struka bio izražen kao kontinuirana varijabla (36,2%) i kao binarna varijabla prema IDF definiciji (38,5%), dok je heritabilnost opsega struka kao binarne varijable prema ATP III definiciji bila znatno viša (53,2%). Heritabilnost HDL kolesterola i triglicerida bila je slična za sva tri oblika varijable. Heritabilnost glukoze bila je najviša prema IDF definiciji (53,4%), a slijedila je kontinuirana varijabla s 38,9%, dok je binarna varijabla prema ATP III definiciji imala heritabilnost od samo 18,7%. Heritabilnost povećanog krvnog tlaka bila je slična u obje definicije (45,6% prema ATP III i 47,7% prema IDF definiciji), dok je heritabilnost kontinuirane varijable za sistolički i dijastolički tlak bila nešto niža (30,9% za sistolički i 27,0% za dijastolički tlak).

Heritabilnost koncentracije inzulina u ovom istraživanju bila je niža nego ranije prijavljena.<sup>226,230</sup> Heritabilnosti koncentracije glukoze, triglicerida, opsega struka i krvnog tlaka dobivene u ovom istraživanju bile su unutar granica vrijednosti koje su prijavljene i u drugim istraživanjima, jedino je heritabilnost koncentracije HDL kolesterola jako odstupala od ranije prijavljenih vrijednosti i bila je znatno niža.<sup>64,225-230</sup> Mogući razlozi za drugačije vrijednosti heritabilnosti metaboličkog sindroma i njegovih pojedinih sastavnica koje su dobivene u različitim populacijama mogu biti genetski (različita genetska struktura populacija) i ne-genetski. Ne-genetski razlozi uključuju postojanje razlika u životnom stilu (navike i ponašajni čimbenici rizika), izraženije međudjelovanje gena i okoliša i, konačno, homogenost okolišnih čimbenika, što dovodi do smanjenja okolišne sastavnice varijance i posljedičnog povećanja genetičke sastavnice varijance, tj. heritabilnosti.

### **5.3.2.2. Osobna heterozigotnost genoma**

Od genetičkih varijabli, statistički značajno povezana s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji u mješovitom regresijskom modelu bila je mjera osobne heterozigotnosti genoma izračunata na temelju mikrosatelitnih biljega (genomska heterozigotnost,  $OHG_f$ ), dok je povezanost metaboličkog sindroma i genomskog koeficijenta srođivanja ( $OHG_{FEstim}$ ) na SNP bilježima bila statistički granično neznačajna.

Prema IDF definiciji,  $OHG_f$  na mikrosatelitnim biljezima bila je statistički granično neznačajno povezana s metaboličkim sindromom u mješovitom regresijskom modelu. Dodatno, u modelima logističke regresije u kojima su kao varijable posredne povezanosti uvrštene dob i spol,  $OHG_f$  na mikrosatelitnim biljezima pokazivala je statički značajnu povezanost s metaboličkim sindromom prema IDF definiciji. Također, iako su rezultati bili statistički neznačajni za ostale mjere OHG, vrijednosti OR pokazivale su trend porasta, tj. sa smanjenjem OHG, povećavala se šansa za dijagnozu metaboličkog sindroma. Ovaj rezultat je u skladu s istraživanjima provedenim na različitim životinjskim vrstama, koje govore u prilog postojanju povezanosti OHG i nekih fenotipskih svojstava.<sup>235</sup> Međutim, meta-analize koje su istraživale povezanost OHG i velikog broja svojstava kod životinja ukazivale su na mali postotak varijance tih svojstava koju je objašnjavala OHG, koji je u prosjeku iznosio 1-5%.<sup>339</sup> Pri tome je utjecaj OHG bio posebno izražen za svojstva koja su po svojoj prirodi i genetskoj podlozi bila složena.<sup>243</sup> Stoga se čini da je rezultat ovog istraživanja u skladu s dosadašnjima jer ukazuje na povezanost metaboličkog sindroma i OHG, koja nije imala veliki učinak (ispitanici s najnižim vrijednostima genomske heterozigotnosti na mikrosatelitnim biljezima imali su 1,7 puta veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma prema IDF definiciji, u usporedbi s ispitanicima koji su imali najveće vrijednosti OHG). Iako su ovi rezultati povezanosti OHG i metaboličkog sindroma od manje važnosti u kliničkoj medicini, oni su moguće objašnjenje visoke prevalencije metaboličkog sindroma u ovoj izoliranoj populaciji. Naime, osobe koje pripadaju izoliranim populacijama imaju manju vrijednost OHG u odnosu na osobe koje pripadaju općim (otvorenim) populacijama, što je posljedica ograničenog izbora spolnog partnera i srođivanja.<sup>340</sup> Također, razina urbanizacije povezana je s povećanjem osobne heterozigotnosti genoma, što dovodi do hipoteze da je smanjenjem izolacije u ljudskim populacijama došlo do značajnih promjena u zdravlju ljudi.<sup>239</sup>

### 5.3.2.3. Genetički biljezi i cjelogenomska analiza

Iako su u cjelogenomskoj analizi pronađena četiri biljega koji su bili statistički granično neznačajno povezani s metaboličkim sindromom, u regresijskom modelu je ta povezanost bila potvrđena samo za dva biljega. Tako su ispitanici s alelom manje učestalosti biljega rs3881953 (T) imali statistički značajno veću šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=3,78), dok su ispitanici s alelom manje učestalosti biljega rs10511595 (T) imali manju šansu za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=0,28).

Od četiri biljega koji su mapirani u cjelogenomskoj analizi, njih tri su bili statistički značajno povezani s nekim od sastavnica metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji u regresijskom modelu; biljeg rs2064701 bio je značajno povezan sa serumskom koncentracijom triglicerida, biljeg rs3881953 s opsegom struka i biljeg rs10511595 sa serumskom koncentracijom glukoze. Dodatno, osim što je bio povezan s povećanom šansom za dijagnozu metaboličkog sindroma, biljeg rs3881953 bio je povezan i s većom šansom za prisutnost povećanog opsega struka, a biljeg rs10511595 bio je povezan i s manjom šansom za dijagnozu metaboličkog sindroma i s manjom šansom za prisutnost povećane koncentracije glukoze.

Biljeg rs3881953 nalazi se unutar gena PPP1R12B,<sup>320</sup> dok za biljeg rs10511595 trenutno nije poznata povezanost s bilo kojim genom, pa tako nije poznata niti njegova funkcija.<sup>321</sup> Stoga je za sada nemoguće objasniti prirodu povezanosti ovih biljega s metaboličkim sindromom, a potrebna je i potvrda ovih rezultata u drugim populacijama, koja će vjerojatno biti ostvarena unutar EUROSPAN konzorcija. Tek nakon potvrde ovog rezultata na drugim nezavisnim populacijama ima smisla pristupiti bioinformatičkoj analizi, pomoću koje se mogu odrediti vjerojatni geni u kojima ili blizu kojih se nalazi biljeg rs10511595, nakon čega se putem analize homolognih genetskih sekveneci mogu identificirati slični geni kod drugih organizama i opisati njihova svojstva i djelovanje u organizmu.

Jedan od zanimljivih nalaza je i da su dva biljega, rs12743401 i rs10511595, od kojih je jedan bio i značajan prediktor metaboličkog sindroma u logističkoj regresijskoj analizi (rs10511595), pokazala velike razlike u raspodjeli alela među spolovima. Ovakav

rezultat podupire hipotezu o postojanju međudjelovanja gena i spola u etiologiji metaboličkog sindroma.<sup>73</sup>

### 5.3.3. Objašnjenje varijance metaboličkog sindroma

U ovom istraživanju objašnjeno je ukupno 51% okolišne varijance metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji u mješovitom regresijskom modelu, dok je genetička sastavnica varijance (heritabilnost) iznosila 34% u modelu koji je sadržavao iste varijable kao i mješoviti regresijski model, zbog čega se ovi postoci mogu uspoređivati. Postotak objašnjene varijance za metabolički sindrom prema IDF definiciji iznosio je 56% u mješovitom regresijskom modelu, a heritabilnost je bila 43%.

Najveći pojedinačni postotak objašnjene okolišne varijance metaboličkog sindroma prema ATP III definiciji imala je dob s 22,8%, a slijedio je tkivni aktivator plazminogena s 17,4%, mokraćna kiselina s 4,9% i spol s 4,3% objašnjene varijance. Najveći pojedinačni doprinos okolišne varijance sindroma prema IDF definiciji zabilježen je za dob s 24,0%, tkivni aktivator plazminogena s 15,5%, spol s 5,3% i HOMA indeks s 2,5% objašnjene varijance.

Iako su okolišni čimbenici objasnili veći postotak varijance metaboličkog sindroma, vrlo veliki utjecaj na varijabilnost imali su i genetički čimbenici, što se ogleda u visokim vrijednostima heritabilnosti za obje definicije.

Na temelju rezultata ovog istraživanja ukupna objašnjena varijanca metaboličkog sindroma iznosi između 85% (ATP III) i 99% (IDF), što znači da se ostatak od 1% do 15% varijance može pripisati slučajnim događajima (engl. *random effect*), međudjelovanju gena, međudjelovanju gena i okoliša, kao i nekim drugim okolišnim čimbenicima koji nisu uzeti u obzir (pod pretpostavkom da svi ovi čimbenici koji određuju metabolički sindrom imaju neovisne varijance u odnosu na metabolički sindrom, tj. da među njima nema dijeljene varijance, engl. *shared variance*).<sup>201</sup>

Na temelju ovih rezultata može se reći da je u populaciji otoka Visa okoliš važnija odrednica dijagnoze metaboličkog sindroma od genetičkih čimbenika. Dodatno, utjecaj zajedničkog okoliša (engl. *shared environment*) određuje približno oko pola okolišne sastavnice varijance metaboličkog sindroma, što govori u prilog važnosti životnih navika i drugih okolišnih čimbenika koje dijele članovi obitelji. Ovaj nalaz je od ključne važnosti u planiranju mjera sprječavanja metaboličkog sindroma.

#### **5.4. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik**

Iako je ovo presječno istraživanje, metabolički sindrom prema ATP III definiciji bio je statistički značajno povezan s anamnestičkim podatkom o dijabetesu. Prevalencija dijabetesa među osobama s metaboličkim sindromom bila je statistički značajno viša nego među osobama bez metaboličkog sindroma (10,9% nasuprot 2,9%), što je u skladu s podacima iz literature.<sup>31</sup> Osim s dijabetesom, metabolički sindrom bio je statistički značajno povezan s anamnestičkim podatkom o gihtu, pa je prevalencija gihta iznosila 10,3% među osobama s metaboličkim sindromom, nasuprot prevalenciji od 3,1% među ispitanicima koji nisu imali metabolički sindrom, što je također u skladu s literaturnim nalazima.<sup>341</sup>

S druge strane, u ovom istraživanju nije pronađena povezanost metaboličkog sindroma i omjera tlaka na gležnju i ruci, tj. nije bilo razlike u omjeru tlaka na gležnju i ruci među ispitanicima s metaboličkim sindromom i onima bez sindroma. U istraživanju López-Suárez i suradnika postojala je povezanost niske vrijednosti omjera tlaka na gležnju i ruci i metaboličkog sindroma, ali je ta povezanost bila posredovana utjecajem dijabetesa, tj. kad se u regresijski model uvrstila i dijagnoza dijabetesa, povezanost niske vrijednosti omjera tlaka na gležnju i ruci i metaboličkog sindroma više nije bila statistički značajna.<sup>342</sup>

Vrlo visoka prevalencija metaboličkog sindroma u odrasloj populaciji otoka Visa određuje potrebu za provođenjem javno-zdravstvenih interventnih mjera za njeno smanjivanje, ali i općih preventivnih mjera koje bi bile usmjerene na primarnu prevenciju

ovog važnog kardiovaskularnog rizičnog čimbenika. Na prvom mjestu, takva intervencija bi trebala sadržavati mjere za smanjivanje tjelesne težine, poput redovite tjelovježbe i primjerenog načina prehrane, a njeni nositelji bi trebali biti liječnici primarne zaštite. Međutim, u provedbu jednog sveobuhvatnog interventnog programa, koji bi trebao biti usmjeren na sve dobne skupine, a posebice na žene, trebali bi biti uključeni svi dijelovi zajednice jer je to jedini način koji može dovesti do stvarnih rezultata, tj. do poboljšanja i promocije zdravlja stanovnika otoka Visa.

### **5.5. Ograničenja istraživanja**

Među glavnim ograničenjima ovog istraživanja treba izdvojiti presječni dizajn. Općenito, presječna istraživanja ne omogućuju procjenu vremenskog slijeda događaja, što onemogućava zaključke o uzročno-posljedičnoj povezanosti između rizičnih čimbenika i razvoja bolesti. Tako npr. osobe koje imaju metabolički sindrom u nekom trenutku u vremenu mogu imati i neki od rizičnih čimbenika za njegov razvoj, poput pretilosti, smanjene razine tjelesne aktivnosti ili nezdrav način prehrane, za koje se ne može reći jesu li uzrok ili posljedica metaboličkog sindroma.

Istraživanje izolirane populacije, unatoč svojim prednostima zbog mogućnosti izračunavanja heritabilnosti, ima i neka ograničenja. Jedno od njih je postojanje rodbinskih veza među ispitanicima, što uvjetuje potrebu za korištenjem posebnih metoda analize (npr. mješovitog regresijskog modela), a drugo je mogućnost krajnje smanjene raznolikosti koja otežava identifikaciju rizičnih čimbenika za pojavu bolesti. Naime, izolirane populacije (ako održe izolaciju dovoljno dugo) počinju se sve više razlikovati od ishodišne populacije, a ujedno mogu imati i sve veću sličnost među članovima te izolirane populacije.<sup>201,343</sup> Ovo se odražava u njihovoj sve većoj genetičkoj sličnosti, što je ranije opisano na nekim hrvatskim otocima,<sup>282</sup> smanjenju raznolikosti nekih fenotipskih mjerenja (npr. razine serumskih lipida)<sup>293</sup> i, konačno, smanjenju razlika za neka obilježja među osobama, što je prikazano među stanovnicima otoka Visa kod kojih je zabilježena velika razina socioekonomske ujednačenosti.<sup>334</sup> Ova ujednačenost može



imati negativan utjecaj na statističku analizu jer ne postoji dovoljno velika varijabilnost među ispitanicima koja bi se mogla iskoristiti za opisivanje i shvaćanje razlika među njima. S druge strane, ako pripadnici izoliranih populacija žive u istim okolišnim uvjetima i imaju isti način života, istraživanje genetičke podloge bolesti bit će olakšano jer među njima neće postojati prevelike razlike. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da se populacija otoka Visa nalazi negdje u sredini između ove dvije krajnosti (ujednačenost obilježja ispitanika koja otežava analizu i ona koja pozitivno djeluje na analizu) jer je heritabilnost metaboličkog sindroma bila visoka, a i identificirana su dva biljega povezana s metaboličkim sindromom. Stoga se čini da je u ovom slučaju istraživanje izolirane populacije bilo opravdano i da je ova populacija dobar model za provedbu sličnih istraživanja.

Osim već navedenih nedostataka, izolirane populacije imaju još i druga ograničenja, poput učinka populacije utemeljitelja, koji su mogli značajno utjecati na genetičku strukturu izolirane populacije i na taj način smanjiti mogućnost poopćavanja rezultata, koji se u tom slučaju ne mogu u potpunosti primijeniti na opću, otvorenu populaciju. Također, genetički pomak mogao je značajno promijeniti frekvencije nekih alela, što dodatno može utjecati na rezultate. Konačno, jedan od glavnih problema istraživanja izoliranih populacija je prisustvo imigranata koji u populaciju mogu donijeti rijetke gene (za tu populaciju) i time također utjecati na genetičku strukturu izolirane populacije.

## **6. ZAKLJUČAK**

Prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa je vrlo visoka, čak 48% prema ATP III definiciji (38% među muškarcima i 56% među ženama) i 58% prema IDF definiciji (46% među muškarcima i 66% među ženama). Dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma bila je nešto niža i iznosila je 33% prema ATP III definiciji (26% za muškarce i 40% za žene) i 42% prema IDF definiciji (33% za muškarce i 50% za žene). Prevalencija je bila viša za žene i u starijim dobnim skupinama. Iako je prevalencija metaboličkog sindroma bila viša kada je korištena IDF definicija, 86% ispitanika imalo je metabolički sindrom prema obje definicije.

U bivarijatnoj analizi pronađen je veliki broj čimbenika koji su bili statistički značajno povezani s metaboličkim sindromom. Međutim, u multivarijatnoj analizi njihov broj je smanjen, što ukazuje na postojanje čimbenika posredne povezanosti, s najsnažnijim učinkom dobi i spola. Čimbenici koji su u mješovitom regresijskom modelu bili značajno povezani s metaboličkim sindromom prema ATP III definiciji uključivali su: dob, spol, HOMA indeks inzulinske rezistencije, tPA, mokraćnu kiselinu i kortizol. Korištenjem IDF definicije, metabolički sindrom također je bio povezan s dobi, spolom, HOMA indeksom i tPA, ali i s koncentracijom fibrinogena i inzulina na tašte, što potvrđuje važnost inzulinske rezistencije i proupalnog stanja u organizmu u patogenezi metaboličkog sindroma.

Smanjena osobna heterozigotnost genoma mogla bi biti jedno od objašnjenja visoke prevalencije metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa, što je u skladu s rezultatom o povećanju šanse za dijagnozu metaboličkog sindroma sa smanjenjem osobne heterozigotnosti genoma. Također, pronađena su dva genetska biljega koji su bili statistički značajno povezani s metaboličkim sindromom u logističkoj regresiji. Međutim, shvaćanje ove povezanosti i daljnja analiza učinka ovih biljega bit će mogući tek nakon potvrde ovih rezultata u drugim, neovisnim populacijama.

Heritabilnost metaboličkog sindroma u ovom istraživanju bila je vrlo visoka u odnosu na prijašnja istraživanja, a iznosila je 34% za ATP III definiciju i 43% za IDF definiciju. Ovaj rezultat upućuje na značajnu ulogu genetičkih čimbenika kao odrednica

varijabilnosti metaboličkog sindroma. Ipak, okolišni čimbenici objasnili su veći postotak varijance metaboličkog sindroma; 51% prema ATP III definiciji i 56% prema IDF definiciji. Ovi rezultati dovode do zaključka da je u populaciji otoka Visa okoliš važnija odrednica varijabilnosti metaboličkog sindroma od genetičkih čimbenika. Također, analiza čimbenika koji su povezani s metaboličkim sindromom ukazala je na značajan utjecaj zajedničkog okoliša (engl. *shared environment*), koji je određivao čak oko polovine ukupne okolišne sastavnice varijance metaboličkog sindroma. Ovaj nalaz govori o važnosti životnih navika i drugih okolišnih čimbenika koje dijele članovi obitelji, što je od ključne važnosti u planiranju mjera sprječavanja metaboličkog sindroma. Kako je metabolički sindrom rizični čimbenik za razvoj niza bolesti i povećane smrtnosti, u odrasloj populaciji otoka Visa, koja je imala vrlo visoku prevalenciju metaboličkog sindroma jasna je potreba za provedbom javno-zdravstvene intervencije s ciljem smanjenja opterećenja kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Prije svega, potrebno je razviti intervjenski model koji bi djelovao na povećanje interesa javnosti za metabolički sindrom i smanjivanje prevalencije rizičnih čimbenika koji do njega dovode, uz sveukupno djelovanje na poboljšanje i promociju zdravlja stanovnika otoka Visa. Ovako sveobuhvatan program trebao bi biti posebice prilagođen ženama i starijim osobama jer su one u ovom istraživanju imale najveću prevalenciju metaboličkog sindroma.

## **7. SAŽETAK**

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti populacijsko-genetičke i okolišne odrednice metaboličkog sindroma u odrasloj populaciji otoka Visa. U tu svrhu provedeno je terensko prikupljanje podataka tijekom 2003. i 2004. godine i u istraživanje je uključeno 1.024 ispitanika. Za svakog ispitanika proveden je niz fenotipskih mjerenja, prikupljeni su podaci o rodbinskim vezama i provedena je genotipizacija korištenjem mikrosatelitnih biljega i polimorfizama jednog nukleotida (SNP). Prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 48% prema ATP III definiciji (38% za muškarce, 56% za žene) i 58% prema IDF definiciji (46% za muškarce, 66% za žene). Dobno standardizirana prevalencija prema ATP III definiciji bila je 33% (26% za muškarce, 40% za žene), a prema IDF definiciji iznosila je 42% (33% za muškarce, 50% za žene). Ukupno je 86% ispitanika jednako klasificirano prema obje definicije. Nakon rezultata bivarijatnih analiza u kojima je pronađena statistički značajna povezanost metaboličkog sindroma s nizom čimbenika, u mješovitom regresijskom modelu zadržala se statistički značajna povezanost za dob, spol, HOMA indeks inzulinske rezistencije te koncentracije inzulina, tPA, mokraćne kiseline, fibrinogena i kortizola. Povećanje osobne heterozigotnosti genoma bila je obrnuto proporcionalno povezana sa šansom za dijagnozu metaboličkog sindroma. Heritabilnost metaboličkog sindroma bila je 34% za ATP III definiciju i 43% za IDF definiciju, ali su okolišni čimbenici objasnili veći postotak varijance metaboličkog sindroma; 51% prema ATP III definiciji i 56% prema IDF definiciji. U cjelogenomskoj analizi pronađena su četiri SNP biljega koji su bili statistički granično neznačajno povezani s metaboličkim sindromom, od kojih je u modelu logističke regresije statistički značajna povezanost potvrđena za dva biljega (rs3881953 koji je ujedno bio povezan s opsegom struka i rs10511595 koji je bio povezan sa serumskom koncentracijom glukoze). Rezultati ovog istraživanja na izoliranoj populaciji otoka Visa govore u prilog većoj važnosti okolišnih čimbenika kao odrednica metaboličkog sindroma u odnosu na genetičke čimbenike, uz istovremeno razmjerno visoke vrijednosti heritabilnosti. Zbog visoke prevalencije metaboličkog sindroma u populaciji otoka Visa, potrebno je osmisliti i provesti javno-zdravstvenu intervenciju s ciljem smanjivanja prevalencije metaboličkog sindroma koji je jedan od značajnijih kardiovaskularnih čimbenika rizika.

## **8. SUMMARY**

## **Population-genetics and environmental determinants of metabolic syndrome in the population of Island Vis**

The aim of this study was to investigate the genetic and environmental determinants of metabolic syndrome among the adult inhabitants of island Vis. A total of 1,024 respondents were recruited during 2003 and 2004. A number of phenotypic measurements were made for each respondent, supplemented with the genealogical information and genotypes (microsatellites and single nucleotide polymorphisms, SNP). The prevalence of metabolic syndrome was 48% using ATP III definition (38% for men and 56% for women), and 58% using IDF definition (46% for men and 66% for women). Age-standardised prevalence using ATP III was 33% (26% for men and 40% for women), while IDF definition yielded the age-standardised prevalence of 42% (33% for men and 50% for women). Definitions overlapped in 86% of all cases. While bivariate analysis revealed numerous associations, mixed model results yielded significant association of metabolic syndrome with age, gender, HOMA index, insulin, tPA, uric acid, fibrinogen and cortisol. Individual genome-wide heterozygosity was inversely associated with the metabolic syndrome odds. Metabolic syndrome heritability was 34% when ATP III definition was used, and 43% for IDF definition, but environmental contribution to the metabolic syndrome variance was higher; percent of explained variance was 51% for ATP III and 56% for IDF definition. Genome-wide analysis implied four SNPs, two of which were significantly associated with metabolic syndrome in the logistic regression model (rs3881953 was also associated with waist circumference, and rs10511595 was associated with serum glucose level). Overall results indicate higher environmental variance share, nevertheless with high heritability. High prevalence of metabolic syndrome in the adult population of island Vis requires public health intervention, aiming to reduce the prevalence of metabolic syndrome as one of the most important cardiovascular disease risk factors.

**Keywords:** metabolic syndrome, prevalence, heritability, genome-wide heterozygosity, environmental risk factors, genome-wide association study, Croatia



## **9. POPIS LITERATURE**

1. Crepaldi G, Maggi S. The metabolic syndrome: a historical context. *Diabetes Voice* 2006;51:8-10.
2. Sarafidisa PA, Nilssonb PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens* 2006;24:621-6.
3. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
4. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
5. McLaren DS. Is Insulin Resistance Becoming a Global Epidemic? *Nutrition* 1997;13.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
7. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173-94.
9. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
10. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. Second ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
11. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
13. Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001. (Accessed at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>.)
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
15. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295-300.
16. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1999;16:442-3.
17. 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-Journal of the American Medical Association* 2001;285:2486-97.

18. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:236-52.
19. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. (Accessed 03.11.2007., at [http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF\\_Backgrounder\\_1.pdf](http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Backgrounder_1.pdf).)
20. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
21. Gale EA. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *BMJ* 2008;336:640.
22. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
23. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2008;28:629-36.
24. Cheng D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:29.
25. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213–5.
26. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
27. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
28. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Journal of Pediatrics* 2008;152:165-70.
29. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents - Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2003;157:821-7.
30. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine* 2004;164:1066-76.
31. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 2004;27:2135-40.
32. Hu G, Lindstrom J, Jousilahti P, et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:832-6.
33. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004;173:363-9.
34. Assmann G, Guerra R, Fox G, et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: Comparison of the Criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *American Journal of Cardiology* 2007;99:541-8.

35. Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003;117:430-7.
36. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:685-91.
37. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:250-4.
38. Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:380-6.
39. Cameron AJ, Magliano D, Zimmet P, Welborn T, Shaw J. The Metabolic Syndrome in Australia: Prevalence using four definitions. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:471-8.
40. Lee CM, Huxley RR, Woodward M, et al. Comparisons of Metabolic Syndrome Definitions in Four Populations of the Asia-Pacific Region. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:37-46.
41. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International Journal of Epidemiology* 2006;35:93-9.
42. James WP, Nelson M, Ralph A, Leather S. Socioeconomic determinants of health: the contribution of nutrition to inequalities in health. *British Medical Journal* 1997;314:1545-49.
43. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series, No. 894. Geneva; 2000
44. Mohan V, Deepa M. The metabolic syndrome in developing countries. *Diabetes voice* 2006;51:15-7.
45. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Kim SW, Zimmet PZ. Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:143-9.
46. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398-405.
47. He Y, Jiang B, Wang J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1588-94.
48. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol* 2004;97:257-61.
49. Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care* 2003;26:1781-5.
50. Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, Giacaman R, Gordon NH, Jervell J. The metabolic syndrome in the West Bank population - An urban-rural comparison. *Diabetes Care* 2001;24:275-9.
51. Khader Y, Bateiha A, El-Khateeb M, Al-Shaikh A, Ajlouni K. High prevalence of the metabolic syndrome among Northern Jordanians. *J Diabetes Complications* 2007;21:214-9.

52. Vuletić S, Kern J, Ivankovic D, Polasek O, Brborovic O. Metabolički sindrom u populaciji Hrvatske – kardiovaskularna multirizičnost. *Acta Med Croatica* 2007;61:239-43.
53. Marković BB, Kern J, Milaković SB, et al. Metabolic syndrome in family medicine. *Acta Med Croatica* 2007;61:245-51.
54. Tucak-Zorić S, Curčić IB, Mihalj H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the interior of Croatia: the Baranja region. *Coll Antropol* 2008;32:659-65.
55. Kolcic I, Vorko-Jovic A, Salzer B, Smoljanovic M, Kern J, Vuletic S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat Med J* 2006;47:585-92.
56. Deka R, Narancic NS, Xip H, et al. Metabolic syndrome in an island population of the eastern Adriatic coast of Croatia. *Collegium Antropologicum* 2008;32:85-91.
57. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
58. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004;47:1245-56.
59. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1782-88.
60. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci* 2007;333:362-71.
61. Grundy SM. A changing paradigm for prevention of cardiovascular disease: emergence of the metabolic syndrome as a multiplex risk factor. *European Heart Journal Supplements* 2008;10:B16-B23.
62. Orho-Melander M. The metabolic syndrome: genetics, lifestyle and ethnicity. *Diabetes voice* 2006;51:21-4.
63. Ford ES, Li C. Physical activity or fitness and the metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:897-915.
64. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001;44:537-43.
65. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004;53:1503-11.
66. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Ann Epidemiol* 2007;17:19-26.
67. Raikonen K, Matthews KA, Kuller LH. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. *Diabetes Care* 2007;30:872-77.
68. Warensjö E, Risérus U, Vessby B. Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of the metabolic syndrome in men. *diabetologia* 2005;48:1999-2005.

69. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997;40:1341-49.
70. Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2008;10:246-50.
71. Weiss LA, Pan L, Abney M, et al. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nat Genet* 2006;38:218-22.
72. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.
73. McCarthy JJ. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007;17:153-61.
74. World Health Organization. *Reducing Risks, Promoting Healthy Life. The World Health Report*. Geneva: World Health Organization; 2002.
75. Lawrence VJ, Kopelman PG. Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol* 2004;22:296-302.
76. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, et al. International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA) - A study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116:1942-51.
77. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 2006;29:109-17.
78. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2003;289:187-93.
79. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005;366:662-64.
80. Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, et al. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes (Lond)* 2004;28:710-18.
81. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-74.
82. Adult overweight and obesity in the European Union (EU27) & Switzerland. International Association for the study of obesity. (Accessed 24.06.2008., at <http://www.ionf.org/database/index.asp>.)
83. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:200.
84. Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. *Public Health Nutr* 2006;9.
85. Kern J, Strnad M, Coric T, Vuletic S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *British Medical Journal* 2005;331:208-10.
86. Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1192-201.

87. Popkin BM. Using research on the obesity pandemic as a guide to a unified vision of nutrition. *Public Health Nutr* 2005;8:724-29.
88. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of chronic disease: obesity. In: Wright A, Hastie N, eds. *Genes and common diseases*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
89. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *International Journal of Epidemiology* 2006;35:83-92.
90. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter - best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose-tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology* 1994;73:460-8.
91. Pravdova E, Fickova F. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocrine Regulations* 2006;40:91-104.
92. Soodini GR, Hamdy O. Adiponectin and Leptin in Relation to Insulin Sensitivity Metabolic Syndrome and Related Disorders 2004;2:114-23.
93. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148:188-94.
94. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity *J Clin Invest* 1989;83:1168-73.
95. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:4459-66.
96. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwege E, et al. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: The D.E.S.I.R. Cohort. *International Journal of Epidemiology* 2006;35:190-96.
97. Case CC, Jones PH, Nelson K, Smith EO, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obesity & Metabolism* 2002;4:407-14.
98. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults - The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:788-93.
99. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-96.
100. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent association of hip circumference with metabolic profile in different ethnic groups. *Obes Res* 2004;12:1370-4.
101. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *British Medical Journal* 2005;330:1363-4.
102. Metabolic syndrome - driving the CVD epidemic. International Diabetes Federation. (Accessed 03.11.2007., at [www.idf.org](http://www.idf.org).)
103. Gower BA, Ard JD, Hunter GR, Fernandez J, Ovalle F. Elements of the metabolic syndrome: association with insulin sensitivity and effects of ethnicity. *Metab Syndr Relat Disord* 2007;5:77-86.

104. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care* 2007;30:318-24.
105. Notsu Y, Nabika T, Shibata H, Nagai A, Shiwaku K, Masuda J. HOMA-IR and related clinical parameters. *Rinsho Byori* 2007;55:737-42.
106. Samaras K, McElduff A, Twigg SM, et al. Insulin levels in insulin resistance: phantom of the metabolic opera? *Med J Aust* 2006;185:159-61.
107. 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;28:412-9.
108. Kanauchi M. A new index of insulin sensitivity obtained from the oral glucose tolerance test applicable to advanced type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1891-2.
109. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
110. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
111. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-200.
112. Kesteloot H. Differential evolution of mortality between Denmark and Scotland, period 1970 to 1999. A comparison with mortality data from the European Union. *Eur J Epidemiol* 2006;21:3-13.
113. World Health Organization, Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva 2003.
114. Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: A cross-sectional study within the Malmo diet and cancer cohort. *American Journal of Epidemiology* 2001;154:1150-9.
115. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K. Risk factors for the metabolic syndrome - The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care* 2004;27:2707-15.
116. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:273-9.
117. Ruidavets JB, Bongard V, Dallongeville J, et al. High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:810-17.
118. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-46.
119. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake? *American Journal of Medicine* 2002;113:25-9.



120. Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006;22:449-56.
121. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2004;292:1440-6.
122. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. The adoption of mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome. *Nutr J* 2003;2:1.
123. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults, the CARDIA study. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002;287:2081-9.
124. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:695-8.
125. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care* 2005;28:2926-32.
126. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228-30.
127. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1139-46.
128. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480-8.
129. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-6.
130. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome *Am J Clin Nutr* 2002;76:911-22.
131. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:423-29.
132. Choi JWJ, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research* 2008;59:109-16.
133. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine *JAMA* 1995;273:402-7.
134. Hu G, Lakka TA, Lakka HM, Tuomilehto J. Lifestyle management in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:270-86.
135. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005;98:3-30.

136. Ford ES, Kohl HW, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obesity Research* 2005;13:608-14.
137. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003;35:1279-86.
138. Chang PC, Li TC, Wu MT, et al. Association between television viewing and the risk of metabolic syndrome in a community-based population. *BMC Public Health* 2008;8:193.
139. Kovacic L, Gazdek D, Samardzic S. Croatian health survey: cigarette smoking. *Acta Med Croatica* 2007;61:281-5.
140. Holme I, Tonstad S, Sogaard AJ, Larsen PG, Haheim LL. Leisure time physical activity in middle age predicts the metabolic syndrome in old age: results of a 28-year follow-up of men in the Oslo study. *BMC Public Health* 2007;7:154.
141. Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005;112:862-9.
142. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128–30.
143. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CPJ, Friedman GD, Selby JV. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993;88:2190-7.
144. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:909-16.
145. Vernay M, Balkau B, Moreau JG, et al. Alcohol consumption and insulin resistance syndrome parameters: associations and evolutions in a longitudinal analysis of the French DESIR cohort. *Ann Epidemiol* 2004;14:209-14.
146. Rosell M, De Faire U, Hellénius ML. Low prevalence of the metabolic syndrome in wine drinkers - is it the alcohol beverage or the lifestyle? *Eur J Clin Nutr* 2003;57:227-34.
147. Galobardes SB, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Smith GD. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health* 2006;60:7-12.
148. Song YM. Commentary: Varying relation of socioeconomic status with obesity between countries at different stages of development. *Int J Epidemiol* 2006;35:112–3.
149. Galobardes SB, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Smith GD. Indicators of socioeconomic position (part 2). *J Epidemiol Community Health* 2006;60:95-101.
150. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Manios Y, Polychronopoulos E, Chrysohoou CA, Stefanadis C. Socio-economic status in relation to risk factors associated with cardiovascular disease, in healthy individuals from the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:68–74.
151. Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005;34:327-34.
152. Prescott E, Godtfredsen N, Osler M, Schnohr P, Barefoot J. Social gradient in the metabolic syndrome not explained by psychosocial and behavioural factors:

- evidence from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:405-12.
153. Muennig P, Sohler N, Mahato B. Socioeconomic status as an independent predictor of physiological biomarkers of cardiovascular disease: Evidence from NHANES. *Preventive Medicine* 2007;45:35–40.
  154. Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, et al. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care* 2005;28:409-15.
  155. Loucks EB, Magnusson KT, Cook S, Rehkopf DH, Ford ES, Berkman LF. Socioeconomic position and the metabolic syndrome in early, middle, and late life: Evidence from NHANES 1999-2002. *Annals of Epidemiology* 2007;17:782-90.
  156. Chen R, Tunstall-Pedoe H. Socioeconomic deprivation and waist circumference in men and women: The Scottish MONICA surveys 1989–1995. *Eur J Epidemiol* 2005;20:141–47.
  157. Lawlor DA, Harro M, Wedderkopp N, et al. Association of socioeconomic position with insulin resistance among children from Denmark, Estonia, and Portugal: cross sectional study. *British Medical Journal* 2005;331:183.
  158. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 2007;34:240-52.
  159. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW, Robertson RP. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine, and classical risk factors in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1113:256-75.
  160. Seematter G, Binnert C, Tappy L. Stress and metabolism *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2005;3:8-13.
  161. Pakalska-Korcala A, Zdrojewski T, Piwoński J, et al. Social support level in relation to metabolic syndrome - results of the SOPKARD study. *Kardiol Pol* 2008;66:500-5.
  162. Vogelzangs N, Beekman AT, Kritchevsky SB, et al. Psychosocial risk factors and the metabolic syndrome in elderly persons: findings from the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:563-9.
  163. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ* 2006;332:521-5.
  164. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry* 2007;62:1251-7.
  165. De Vogli R, Brunner E, Marmot M. Unfairness and the social gradient of metabolic syndrome in the Whitehall II Study *Journal of Psychosomatic Research* 2007;63:413-19.
  166. Sorrentino MJ. Implications of the metabolic syndrome: the new epidemic. *Am J Cardiol* 2005;96:3-7.
  167. Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:330-6.
  168. Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1452-6.

169. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among US youth. *Diabetes Care* 2005;28:878-81.
170. Ridker PM, Wilson PWF, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-25.
171. Ridker PM BJ, Cook NR, et al. . C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–7.
172. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-10.
173. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet* 2005;366:1954-9.
174. Welsh P, Woodward M, Rumley A, Lowe G. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. *Br J Haematol* 2008;141:852-61.
175. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002;3:85-101.
176. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Skoumas Y, Stefanadis C. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:660-8.
177. Onat A, Ozhan H, Erbilien E, et al. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2008;*U tisku*.
178. Kressel G, Trunz B, Bub A, et al. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis* 2008.
179. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD, Winther K. Plasminogen activator inhibitor-1, tissue-type plasminogen activator, and fibrinogen: Effect of dieting with or without exercise in overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:381-5.
180. Eliasson MC, Jansson JH, Lindahl B, Stegmayr B. High levels of tissue plasminogen activator (tPA) antigen precede the development of type 2 diabetes in a longitudinal population study. The Northern Sweden MONICA study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2 19.
181. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci* 2007;12:2957-66.
182. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2007;116:984-92.
183. Kraja AT, Province MA, Arnett D, et al. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab (Lond)* 2007;4:28.

184. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. Effects of metabolic risk factors on production of plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin by adipocytes. *Circ J* 2008;72:844–46.
185. Fraser A, May M, Lowe G, et al. Interleukin-6 and incident coronary heart disease: Results from the British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis* 2008;*U tisku*.
186. Wannamethee SG, Whincup PH, Rumley A, Lowe GD. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *J Thromb Haemost* 2007;5:1637-43.
187. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Peripheral factors in the metabolic syndrome: the pivotal role of adiponectin. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:185-95.
188. Yan E, Chen S, Hong K, et al. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:64-73.
189. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005;25:3–8.
190. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981;78:6858-62.
191. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004;1:10.
192. Short RA, Johnson RJ, Tuttle KR, Abate N. Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients. *Am J Nephrol* 2005;25:36–44.
193. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men - A prospective cohort study. *Archives of Internal Medicine* 2004;164:1546-51.
194. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindstrom J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29:709-11.
195. Gao X, Qi L, Qiao N, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension* 2007;50:306-12.
196. Coutinho TdA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2007;20:83-9
197. Maliavskaia SI, Lebedev A, Ternovskaia VA. Chronic asymptomatic hyperuricemia as a marker of atherogenic risk in children *Kardiologiya* 2007;47:62-6.
198. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *American Journal of Medicine* 2007;120:442-7.
199. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8:593-8.

200. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
201. Hartl DL, Clark AG. Principles of population genetics. Fourth ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates; 2007.
202. Ober C, Abney M, McPeck MS. The genetic dissection of complex traits in a founder population. *Am J Hum Genet* 2001;69:1068-79.
203. Dowse G, Zimmet P. The thrifty genotype in non-insulin-dependent diabetes. *BMJ* 1993;306:532-3.
204. Stein CM, Song Y, Elston RC, Jun G, Tiwari HK, Iyengar SK. Structural equation model-based genome scan for the metabolic syndrome. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S99.
205. Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;143:3-8.
206. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Int Med* 2001;250:105-20.
207. Arya R, Blangero J, Williams K, et al. Factors of insulin resistance syndrome related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 2002;51:841-47.
208. Goldin LR, Camp NJ, Keen KJ, et al. Analysis of metabolic syndrome phenotypes in Framingham Heart Study families from Genetic Analysis Workshop 13. *Genet Epidemiol* 2003:S78-89.
209. Ng MC, So WY, Lam VK, et al. Genome-wide scan for metabolic syndrome and related quantitative traits in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21-q25. *Diabetes* 2004;53:2676-83.
210. Cai G, Cole SA, Freeland-Graves JH, MacCluer JW, Blangero J, Comuzzie AG. Principal component for metabolic syndrome risk maps to chromosome 4p in Mexican Americans: the San Antonio Family Heart Study. *Hum Biol* 2004;76:651-65.
211. Hoffmann K, Mattheisen M, Dahm S, et al. A German genome-wide linkage scan for type 2 diabetes supports the existence of a metabolic syndrome locus on chromosome 1p36.13 and a type 2 diabetes locus on chromosome 16p12.2. *Diabetologia* 2007;50:1418-22.
212. Edwards KL, Hutter CM, Wan JY, Kim H, Monks SA. Genome-wide linkage scan for the metabolic syndrome: the GENNID study. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1596-601.
213. Tang W, Miller MB, Rich SS, et al. Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome. The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes* 2003;52:2840-7.
214. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:14478-83.
215. Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes* 2006;55:1985-94.

216. Kraja AT, Rao DC, Weder AB, et al. Two major QTLs and several others relate to factors of metabolic syndrome in the Family Blood Pressure Program. *Hypertension* 2005;46:751-8.
217. Pennisi E. Human genetic variation. *Science* 2007;318:1842-3.
218. Santos RL, Zillikens MC, Rivadeneira FR, et al. Heritability of fasting glucose levels in a young genetically isolated population. *Diabetologia* 2006;49:667-72.
219. Hopper JL. Heritability. In: Elston R, Olson J, Palmer L, eds. *Biostatistical genetics and genetic epidemiology* West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2003:371-2.
220. Gauvreau K. Variance. In: Elston R, Olson J, Palmer L, eds. *Biostatistical genetics and genetic epidemiology*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2003:777.
221. Heredity and Heritability. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2007. (Accessed 18.05.2008., at <http://plato.stanford.edu/archives/fall2007/entries/heredity>.)
222. Ewens WJ. Population genetics. In: Elston R, Olson J, Palmer L, eds. *Biostatistical genetics and genetic epidemiology* West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2003:633-40.
223. Abney M, McPeck MS, Ober C. Estimation of variance components of quantitative traits in inbred populations. *Am J Hum Genet* 2000;66:629-50.
224. Rao DC, Rice T. Path analysis. In: Elston R, Olson J, Palmer L, eds. *Biostatistical genetics and genetic epidemiology*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2003:611.
225. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:732-8.
226. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med* 2002;19:994-9.
227. McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangelo SL. A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:96.
228. Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005;48:2006-12.
229. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Willems van Dijk K, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: The Erasmus Rucphen Family (ERF) study. *J Med Genet* 2008;45:572-7.
230. Wu KD, Hsiao CF, Ho LT, et al. Clustering and heritability of insulin resistance in Chinese and Japanese hypertensive families: a Stanford-Asian Pacific Program in Hypertension and Insulin Resistance sibling study. *Hypertens Res* 2002;25:529-36.
231. Bittles AH. Endogamy, consanguinity and community genetics. *Journal of Genetics* 2002;81:91-8.
232. Bittles AH. Endogamy, consanguinity and community disease profiles. *Community Genetics* 2005;8:17-20.
233. Rudan I, Campbell H. Five reasons why inbreeding may have considerable effect on post-reproductive human health. *Collegium Antropologicum* 2004;28:943-50.

234. Pulanic D, Polasek O, Hayward C, Petrovecki M, Campbell H, Rudan I. Impact of heterosis and genome-wide heterozygosity on markers of hemostasis and inflammation in humans. *Haematologica-the Hematology Journal* 2007;92:430-.
235. Keller LF, Waller DM. Inbreeding effects in wild populations. *Trends in Ecology & Evolution* 2002;17:230-41.
236. Rudan I, Campbell H, Carothers AD, Hastie ND, Wright AF. Contribution of consanguinity to polygenic and multifactorial diseases. *Nature Genetics* 2006;38:1224-5.
237. Rudan I, Biloglav Z, Vorko-Jovic A, et al. Effects of inbreeding, endogamy, genetic admixture, and outbreeding on human health: A "1001 dalmatians" study. *Croatian Medical Journal* 2006;47:601-10.
238. Rudan I. Health effects of human population isolation and admixture. *Croatian Medical Journal* 2006;47:526-31.
239. Rudan I, Carothers AD, Polasek O, et al. Quantifying the increase in average human heterozygosity due to urbanisation. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1097-102.
240. Campbell H, Carothers AD, Rudan I, et al. Effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits. *Human Molecular Genetics* 2007;16:233-41.
241. Mingroni MA. The secular rise in IQ: Giving heterosis a closer look. *Intelligence* 2004;32:65-83.
242. Mingroni MA. Resolving the IQ paradox: heterosis as a cause of the Flynn effect and other trends. *Psychol Rev* 2007;114:806-29.
243. Whitlock MC. Selection, load and inbreeding depression in a large metapopulation. *Genetics* 2002;160:1191-202.
244. Carothers AD, Rudan I, Kolcic I, et al. Estimating human inbreeding coefficients: comparison of genealogical and marker heterozygosity approaches. *Ann Hum Genet* 2006;70:666-76.
245. Anand SS, Yi QL, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
246. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome - A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
247. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2002;156:1070-7.
248. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380-5.
249. Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen RA. Cardiovascular disease in US patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005;28:690-3.
250. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.



251. Zhao D, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year cardiovascular disease risk of metabolic syndrome without central obesity in middle-aged Chinese. *American Journal of Cardiology* 2007;100:835-9.
252. Liu J, Grundy SM, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *American Heart Journal* 2007;153:552-8.
253. Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M, et al. Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease: data from the EUROPA trial. *Heart* 2007;93:1406-11.
254. Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005;16:37-40.
255. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2007;25:1009-20.
256. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke. A 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008;39:1078-83.
257. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37:806-11.
258. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 2005;36:1366-71.
259. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007;120:340-5.
260. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;173:309-14.
261. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 2006;190:685-97.
262. Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49:2837-46.
263. Li CY, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of metabolic syndrome and insulin resistance with congestive heart failure: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007;61:67-73.
264. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2112-9.
265. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Annals of Internal Medicine* 2004;140:167-74.

266. Chen J, Gu DF, Chen CS, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:1100-6.
267. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:469-77.
268. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1543-6.
269. Ford ES, Li CY. Metabolic syndrome and health-related quality of life among US adults. *Annals of Epidemiology* 2008;18:165-71.
270. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors *J Appl Physiol* 2006;100:1657-65.
271. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
272. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
273. Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 2007;32:76-88.
274. Balkau B, Vierron E, Vernay M, et al. The impact of 3-year changes in lifestyle habits on metabolic syndrome parameters: the D.E.S.I.R study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:334-40.
275. Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care* 2005;28:895-901.
276. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Archives of Internal Medicine* 2004;164:1092-7.
277. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-100.
278. Davidson MH, Yannicelli HD. New concepts in dyslipidemia in the metabolic syndrome and diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:299-314.
279. Krentz AJ. Prevention of cardiovascular complications of the metabolic syndrome: focus on pharmacotherapy. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:328-41.
280. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship Between Insulin Resistance and an Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002;287:1420-6.
281. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol* 2005;42:9-16.
282. Vitart V, Biloglav Z, Hayward C, et al. 3000 years of solitude: extreme differentiation in the island isolates of Dalmatia, Croatia. *Eur J Hum Genet* 2006;14:478-87.

283. Pericic M, Lauc LB, Klaric IM, et al. High-resolution phylogenetic analysis of southeastern Europe traces major episodes of paternal gene flow among slavic populations. *Molecular Biology and Evolution* 2005;22:1964-75.
284. Rudan I. The land of 1000 islands. *Croatian Medical Journal* 2006;47:523-5.
285. Rudan P, Janicijevic B, Jovanovic V, et al. Holistic anthropological research of Hvar islanders, Croatia - From parish registries to DNA studies in 33 years. *Collegium Antropologicum* 2004;28:321-43.
286. Barac L, Pericic M, Klaric IM, et al. Y chromosomal heritage of Croatian population and its island isolates. *European Journal of Human Genetics* 2003;11:535-42.
287. Biloglav Z. Demografske odrednice genetske strukture stanovništva otoka Lastova, Mljeta, Raba, Suska i Visa. Disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2006.
288. Rudan I, Skaric-Juric T, Smolej-Narancic N, et al. Inbreeding and susceptibility to osteoporosis in Croatian island isolates. *Collegium Antropologicum* 2004;28:585-601.
289. Rudan I, Padovan M, Rudan D, et al. Inbreeding and nephrolithiasis in Croatian island isolates. *Collegium Antropologicum* 2002;26:11-21.
290. Rudan I, Campbell H, Rudan P. Genetic epidemiological studies of Eastern Adriatic island isolates, Croatia: Objectives and strategies. *Collegium Antropologicum* 1999;23:531-46.
291. Rudan I, Rudan D, Campbell H, et al. Inbreeding and risk of late onset complex disease. *Journal of Medical Genetics* 2003;40:925-32.
292. Rudan I, Smolej-Narancic N, Campbell H, et al. Inbreeding and the genetic complexity of human hypertension. *Genetics* 2003;163:1011-21.
293. Polasek O, Kolcic I, Smoljanovic A, et al. Demonstrating reduced environmental and genetic diversity in human isolates by analysis of blood lipid levels. *Croat Med J* 2006;47:649-55.
294. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2002.
295. The Wellcome Trust. Clinical Research Facility Guidelines. London: The Wellcome Trust; 2001.
296. Weiner JS, Lourie JA. *Practical Human Biology*. London: Academic Press; 1981.
297. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-35.
298. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 2006;29:637-42.
299. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 1962;27:645-58.
300. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1101-9.
301. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.

302. Bellia V, Pistelli F, Giannini D, et al. Questionnaires, spirometry and PEF monitoring in epidemiological studies on elderly respiratory patients. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:21-7.
303. Goldberg D. The detection of psychiatric illness by questionnaire. Maudsley Monograph No 21. Oxford: Oxford University Press; 1972.
304. Molina JD, Andrade-Rosa C, González-Parra S, Blasco-Fontecilla H, Real MA, Pintor C. The factor structure of the General Health Questionnaire (GHQ): a scaled version for general practice in Spain. *Eur Psychiatry* 2006;21:478-86.
305. Eysenck SBG, Eysenck HJ, Barrett P. A revised version of the psychoticism scale. *Personality and Individual Differences* 1985;6:21-9.
306. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999;22:818-22.
307. Mackenbach JP, Bos V, Andersen O, et al. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol* 2003;32:830-7.
308. Poncz M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S. Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood: Analysis of b-like globin genes. *Hemoglobin* 1982;6:27-36.
309. Infinium whole-genome genotyping: HumanHap300 genotyping BeadChip content. 2006. (Accessed at [http://snpcenter.grcf.jhmi.edu/downloads/HumanHap300\\_info.pdf](http://snpcenter.grcf.jhmi.edu/downloads/HumanHap300_info.pdf).)
310. SOLAR (Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines). (Accessed 01.11.2007., at <http://www.sfbr.org/solar>.)
311. Leutenegger AL, Prum B, Genin E, et al. Estimation of the inbreeding coefficient through use of genomic data. *American Journal of Human Genetics* 2003;73:516-23.
312. Leutenegger AL, Labalme A, Genin E, et al. Using genomic inbreeding coefficient estimates for homozygosity mapping of rare recessive traits: application to Taybi-Linder syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:62-6.
313. Leutenegger AL. Estimation of the inbreeding coefficient of an individual using his genomic data. In: 3rd International Meeting on Genetics of Complex Diseases and Isolated Populations. Turin, Italy; 2007.
314. Bellenguez C, Ober C, Bourgain C. Using 500k SNP map for linkage analysis in a large and highly inbred pedigree. In: European Mathematical Genetics Meeting; 2007; Heidelberg, Germany; 2007.
315. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: A toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-75.
316. PLINK. Whole genome association analysis toolset. (Accessed 01.11.2007., at <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/archive.shtml>.)
317. HaploView: analysis and visualisation of LD and haplotype maps. Version 4.0. (Accessed at <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>.)
318. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
319. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 2000;155:945-59.

320. Reference SNP cluster report: rs3881953. 2008. (Accessed 06.09.2008., at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=3881953](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=3881953).)
321. Reference SNP cluster report: rs10511595. 2008. (Accessed 06.09.2008., at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=10511595](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=10511595).)
322. Reference SNP cluster report: rs2064701. 2008. (Accessed 06.09.2008., at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2064701](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=2064701).)
323. Kolcic I, Biloglav Z, Zgaga L, et al. Prevalence of increased body weight and hypertension in the population of Croatian mainland and Adriatic islands - Are islanders really healthier? *Coll Antropol* 2009;33:*U tisku*.
324. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Laakso M. Gender differences in C-reactive protein, interleukin-1 receptor antagonist and adiponectin levels in the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:747-50.
325. Park YW, Zhu SK, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome - Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:427-36.
326. Salsberry PJ, Corwin E, Reagan PB. A complex web of risks for metabolic syndrome: race/ethnicity, economics, and gender. *Am J Prev Med* 2007;33:114-20.
327. Zaliūnas R, Slapikas R, Babarskiene R, et al. The prevalence of the metabolic syndrome components and their combinations in men and women with acute ischemic syndromes. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:521-8.
328. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med* 2007;4 Suppl B:162-77.
329. Elfhag K, Erlanson-Albertsson C. Sweet and fat taste preference in obesity have different associations with personality and eating behavior. *Physiol Behav* 2006;88:61-6.
330. Faith MS, Flint J, Fairburn CG, Goodwin GM, Allison DB. Gender differences in the relationship between personality dimensions and relative body weight. *Obes Res* 2001;9(10):647-50. :647-50.
331. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, et al. Personality and body mass index: a cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res* 2008;64:71-80.
332. Nagano M, Sasaki H, Kumagai S. Cardiorespiratory fitness and visceral fat impact the relationship between psychological fitness and metabolic syndrome in Japanese males with Type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;2:172-9.
333. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int J Epid* 2003;32:600-6.
334. Smoljanovic A, Vorko-Jovic A, Kolcic I, Bernat R, Stojanovic D, Polasek O. Micro-scale socioeconomic inequalities and health indicators in a small isolated community of Vis Island, Croatia. *Croat Med J* 2007;48:734-40.
335. Kolcic I, Polasek O, Rudan I. Gender differences in spousal household material status estimation. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:175-6.
336. Young TK, Chateau D, Zhang M. Factor analysis of ethnic variation in the multiple metabolic (insulin resistance) syndrome in three Canadian populations. *Am J Hum Biol* 2002;14:649-58.

337. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metab* 2005;2:2.
338. Rudan I, Biloglav Z, Carothers AD, Wright AF, Campbell H. Strategy for mapping quantitative trait loci (QTL) by using human metapopulations. *Croatian Medical Journal* 2006;47:532-42.
339. Coltman DW, Slate J. Microsatellite measures of inbreeding: A meta-analysis. *Evolution* 2003;57:971-83.
340. Falconer DS, Mackay TFC. *Quantitative genetics*. Harlow, England: Pearson, Prentice Hall; 1996.
341. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:187-91.
342. López-Suárez A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, et al. Does diagnosis of metabolic syndrome predict the likelihood of peripheral arterial disease as defined by a low ankle-brachial index? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;*U tisku*.
343. Jiggins CD. Reinforced butterfly speciation. *Heredity* 2006;96:107-8.

## **10. PRILOZI**

## 10.1. Upitnik koji je korišten u istraživanju

ANKETNI UPITNIK - KOMIŽA 2003.

### PRISTANAK NA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

**Izjavljujem da sam pročitao dostavljene informacije o provođenju ispitivanja i pregleda te pristajem sudjelovati u istraživanju.**

\_\_\_\_\_  
Potpis sudionika u istraživanju

\_\_\_\_\_  
Šifra



## I. PODACI O RODOSLOVLJU

**1. PREZIME:**

\_\_\_\_\_

**2. IME:**

\_\_\_\_\_

**3. DATUM ROĐENJA:**

\_\_\_\_\_

**4. OTAC:**

(4a) Ime i prezime oca:

\_\_\_\_\_

(4b) Godina rođenja oca:

\_\_\_\_\_

(4c) Mjesto rođenja oca:

\_\_\_\_\_

(4d) Ime i prezime djeda (očevog oca):

\_\_\_\_\_

(4e) Godina rođenja djeda (očevog oca):

\_\_\_\_\_

(4f) Mjesto rođenja djeda (očevog oca):

\_\_\_\_\_

(4g) Ime i djevojačko prezime bake (očeve majke):

\_\_\_\_\_

(4h) Godina rođenja bake (očeve majke):

\_\_\_\_\_

(4i) Mjesto rođenja bake (očeve majke):

\_\_\_\_\_

**5. MAJKA:**

(5a) Ime i djevojačko prezime majke:

\_\_\_\_\_

(5b) Godina rođenja majke:

\_\_\_\_\_

(5c) Mjesto rođenja majke:

\_\_\_\_\_

(5d) Ime i prezime djeda (majčinog oca):

\_\_\_\_\_

(5e) Godina rođenja djeda (majčinog oca):

\_\_\_\_\_

(5f) Mjesto rođenja djeda (majčinog oca):

\_\_\_\_\_

(5g) Ime i djevojačko prezime bake (majčine majke)

\_\_\_\_\_

(5h) Godina rođenja bake (majčine majke):

\_\_\_\_\_

(5i) Mjesto rođenja bake (majčine majke):

\_\_\_\_\_

**6. REDOSLIJED ROĐENJA (KOJE STE PO REDU DIJETE):** \_\_\_\_\_

**7. BROJ BRAĆE I SESTARA (NE UKLJUČUJUĆI ISPITANIKA):** \_\_\_\_\_

(7a) Živih \_\_\_\_\_

(7b) Umrlih \_\_\_\_\_

**8. BROJ DOSADAŠNJIH BRAKOVA:** \_\_\_\_\_

**9. IME I (DJEVOJAČKO) PREZIME BRAČNOG DRUGA, MJESTO ILI GODINA ROĐENJA  
(navesti i: neoženjen / oženjen / rastavljen / udovac):**

\_\_\_\_\_

**10. DOB PRI SKLAPANJU BRAKA:**

(10a) Ispitanika \_\_\_\_\_

(10b) Bračnog partnera \_\_\_\_\_

**11. BROJ DJECE:** \_\_\_\_\_

**12. IME I PREZIME DJECE, GODINA ROĐENJA, IME I PREZIME NJIHOVOG BRAČNOG  
DRUGA, GODINA I MJESTO ROĐENJA:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**13. IME I PREZIME BRAĆE I SESTARA ISPITANIKA, GODINA ROĐENJA, IME I PREZIME  
NJIHOVOG BRAČNOG DRUGA, GODINA I MJESTO ROĐENJA:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## II. ANTROPOMETRIJA, IMPEDANCIJA I KRVNI TLAK

<b>14. VISINA TIJELA</b>	_____ mm
<b>15. BIKONDILARNA ŠIRINA NADLAKTICE</b>	_____ mm
<b>16. OPSEG TRBUHA</b>	_____ mm
<b>17. OPSEG KUKOVA</b>	_____ mm
<b>18. OPSEG NADLAKTICE</b>	_____ mm
<b>19. KOŽNI NABOR</b>	
(19a) Biceps	_____ mm x 10 <sup>-1</sup>
(19b) Triceps	_____ mm x 10 <sup>-1</sup>
(19c) Subskapularni	_____ mm x 10 <sup>-1</sup>
(19d) Suprailijačni ma.	_____ mm x 10 <sup>-1</sup>
(19e) Trbuha	_____ mm x 10 <sup>-1</sup>
<b>20. TEŽINA TIJELA</b>	_____, ____ kg
<b>21. DOMINANTNA RUKA:</b>	
(1) Lijeva (2) Desna	_____
<b>22. IMPEDANCIJA:</b>	
(22a) Rezistencija (Rx)	_____ Ω
(22b) Reaktancija (Xc)	_____ Ω
<b>23. KRVNI TLAK U MIROVANJU:</b>	
<b>1. mjerenje</b>	
(23a) Sistolički	_____ mmHg
(23b) Dijastolički	_____ mmHg
<b>2. mjerenje</b>	
(23c) Sistolički	_____ mmHg
(23d) Dijastolički	_____ mmHg

### III. OPĆI ZDRAVSTVENI PODACI

24. Datum anketiranja: \_\_\_\_\_

25. Anketar: \_\_\_\_\_

26. Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

27. Spol ispitanika: \_\_\_\_\_

28. Mjesto rođenja: \_\_\_\_\_

29. Broj medicinskog kartona: \_\_\_\_\_

30. Liječnik: \_\_\_\_\_

31. Adresa ispitanika: \_\_\_\_\_

32. Zanimanje ispitanika: \_\_\_\_\_

Da li Vi osobno imate neku od ovih bolesti:

	(a) Da/Ne	(b)God. Dg.	(c) Uzima lijekove:
33. Povišen krvni tlak:	_____	_____	_____
34. Koronarnu bolest srca:	_____	_____	_____
35. Moždani udar:	_____	_____	_____
36. Shizofreniju:	_____	_____	_____
37. Maniju / depresiju:	_____	_____	_____
38. Zloćudni tumor:	_____	_____	_____
39. Šećernu bolest:	_____	_____	_____
40. Giht:	_____	_____	_____
41. Glaukom:	_____	_____	_____
42. Upalu zglobova:	_____	_____	_____
43. Bubrežnu bolest:	_____	_____	_____
44. Ulkusnu bolest (čir):	_____	_____	_____

**45. Ostale bolesti (na koje se tuži ispitanik):**

---

**46. Ostali lijekovi koje uzima (za dijabetes precizirati: dijeta / biljni / oralni / injekc. inzulin):**

---

**47. Jeste li ikada liječeni u bolnici i zbog čega? (navesti redoslijed i eventualne operacije):**

---

---

---

---

---

---

**48. Bilo kakva druga zapažanja anketara (npr. usporen, nekomunikativan, upadljiv, nagluh, nesuradljiv, tikovi, neobičan naglasak, i sl.): (MOGUĆE POPUNITI I NA KRAJU ANKETIRANJA)**

---

---

---

---

---

---

#### IV. ANKETNI UPITNIK WHO ZA ANGINU PECTORIS

**49. Da li ikada osjećate bol ili nelagodu u prsištu?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

(ako je odgovor "ne", prijeći na pitanje broj 56)

**50. Da li se ta bol ili nelagoda pojavljuje kada hodate uz brijeg ili žurite?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

(ako je odgovor "ne", prijeći na pitanje broj 56)

**51. Da li se bol pojavljuje i kada hodate normalnim ritmom na ravnoj površini?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**52. Što činite kada osjetite pojavu boli ili nelagode u prsištu?** \_\_\_\_\_

(1) Stanete na mjestu (2) Usporite hod (3) Nastavite hodati u istom ritmu

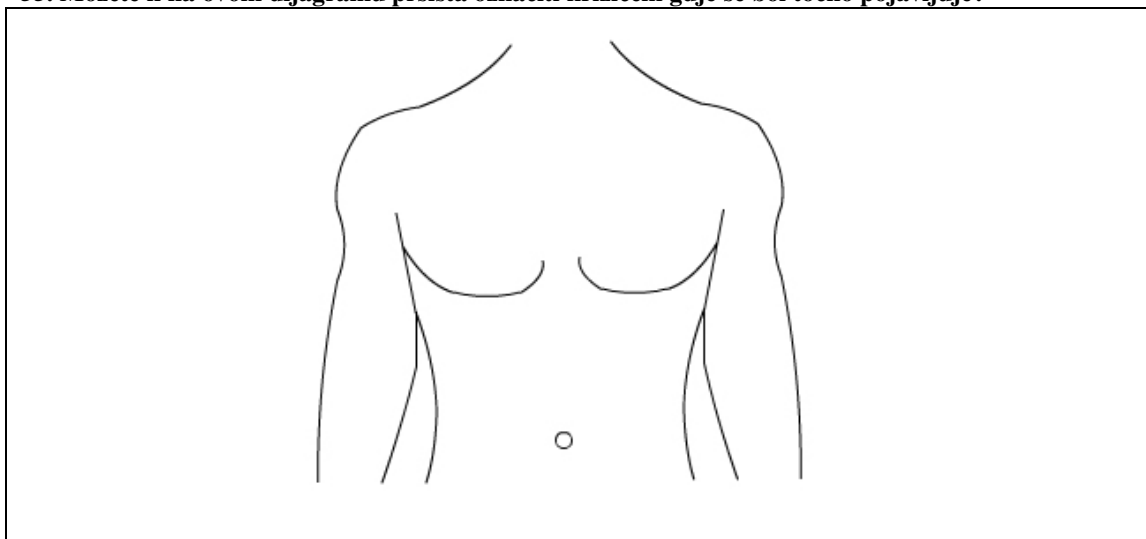
**53. Da li bol ili nelagoda produ kada stanete u mjestu ili sjednete?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**54. Ako da, nakon koliko vremena?** \_\_\_\_\_

(1) Više od 10 minuta (2) 10 minuta ili manje

**55. Možete li na ovom dijagramu prsišta označiti križićem gdje se bol točno pojavljuje?**



**56. Jeste li ikada imali izrazitu bol preko cijelog prednjeg dijela prsišta koja je trajala dulje od pola sata?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**57. Što je bio uzrok tome?**

\_\_\_\_\_

V. ANKETNI UPITNIK WHO ZA KLAUDIKACIJU

**58. Da li ikada tijekom hoda osjetite bol u jednoj ili obje noge?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

(ako je odgovor "ne", prijeći na pitanje broj 65)

**59. Da li ova bol ikada započinje dok stojite na mjestu ili sjedite?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**60. Da li ikada osjećate bol u listu (listovima) noge?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**61. Da li ikada osjećate bol dok hodate normalnim ritmom?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**62. Da li bol ikada prestane dok hodate?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**63. Što činite ako osjetite pojavu boli tijekom hoda?** \_\_\_\_\_

(1) Stanete na mjestu (2) Usporite hod (3) Nastavite hodati u istom ritmu

**64. Što se dogodi kada stanete u mjestu?** \_\_\_\_\_

(1) obično potraje dulje od 10 minuta (2) obično prođe za deset minuta ili manje

**65. Jeste li ikada imali operaciju na arterijama ili žvcima vaših nogu, uz iznimku varikoziteta (proširenih vena)?** \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

**66. Ako jeste, koji je bio razlog:** \_\_\_\_\_

**67. Jeste li ikada imali operaciju kojom vam je odstranjen:**

(67a) Nožni prst (ili više njih) \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

(67b) Dio noge ispod koljena \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

(67c) Dio noge iznad koljena \_\_\_\_\_

(1) Da (2) Ne

VI. ANKETNI UPITNIK EU O RESPIRATORNOM ZDRAVLJU

- 68. Jeste li tijekom proteklih 12 mjeseci ikada imali "teško disanje" ili zviždanje u prsnoj koži?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne  
*(ako je odgovor "ne", prijeći na pitanje broj 71)*
- 69. Jeste li ostajali bez daha kada biste čuli zviždanje?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 70. Jeste li imali "teško disanje" ili zviždanje i dok niste imali prehladu, ili drugu upalu dišnih puteva?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 71. Jeste li se tijekom proteklih 12 mjeseci ikada probudili s osjećajem da su vam dišni putevi "suženi"?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 72. Jeste li se tijekom proteklih 12 mjeseci ikada probudili zbog osjećaja da ste ostali bez daha?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 73. Jeste li se tijekom proteklih 12 mjeseci ikada probudili zbog napadaja kašlja?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 74. Jeste li tijekom proteklih 12 mjeseci doživjeli napadaj astme?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 75. Da li trenutno uzimate bilo kakav lijek protiv astme (uključujući inhalatore, aerosole ili tablete)?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 76. Imate li bilo kakve alergije gornjih dišnih puteva ili peludnu groznicu?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 77. Da li kašljete 3 mjeseca u godini?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 78. Da li iskašljavate 3 mjeseca u godini?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 79. Da li kašljete i/ili iskašljavate više od 2 godine?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 80. Da li ste preboljeli neku bolest pluća ili upalu porednice?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne



VII. ANKETNI UPITNIK WHO O ŠEĆERNOJ BOLESTI I DRUGIM KNB

- 81. Da li pušite duhan?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne (3) Bivši pušač
- 82. Ako pušite, da li su to:** \_\_\_\_\_  
(1) Cigarete (2) Lula (3) Cigare
- 83. Koliko ih popušite dnevno?** \_\_\_\_\_
- 84. Tijekom koliko godina?** \_\_\_\_\_
- 85. Ako trenutno niste pušač, jeste li ikada pušili?** \_\_\_\_\_  
(1) Da (2) Ne
- 86. Ako ste bivši pušač:**
- (86a) koliko ste godina bili pušač? \_\_\_\_\_
- (86b) koliko ste pušili dnevno? \_\_\_\_\_
- (86c) prije koliko godina ste prestali pušiti? \_\_\_\_\_
- 87. Koliko tjedno jedinica alkohola konzumirate? (odgovoriti se može i opisno)**
- 
- 88. Tjelesna aktivnost tijekom svakodnevnog rada:** \_\_\_\_\_  
(1) sjedeća (2) laka (3) umjerena (4) teška
- 89. Tjelesna aktivnost tijekom preostalog dijela dana:** \_\_\_\_\_  
(1) sjedeća (2) laka (3) umjerena (4) teška
- 90. Upitnik za žene:**
- (90a) Dob menarhe: \_\_\_\_\_
- (90b) Imate li još uvijek redovite menstruacije? \_\_\_\_\_
- (90c) Ako nemate, u kojoj su dobi prestale? \_\_\_\_\_
- (90d) Koliko ste djece rodili? \_\_\_\_\_
- (90e) Jeste li imali mrtvorodenčad i koliko puta? \_\_\_\_\_
- (90f) Koliko ste imali spontanih pobačaja? \_\_\_\_\_
- (90g) Koliko ste imali kirurški učinjenih pobačaja? \_\_\_\_\_

## VIII. POKAZATELJI SOCIO-EKONOMSKOG STATUSA

**91. Koliko imate završenih razreda škole?** \_\_\_\_\_

**92. Kakav je Vaš radni status?** \_\_\_\_\_

- (1) zaposlen
- (2) samostalno zaposlen
- (3) nezaposlen
- (4) umirovljenik
- (5) domaćica
- (6) student
- (7) uzdržavana osoba
- (8) drugo, molimo Vas, navedite поближе \_\_\_\_\_

**93. Kako biste procijenili svoje materijalno stanje, odnosno materijalno stanje Vaše obitelji?** \_\_\_\_\_

- (1) Mnogo je lošije od drugih (prosjeaka)
- (2) Nešto je lošije od drugih
- (3) Isto je kao kod drugih
- (4) Nešto je bolje od drugih
- (5) Mnogo je bolje od drugih

**94. Koliki je broj soba u stanu/kući gdje živite (uključujući i dnevni boravak)?** \_\_\_\_\_

**95. Da li u stanu ili kući gdje živite imate (navedite sve što imate)?** **Skor:** \_\_\_\_\_

vodovod	1	dva TV	1
WC s ispiranjem	1	stroj za pranje suda	1
kupaonicu	1	kompjuter	1
centralno ili plinsko grijanje	1	biblioteku (više od 100 knjiga)	1
drvene podove	1	umjetničke slike/predmete	1
telefon	1	automobil	1
videorekorder	1	vikendicu/drugi stan	1
škrinja za zamrzavanje	1	brod	1

**IX. ANKETNI UPITNIK O PREHRAMBENIM NAVIKAMA**

**96. Hranite li se:** \_\_\_\_\_

(1) isključivo u vlastitom domu (2) u restoranima društvene prehrane (3) kombinirano

**97. Koliko najčešće obroka dnevno jedete:** \_\_\_\_\_

(1) jedan (2) dva (3) tri (4) četiri (5) pet i više

**98. Da li redovito doručkujete?** \_\_\_\_\_

(1) da (2) ne

**99. Ako preskačete obroke, navedite koje:**

	(1) uvijek	(2) ponekad	(3) nikada
(99a) zajuttrak	_____	_____	_____
(99b) doručak	_____	_____	_____
(99c) ručak	_____	_____	_____
(99d) užina	_____	_____	_____
(99e) večera	_____	_____	_____

**100. Koje vrste masnoće pri pripremanju obroka najčešće koristite?**

	(1) uvijek	(2) ponekad	(3) nikada
(100a) biljna ulja (suncokretovo, bučino i sl.)	_____	_____	_____
(100b) maslinovo ulje	_____	_____	_____
(100c) maslac	_____	_____	_____
(100d) svinjsku mast ili drugu životinjsku masnoću	_____	_____	_____
(100e) uopće ne upotrebljavam masnoće	_____	_____	_____

**101. Kod pripremanja obroka, povrće najčešće:** \_\_\_\_\_

(1) kuhate (2) pirjate (dinstano) (3) pržite (4) pečete

**102. Uzimate li svaki dan svježe pripremljene obroke?** \_\_\_\_\_

(1) da (2) ne

**103. Koliko često upotrebljavate smrznuto povrće za pripremu obroka?** \_\_\_\_\_

(1) svakodnevno (2) ponekad (3) nikada

**104. Koliko često pripremate smrznuto meso za pripremu obroka?** \_\_\_\_\_

(1) svakodnevno (2) ponekad (3) nikada

**105. Kako često konzumirate "fast food"?** \_\_\_\_\_

(1) svakodnevno (2) 2-3 puta tjedno (3) 1 puta tjedno (4) rijetko

**106. Koliko dnevno pijete tekućine (pitku vodu, mineralnu i gaziranu vodu, čaj, kava, juha i sl.)?**

(1) manje od 1 litre (2) između 1 i 2 litre (3) više od 2 litre

\_\_\_\_\_

**107. Koliko šećera dnevno uzimate (za kavu, bijelu kavu, čaj, pri pripremi sokova)?**

(1) jednu žličicu (2) jednu žlicu (3) više od 1 žlice

\_\_\_\_\_

**108. Jeste li na dijeti?**

(1) ne (2) stalno (3) trenutno (4) ponekad

\_\_\_\_\_

**109. Ako ste na dijeti, navedite razlog:**

(1) zdravstveni (2) osobni

\_\_\_\_\_

**110. Ako ste na dijeti, navedite kojoj:**

(1) za mršavljenje (2) radi dijabetesa (3) radi srca ili tlaka (4) radi problema s jetrom  
(5) radi gastritisa ili čira (6) bubrežni problemi (7) zbog drugih zdravstvenih problema

\_\_\_\_\_

**111. Jeste li vegetarijanac:**

(1) da (2) ne

\_\_\_\_\_

**112. Uzimate li dodatno vitamine?**

(1) svakodnevno (2) ponekad (3) nikada

\_\_\_\_\_

**113. Ako uzimate dodatno vitamine, navedite koje:**

(1) DA (2) NE

(113a) A	_____	_____
(113b) B-kompleks	_____	_____
(113c) C	_____	_____
(113d) D	_____	_____
(113e) E	_____	_____
(113f) Multivitamini	_____	_____

**114. Uzimate li dodatno minerale?**

(1) svaki dan (2) ponekad (3) nikada

(114a) zajutak	_____	_____	_____
(114b) doručak	_____	_____	_____
(114c) ručak	_____	_____	_____
(114d) užina	_____	_____	_____
(114e) večera	_____	_____	_____

**115. Ako uzimate dodatno minerale, navedite koje:**

(1) DA (2) NE

(115a) kalcij	_____	_____
(115b) magnezij	_____	_____
(115c) željezo	_____	_____
(115d) ostalo	_____	_____

**116. Ako ste zaposleni, kako odlazite na posao?** \_\_\_\_\_  
 (a) pješke (b) biciklom/motorom (c) javnim prijevozom (d) automobilom

**117. Bavite li se sportom (vježbanjem)?** \_\_\_\_\_  
 (a) ne (b) rekreativno (c) aktivno

**118. Ako vježbate, koliko često?** \_\_\_\_\_  
 (a) svakodnevno (b) 2-3 puta tjedno (c) jednom tjedno (d) ponekad

**119. Koliko sati dnevno vježbate?** \_\_\_\_\_  
 (a) manje od 1 sata (b) 1-2 sata (c) više od 2 sata

**120-143. Upitnik o učestalosti konzumiranja pojedinih vrsta prehrambenih namirnica ("food frequency questionnaire"):**

NAMIRNICE	(1) Svaki dan	(2) 2-3 x tjedno	(3) 1 x tjedno	(4) Rijetko	(5) Nikada
<b>MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI</b>					
120. Mlijeko					
121. Jogurt, AB kultura, kefir					
122. Vrhnje					
123. Sir - svježi					
124. Sir - topljeni					
125. Sir - tvrdi					
<b>MESO I MESNE PRERADEVINE</b>					
126. Svinjetina					
127. Govedina					
128. Teletina					
129. Janjetina					
<b>ORGANI I IZNUTRICE</b>					
130. Jetra, mozak, pluća itd.					
<b>MESNE PRERADEVINE</b>					
131. Slanina, čvarci					
132. Hrenovke, kobasice					
133. Salame					
134. Mesne konzerve (pašteta, ragu)					
<b>DIVLJAČ</b>					
135. Zec, vepar, srnetina itd.					
<b>PERAD</b>					
136. Piletina					
137. Patka, puretina					
<b>RIBE I RIBLJE PRERADEVINE</b>					
138. Bijela riba					
139. Plava riba					
140. "Plodovi mora" (školjke, rakovi i sl.)					
141. Lignje, hobotnica					
142. Sušena riba, slane srdele					
143. Riblje prerađevine					

**144-175. Upitnik o učestalosti konzumiranja pojedinih vrsta prehrambenih namirnica ("food frequency questionnaire"):**

<b>JAJA</b>					
144. Jaja					
<b>POVRĆE</b>					
145. Lisnato (salata, kelj, špinat, blitva)					
146. Korjenasto (mrkva, cikla, mladi luk)					
147. Cvjetasto (brokula, cvjetača)					
148. Plodasto (patlidžan, rajčica)					
149. Leguminoze (grah, grašak, soja, bob)					
150. Konzervirano i ukiseljeno povrće					
151. Krumpir					
152. Gljive					
<b>VOĆE I PROIZVODI</b>					
153. Svježe voće					
154. Orasi i orašasti proizvodi					
155. Voćni kompoti					
156. Sušeno voće					
<b>ŽITARICE I ŽITNI PROIZVODI</b>					
157. Bijeli kruh i peciva					
158. Integralni kruh i peciva					
159. Muesli i sl.					
160. Tjestenina i riža					
161. Kolači					
<b>KONDITORSKI PROIZVODI</b>					
162. Čokolada					
163. Keksi					
164. Bomboni					
165. Džem, marmelada, žele, puding					
<b>INDUSTRIJSKI PROIZVODI</b>					
166. Industrijske (koncentrirane) juhe					
<b>PIĆA I NAPICI</b>					
167. Sokovi od povrća					
168. Voćni sokovi i sirupi					
169. Cedevita					
170. Osvježavajuća bezalkoholna pića					
171. Pivo					
172. Vino					
173. Žestoka alkoholna pića					
174. Kava					
175. Čaj					

**X. UPITNIK O OPĆEM ZDRAVSTVENOM STANJU – “GHQ-30”**

- 176. Jeste li u posljednje vrijeme bili u stanju koncentrirati se na ono što radite?** \_\_\_\_\_
- (1) Bolje nego inače (2) Isto kao inače (3) Manje nego inače (4) Znatno manje nego inače
- 177. Jeste li u posljednje vrijeme imali problema sa spavanjem zbog briga?** \_\_\_\_\_
- (1) Uopće ne (2) Ne više nego inače (3) Nešto više nego inače (4) Znatno više nego inače
- 178. Jeste li u posljednje vrijeme imali nemirne noći, tijekom kojih ste se često budili?** \_\_\_\_\_
- (1) Uopće ne (2) Ne više nego inače (3) Nešto više nego inače (4) Znatno više nego inače
- 179. Jeste li u posljednje vrijeme uspijevali održati se zaposlenim i punim posla?** \_\_\_\_\_
- (1) Više nego inače (2) Isto kao inače (3) Nešto manje nego inače (4) Znatno manje nego inače
- 180. Jeste li u posljednje vrijeme izlazili iz kuće jednako često kao inače?** \_\_\_\_\_
- (1) Više nego inače (2) Isto kao inače (3) Nešto manje nego inače (4) Znatno manje nego inače
- 181. Je li vam u posljednje vrijeme išlo jednako kao i većini drugih ljudi u vašoj situaciji?** \_\_\_\_\_
- (1) Bolje nego većini njih (2) Otprilike isto kao i drugima (3) Nešto lošije (4) Znatno lošije
- 182. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali da sve u svemu dobro činite to što činite?** \_\_\_\_\_
- (1) Više nego inače (2) Otprilike isto kao inače (3) Nešto lošije nego inače (4) Znatno lošije
- 183. Jeste li bili zadovoljni načinom na koji ste izvršavali svoje zadatke?** \_\_\_\_\_
- (1) Više zadovoljan (2) Otprilike isto kao inače (3) Manje zadovoljan no inače (4) Znatno manje
- 184. Jeste li u posljednje vrijeme bili u mogućnosti osjećati toplinu i naklonost za ljude oko sebe?** \_\_\_\_\_
- (a) Bolje nego inače (b) Otprilike isto kao inače (c) Lošije nego inače (d) Znatno lošije no inače
- 185. Je li vam u posljednje vrijeme bilo lako slagati se s drugim ljudima?** \_\_\_\_\_
- (a) Lakše nego inače (b) Otprilike isto kao inače (c) Teže nego inače (d) Znatno teže nego inače
- 186. Jeste li proveli mnogo vremena u neobaveznom razgovoru s drugim ljudima?** \_\_\_\_\_
- (a) Više nego inače (b) Otprilike isto kao inače (c) Manje vremena nego inače (d) Mnogo manje

- 187. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali da imate korisnu ulogu stvarima koje se zbivaju?** \_\_\_
- (a) Više nego inače (b) Isto kao inače (c) Manje korisnu nego inače (d) Mnogo manje korisnu
- 188. Jeste li se osjećali sposobnim donositi odluke u vezi stvari koje se zbivaju?** \_\_\_
- (a) Više nego inače (b) Isto kao inače (c) Lošije nego inače (d) Mnogo lošije sposoban
- 189. Jeste li se u posljednje vrijeme stalno osjećali ograničeno?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 190. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali kako ne možete prevladati vaše poteškoće?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 191. Je li vam se u posljednje vrijeme činilo da je život naporna borba čitavo vrijeme?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 192. Jeste li u posljednje vrijeme bili sposobni uživati u vašim normalnim svakodnevnim aktivnostima?** \_\_\_
- (a) Više nego inače (b) Isto kao inače (c) Manje nego inače (d) Znatno manje nego inače
- 193. Jeste li u posljednje vrijeme primali događaje teška srca?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 194. Jeste li u posljednje vrijeme postajali uplašeni ili panični bez valjanog razloga?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 195. Jeste li u posljednje vrijeme bili sposobni suočiti se sa svojim problemima?** \_\_\_
- (a) Više nego inače (b) Isto kao inače (c) Manje sposoban no inače (d) Znatno manje sposoban
- 196. Da li vam se u posljednje vrijeme čini da vas sve opterećuje?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 197. Jeste li se u posljednje vrijeme osjećali nesretno i depresivno?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 198. Jeste li u posljednje vrijeme gubili samopouzdanje?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače
- 199. Jeste li u posljednje vrijeme razmišljali o sebi kao o bezvrijednoj osobi?** \_\_\_
- (a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače



**200. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali da je život potpuno beznadan?** \_\_\_\_\_

(a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače

**201. Jeste li u posljednje vrijeme bili puni nade za vašu budućnost?** \_\_\_\_\_

(a) Više nego inače (b) Otprilike isto kao inače (c) Manje nego inače (d) Znatno manje no inače

**202. Jeste li u posljednje vrijeme bili razmjerno sretni, sve u svemu?** \_\_\_\_\_

(a) Više nego inače (b) Otprilike isto kao inače (c) Manje nego inače (d) Znatno manje no inače

**203. Jeste li se u posljednje vrijeme osjećali nervozni i napeti čitavo vrijeme?** \_\_\_\_\_

(a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače

**204. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali da život nije vrijedan življenja?** \_\_\_\_\_

(a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače

**205. Jeste li u posljednje vrijeme osjećali povremeno da ne možete ništa učiniti jer vam živci nisu u redu?** \_\_\_\_\_

(a) Uopće ne (b) Ne više nego inače (c) Nešto više nego inače (d) Znatno više nego inače

**XI. "ANKLE BLOOD PRESSURE INDEX" (ABPI)**

	Lijevo	Desno	
Tibialis Posterior			<b>NAJNIŽI</b>
Dorsalis Pedis			
Brachialis			<b>VIŠI</b>

Ruka → |

→

*Zaokružite najniži tlak na nogama i viši na rukama*

ABPI= .

**Krvni tlak: sistolički**

**dijastolički**

ABPI ≤ 0.95    DA

NE

**XII. IZVRŠENOST PREGLEDA:**

- 1. ANKETA: \_\_\_\_\_
- 2. EPQ-R: \_\_\_\_\_
- 3. ANTROPOMETRIJA: \_\_\_\_\_
- 4. IMPEDANCIJA: \_\_\_\_\_
- 5. KRVNI TLAK: \_\_\_\_\_
- 6. ABPI: \_\_\_\_\_
- 7. SPIROMETRIJA: \_\_\_\_\_
- 8. VAĐENJE KRVI: \_\_\_\_\_

## 10.2. Popis korištenih STR biljega

<b>Kromosom 1</b>	D1S425	D2S2188	D3S1603	D4S2964
D1S468	D1S227	D2S364	D3S1271	D4S1534
D1S2660	D1S213	D2S118	D3S3574	D4S414
D1S214	D1S2833	D2S117	D3S2496	D4S2986
D1S450	D1S2709	D2S2358	D3S1278	D4S1572
D1S2667	D1S2800	D2S325	D3S1558	D4S406
D1S434	D1S2850	D2S2321	D3S1267	D4S402
D1S507	D1S2670	D2S2361	D3S3606	D4S1615
D1S2697	D1S2785	D2S2382	D3S1292	D4S1575
D1S2644	D1S304	D2S163	D3S3637	D4S1579
D1S199	D1S2842	D2S126	D3S1309	D4S424
D1S2864	D1S423	D2S133	D3S1569	D4S1586
D1S234	D1S2836	D2S2354	D3S1593	D4S2962
D1S233		D2S362	D3S1555	D4S413
D1S255		D2S396	D3S1279	D4S3046
D1S2892	<b>Kromosom 2</b>	D2S2344	D3S3668	D4S2952
D1S2713	D2S323	D2S206	D3S1614	D4S1597
D1S2797	D2S319	D2S2202	D3S3725	D4S1595
D1S2890	D2S2166	D2S338	D3S1565	D4S1539
D1S2873	D2S2211	D2S2285	D3S3715	D4S415
D1S2737	D2S162	D2S125	D3S3609	D4S2920
D1S2846	D2S168	D2S140	D3S3592	D4S1535
D1S230	D2S149		D3S1262	D4S2924
D1S198	D2S305		D3S3686	D4S3051
D1S2841	D2S2150	<b>Kromosom 3</b>	D3S1580	D4S426
D1S500	D2S165	D3S1270	D3S1601	D4S2930
D1S207	D2S352	D3S1297	D3S2748	
D1S2766	D2S367	D3S3630	D3S1265	
D1S435	D2S2163	D3S3706	D3S1311	<b>Kromosom 5</b>
D1S2868	D2S2259	D3S1304		D5S1981
D1S2793	D2S391	D3S3728		D5S417
D1S206	D2S337	D3S1597	<b>Kromosom 4</b>	D5S2088
D1S495	D2S2368	D3S1263	D4S2936	D5S406
D1S2726	D2S303	D3S2338	D4S412	D5S416
D1S252	D2S2110	D3S3659	D4S3023	D5S2031
D1S498	D2S286	D3S1266	D4S2935	D5S419
D1S2635	D2S2333	D3S1609	D4S403	D5S1993
D1S484	D2S388	D3S3567	D4S419	D5S674
D1S2878	D2S2216	D3S1277	D4S2994	D5S426
D1S196	D2S2264	D3S3521	D4S3022	D5S2021
D1S452	D2S293	D3S3685	D4S391	D5S418
D1S218	D2S160	D3S1581	D4S2912	D5S1969
D1S2818	D2S347	D3S1289	D4S1587	D5S407
D1S238	D2S2271	D3S1300	D4S405	D5S427
D1S2877	D2S112	D3S1600	D4S2971	D5S647
D1S412	D2S151	D3S1285	D4S428	D5S424
D1S413	D2S2241	D3S3697	D4S1592	D5S672
D1S249	D2S142	D3S1566	D4S398	D5S641
D1S2692	D2S306	D3S3681	D4S3004	D5S428
D1S245	D2S2330	D3S1276	D4S392	D5S618
	D2S335	D3S3634	D4S3042	D5S644

D5S495	D6S292	D7S2423	D9S259	D10S210
D5S433	D6S1569		D9S169	D10S537
D5S2084	D6S308		D9S161	D10S580
D5S2027	D6S1654	<b>Kromosom 8</b>	D9S1853	D10S1730
D5S2055	D6S441	D8S264	D9S1817	D10S1686
D5S471	D6S1577	D8S277	D9S1874	D10S1765
D5S2115	D6S1581	D8S503	D9S273	D10S185
D5S2011	D6S305	D8S520	D9S175	D10S1709
D5S436	D6S1599	D8S550	D9S1834	D10S192
D5S2090	D6S1719	D8S552	D9S1674	D10S597
D5S410	D6S264	D8S1827	D9S1843	D10S1693
D5S2049	D6S1697	D8S549	D9S167	D10S587
D5S422	D6S281	D8S258	D9S1812	D10S1656
D5S2040	D6S446	D8S1734	D9S283	D10S575
D5S2050		D8S1771	D9S1796	D10S217
D5S400		D8S1820	D9S1781	D10S1655
D5S1960	<b>Kromosom 7</b>	D8S1769	D9S287	D10S1651
D5S2073	D7S531	D8S505	D9S1690	D10S212
D5S408	D7S517	D8S532	D9S271	
	D7S641	D8S285	D9S1677	
	D7S2464	D8S260	D9S289	<b>Kromosom 11</b>
<b>Kromosom 6</b>	D7S513	D8S543	D9S1776	D11S4046
D6S1617	D7S664	D8S1705	D9S1682	D11S4146
D6S1574	D7S2557	D8S275	D9S290	D11S1760
D6S309	D7S493	D8S270	D9S164	D11S1338
D6S470	D7S516	D8S1778	D9S1818	D11S4149
D6S1721	D7S2496	D8S1762	D9S1826	D11S4116
D6S259	D7S2252	D8S1784	D9S158	D11S902
D6S289	D7S484	D8S1779	D9S1838	D11S4190
D6S422	D7S510	D8S514		D11S915
D6S1660	D7S691	D8S1799		D11S904
D6S276	D7S2427	D8S1720	<b>Kromosom 10</b>	D11S914
D6S291	D7S519	D8S284	D10S249	D11S935
D6S1610	D7S506	D8S256	D10S1745	D11S4102
D6S1575	D7S502	D8S272	D10S591	D11S905
D6S1549	D7S2476	D8S1837	D10S189	D11S4191
D6S282	D7S1870	D8S1743	D10S1649	D11S987
D6S1650	D7S669	D8S1836	D10S547	D11S4162
D6S452	D7S630		D10S570	D11S1314
D6S272	D7S657		D10S191	D11S4207
D6S1573	D7S515	<b>Kromosom 9</b>	D10S1653	D11S937
D6S257	D7S2459	D9S1858	D10S548	D11S901
D6S460	D7S530	D9S1779	D10S197	D11S4147
D6S1609	D7S640	D9S288	D10S213	D11S4175
D6S462	D7S684	D9S1810	D10S208	D11S917
D6S300	D7S2513	D9S286	D10S1780	D11S898
D6S1671	D7S661	D9S168	D10S578	D11S4090
D6S287	D7S636	D9S269	D10S196	D11S908
D6S262	D7S483	D9S285	D10S1790	D11S4127
D6S1656	D7S798	D9S157	D10S1652	D11S925
D6S270	D7S2465	D9S171	D10S581	D11S4094

D11S4151	D13S289	<b>Kromosom 15</b>	D16S3066	D18S1102
D11S912	D13S171	D15S128	D16S515	D18S468
D11S4126	D13S219	D15S986	D16S3049	D18S450
D11S1320	D13S218	D15S975	D16S516	D18S474
D11S968	D13S263	D15S1002	D16S3040	D18S1127
	D13S153	D15S1019	D16S505	D18S1129
	D13S1320	D15S165	D16S3091	D18S64
<b>Kromosom 12</b>	D13S1296	D15S1007	D16S520	D18S1147
D12S352	D13S156	D15S1040		D18S68
D12S1725	D13S1306	D15S118	<b>Kromosom 17</b>	D18S465
D12S99	D13S170	D15S1012	D17S849	D18S61
D12S336	D13S265	D15S994	D17S831	D18S469
D12S1697	D13S1241	D15S978	D17S1828	D18S1161
D12S358	D13S159	D15S1016	D17S1876	D18S462
D12S364	D13S158	D15S117	D17S938	D18S70
D12S310	D13S1322	D15S1033	D17S1791	
D12S1682	D13S173	D15S1036	D17S1852	<b>Kromosom 19</b>
D12S1617	D13S1265	D15S153	D17S799	D19S886
D12S1640	D13S285	D15S988	D17S921	D19S209
D12S345	D13S293	D15S131	D17S1857	D19S894
D12S1663		D15S205	D17S1824	D19S216
D12S85		D15S979	D17S798	D19S884
D12S368	<b>Kromosom 14</b>	D15S127	D17S927	D19S221
D12S83	D14S261	D15S130	D17S1868	D19S226
D12S313	D14S1023	D15S1014	D17S1795	D19S566
D12S326	D14S283	D15S212	D17S787	D19S931
D12S1708	D14S990	D15S120	D17S957	D19S414
D12S351	D14S972		D17S944	D19S220
D12S346	D14S275	<b>Kromosom 16</b>	D17S1816	D19S420
D12S78	D14S1040	D16S521	D17S949	D19S903
D12S1613	D14S70	D16S3027	D17S1862	D19S902
D12S1583	D14S75	D16S423	D17S1807	D19S904
D12S1646	D14S288	D16S418	D17S785	D19S571
D12S79	D14S276	D16S404	D17S1847	D19S888
D12S1718	D14S980	D16S3075	D17S836	D19S921
D12S86	D14S274	D16S3102	D17S784	D19S572
D12S304	D14S63	D16S500	D17S928	D19S418
D12S324	D14S258	D16S3103		D19S210
D12S1675	D14S1036	D16S3041		
D12S1659	D14S74	D16S3046	<b>Kromosom 18</b>	
D12S367	D14S1037	D16S403	D18S59	<b>Kromosom 20</b>
D12S1723	D14S68	D16S3100	D18S476	D20S117
D12S1638	D14S1044	D16S3068	D18S1132	D20S906
	D14S280	D16S3136	D18S452	D20S842
	D14S1050	D16S3034	D18S464	D20S889
<b>Kromosom 13</b>	D14S1054	D16S415	D18S1150	D20S882
D13S1236	D14S65	D16S415	D18S53	D20S115
D13S175	D14S985	D16S3140	D18S453	D20S851
D13S1243	D14S292	D16S3057	D18S1107	D20S186
D13S1304	D14S1007	D16S514	D18S478	D20S898
D13S217		D16S503		

D20S112  
D20S912  
D20S871  
D20S195  
D20S107  
D20S861  
D20S119  
D20S891  
D20S178  
D20S887  
D20S196  
D20S902  
D20S100  
D20S171  
D20S173

---

**Kromosom 21**

D21S1911  
D21S1904  
D21S1899  
D21S1922  
D21S1884  
D21S1914  
D21S263  
D21S1252  
D21S1919  
D21S1255  
D21S266

---

**Kromosom 22**

D22S420  
D22S539  
D22S1174  
D22S315  
D22S1154  
D22S1163  
D22S280  
D22S277  
D22S283  
D22S423  
D22S274  
D22S1170  
D22S1169

## **11. ŽIVOTOPIS**



Ivana Kolčić rođena je u Zagrebu 1979. godine. Pohađala je osnovnu školu u Rugvici i opću gimnaziju u Zagrebu. Upisala je studij medicine u Zagrebu 1997. godine. Za vrijeme studija bila je demonstrator na Katedri za anatomiju, Katedri za histologiju i embriologiju, Katedri za patologiju te na predmetu Prva pomoć. Od 2000-2003. bila je tajnik Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora. Jedan je od suosnivača studentskog kongresa „Zagreb International Medical Summit“. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2003. godine, s prosjekom ocjena 4,31.

Pripravnički staž obavila je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, a 2004. godine zaposlila se kao znanstveni novak na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na predmetu epidemiologija. Održava nastavu iz epidemiologije na diplomskom i poslijediplomskim studijima. Specijalizaciju iz epidemiologije završila je 2008. godine. Sudjeluje u provedbi nekoliko projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, Medical Research Council-a UK i Europske Komisije. Tijekom 2005. godine pohađala je ljetnu školu epidemiologije na Netherlands Institute of Health Sciences, Rotterdam, Nizozemska. Aktivno je sudjelovala na nekoliko domaćih i stranih kongresa. Koautor je 22 znanstvena članka koji su indeksirani u *Current Contents*-u i 5 članaka indeksiranih u *Index Medicus*-u.

Ivana Kolčić, dr. med.  
Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Rockefellerova 4, 10000 Zagreb  
ikolcic@snz.hr