

*Originalni članci /
Original articles*

KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH
ANTROPOMETRIJSKIH I
LABORATORIJSKIH POKAZATELJA KOD
ISPITANIKA SA NEALKOHOLNOM
MASNOM BOLESTI JETRE I
METABOLIČKIM SINDROMOM - *Pilot studija*
CHARACTERISTICS OF TESTED
ANTHROPOMETRIC AND LABORATORY
PARAMETERS IN PATIENTS WITH
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
AND METABOLIC SYNDROME - *Pilot study*

Dragan Turanjanin^{1,2}

Correspondence to:

Dragan Turanjanin

Tome Maretića 55, Petrovaradin
dturanjanin@icloud.com
tel: 065 3503609

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

Ključne reči

Nealkoholna masna bolest jetre;
Hepatogram; Lipidni status;
Antropometrija.

Key words

Non-alcoholic fatty liver disease;
Hepatogram; Lipid status;
Anthropometry

Sažetak

Uvod. Nealkoholnu masnu bolest jetre (NMBJ) možemo definisati kao spektar morfo-funkcionalnih promena jetre, koje obavezno podrazumevaju nakupljanje triglicerida u hepatocitima, a zapaljenske promene kao i fibroza jetrenog parenhima ne moraju biti prisutni. Laboratorijska dijagnostika se bazira na određivanju jetrenih enzima, poput alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), γ -glutamil transpeptidaze (γ GT). Nealkoholna masna bolest jetre je često udružena sa insulinskom rezistencijom, dijabetes melitusom tip 2, dislipidemijom, hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima, gojaznošću i prisustvom metaboličkog sindroma. **Cilj.** Cilj rada je da ispita postojanje razlika antropometrijskih i laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa nealkoholnom masnom bolesti jetre u odnosu na ispitanike bez nealkoholne masne promene jetre. **Materijal i metode.** Istraživanje je obuhvatalo 50 ispitanika. 20 ispitanika spadalo je u grupu pacijenata sa metaboličkim sindromom i razvijenom nealkoholnom masnom bolesti jetre, dok je 30 ispitanika (kontrola) imalo samo metabolički sindrom. Kod ispitanika su izvršena antropometrijska merenja i uzorkovana je venska krv za odgovarajuće analize. **Rezultati.** Postoji statistički značajna razlika u telesnoj težini ($p = 0.00$), indeksu telesne mase ($p = 0.04$), obimu struka ($p = 0.00$), odnosu obima struka prema obimu kuka ($p = 0.01$), vrednostima ALT ($p = 0.01$), AST ($p = 0.01$) i γ GT ($p = 0.04$) između ispitanika sa NMBJ i osoba bez NMBJ. **Zaključak.** Odgovarajući antropometrijski i laboratorijski nalazi pokazuju statistički značajnu povezanost sa hepatosteatozom.

UVOD

Nealkoholnu masnu bolest jetre (NMBJ) možemo definisati kao spektar morfofunkcionalnih promena jetre, koje obavezno podrazumevaju nakupljanje triglicerida u hepatocitima. Hepatosteatoza može dalje da se razvija ka steatohepatitisu ili fibrozi, odnosno cirozi jetre, kao najtežem stadijumu oštećenja jetrenog parenhima i funkcije [1-3].

Postoje različiti podaci o zastupljenosti nealkoholne masne bolesti jetre u populaciji. U studiji Angulo i saradnika [2], zastupljenost NMBJ je između 10 i 24%. Kada je zastupljenost prema polovima u pitanju, rezultati su nekonzistent-

ni. Izvesno je da se prevalenca NMBJ povećava u slučaju da je osoba gojazna, praktično 5–74% gojaznih ima masno izmenjenu jetru [4, 5]. U Sjedinjenim Američkim Državama dve trećine gojaznih ima steatozu jetre, dok je steatohepatitis prisutan kod 19% gojaznih osoba [6, 7].

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze nealkoholne masne bolesti jetre je biopsija jetre. Kao najjednostavnija imidžing metoda nameće se upotreba ultrazvuka, a i metode poput kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance daju precizne rezultate. Različita antropometrijska merenja mogu u manjem ili većem stepenu korelirati sa nalazima masne promene jetre. Laboratorijska dijagnostika se bazira

na određivanju jetrenih enzima, poput alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), γ -glutamil transpeptidaze (γ GT), alkalne fosfataze (ALP), lipidnog statusa, šećera u krvi, ispitivanja indeksa insulinske rezistencije i tako dalje [1-3, 8-16]. Zanimljivo je da NMBJ uzrok asimptomatskog skoka aminotransferaza u 42–90% slučajeva [15].

Masna infiltracija jetre nastaje usled disbalansa između produkcije, pretežno triglicerida i njihovog katabolizma. Količina masti zavisi od: (1) samog preuzimanja masnih kiselina (MK) iz krvotoka, koje su nastale usled hidrolize lipoproteinskih čestica u kapilarima ili hidrolize masti u adipocitima, (2) de novo lipogeneze u hepatocitima, (3) oksidacije masnih kiselina i, konačno, (4) od oslobađanja masnih kiselina u vidu lipoproteinskih partikula (VLDL) iz jetrenih ćelija. Najveći priliv masnih kiselina dolazi iz supkutanog masnog tkiva, a studijama je potvrđeno da je količina oslobođenih masnih kiselina iz masnog tkiva direktno proporcionalna količini supkutanog masnog tkiva [17, 18]. Kada se porede gojazne osobe sa NMBJ i osobe sa normalnom količinom triglicerida u hepatocitima, genska ekspresija i proteinska komponenta FAT/CD36 povišena je u jetri i skeletnim mišićima, dok je sasvim suprotna aktivnost ispoljena u masnom tkivu [17, 19-20]. De Novo sinteza masnih kiselina je regulisana brojnim enzimima, međuproduktima sinteze, vezujućim proteinima itd. Regulacija sinteze vrši se pomoću Acetil-CoA, karboksilaze 1 i 2, diacilglicerol-aciltransferaze 1 i 2, vezujući protein sterol regulatornog elementa (engl. sterol regulatory element binding protein-SREBPs), vezujući protein karbohidratnog reagujućeg elementa (engl. Carbohydrate responsive element binding protein-ChREBP), peroksidalno proliferativnog aktiviranog receptora (PPAR) itd. Od navedenih regulatora, SREBPs i ChREBP nezavisno od insulina regulišu sintezu MK. Oksidacija MK se prevashodno odvija u mitohondrijama hepatocita, međutim, manji deo može biti metabolisan i preko mikrozoma, odnosno peroksidoma. Kod bolesnika koji pate od nealkoholne masne bolesti jetre utvrđeno je da su mitohondrije strukturno i funkcionalno izmenjene. U fiziološkim uslovima, približno 70% svake VLDL čestice čine trigliceridi koji su ekstrahepatičnog porekla. Ostatak čine trigliceridi poreklom iz jetre. U NMBJ veći je udeo jetrenih triglicerida u ovim lipoproteinskim partikulama. Takođe, sekrecija VLDL je povećana kod bolesnika sa nealkoholnom masnom promenom u odnosu na zdravu populaciju. Pored sekrecije, same lipoproteinske čestice su većih dimenzija, tako da je prolazak kroz sinusoidalne prostore otežan. Interesantno je da je sinteza apoB-100 nepromenjena, neovisno o prisustvu ili odsustvu masne infiltracije [17, 21].

Nealkoholna masna promena jetre je gotovo u svim slučajevima povezana sa insulinskom rezistencijom, međutim, nije još uvek utvrđen uzročno-posledični odnos između ova dva stanja. Samo povećanje triglicerida u plazmi hepatocita moglo bi imati negativan učinak na insulinske signalne puteve [22]. U više studija [1, 23-24] predstavljeno je kao moguće objašnjenje insulinske rezistencije sledeće: diacilglicerol, dugolančane masne kiseline vezane za acilkoenzim A, kao i ceramid mogu da aktiviraju protein kinazu S i mTOR i inhibiraju Akt, što remeti intraćelijski prenos signala insulinskih receptora, i, aktivirajući NF- κ B sistem,

podstiče se sinteza inflamatornih medijatora, poput IL-6, TNF- α . Deficit ispoljavanja aktivnosti insulina na hepatocite dovodi do pojačane aktivnosti mitohondrijalnog transkripcionog proteina čime se ubrzava proces sastavljanja VLDL partikula. U plazmi, usled insulinske rezistencije, nivoi i aktivnost ApoC III su povećani, tako da je klirens VLDL čestica oštećen, odnosno, inhibicijom lipoproteinske lipaze u kapilarima, VLDL se duže zadržavaju u krvotoku. Usled inhibicije aktivnosti hepatične lipaze, IDL čestice se neuspešno metabolišu, što predstavlja osnovu njihove transformacije u male guste LDL (sdLDL). Uz navedeno, važan momenat je podsticanje aktivnosti protein konvertaze subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9). PCSK9 je protein koji vezuje i razgrađuje receptore za LDL čestice, samim tim, ako mu se poveća aktivnost, smanjuje se raspoloživost LDL receptora, a povećava količina cirkulišućih LDL partikula. Kada su u pitanju HDL čestice, važno je reći da je njihova sinteza narušena u prisustvu insulinske rezistencije. Podsticanjem fosforilacije i degradacije ATP vezujućeg kasetnog proteina 1 (ABCA1) oštećena je sinteza HDL lipoproteina [19].

Nealkoholna masna bolest jetre je često udružena sa insulinskom rezistencijom, DM tipom 2, dislipidemijom, hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima, gojaznošću [9-12] koji su i najčešće udruženi sa metaboličkim sindromom. Metabolički sindrom (MS), se definiše kao skup poremećaja koji predisponiraju nastanku težih kliničkih entiteta. Prema National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) – preporukama pod MS se podrazumeva: (1) povećan dijametar struka (>102 cm za muškarce i >88 cm za žene), (2) povišeni trigliceridi u krvi, (3) snižen HDL, (4) hipertenzija (sistolni pritisak preko 130 mmHg ili dijastolni pritisak preko 85 mmHg) i (5) povišen nivo glukoze u krvi našte.

Ova studija je započeta sa ciljem da se utvrdi postoje li razlike u antropometrijskim i laboratorijskim merama između bolesnika sa NMBJ i MS u odnosu na bolesnike kod kojih je bio prisutan samo MS. U nastavku istraživanja biće detaljno izneti korišćeni antropometrijski i laboratorijski parametri, kao i metode njihovog utvrđivanja.

CILJ

Cilj rada je da utvrdi postojanje razlika antropometrijskih i laboratorijskih nalaza kod pacijenata sa nealkoholnom masnom bolesti jetre i metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike sa metaboličkim sindromom bez nealkoholne masne promene jetre.

MATERIJAL I METODE

Ispitanici

Ispitivanje je izvršeno kao pilot studija preseka tokom 2018/2019 godine u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine. Ispitanici su 50 abdominalno gojaznih osoba oba pola, obima struka preko 102 cm kod muškaraca i 88 cm kod žena (NCEP ATP III kriterijumi za abdominalnu gojaznost) [25]. Žene su bile u reproduktivnom periodu. Pušači, osobe sa dokumentovanom kardiovaskularnom bolesti osim hipertenzije, bubrežnim, infektivnim, malignim i autoimunim bolestima su isključeni iz ispitivanja. Podatak o prisustvu ili odsustvu hepatične steatoze je dobijen iz medicinske dokumentacije ispitanika. Ispitivanje

je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine.

Ispitanici su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili pacijenti sa nealkoholnom masnom bolesti jetre i utvrđenim metaboličkim sindromom, dok su u drugoj grupi (kontrola) pacijenti sa metaboličkim sindromom, ali bez nealkoholne steatoze. Od 50 ispitanika, 20 je odgovaralo prvoj grupi, dok je kontrolna grupa sačinjena od 30 pacijenata.

Tok ispitivanja

Svatom pacijentu je uzeta detaljna anamneza, antropometrijski pokazatelji kao i informacija o prosečnoj dnevnoj konzumaciji alkohola kroz anketu o sedmodnevnoj konzumaciji alkohola. Pacijenti su se 24h pre vađenja krvi uzdržavali od naporne fizičke aktivnosti, konzumiranja alkoholnih pića ili kofeina. Venska krv je uzorkovana iz antekubitalne vene nakon 12h perioda našte. Analize su urađene odmah nakon vađenja krvi.

Antropometrija

Ispitanicima su određeni i sledeći antropometrijski parametri: telesna masa (TM), telesna visina (TV), indeks telesne mase (BMI), obim struka (OS) i obim kuka (OK). Telesna visina (TV, cm) je određivana na Martinovom antropometru sa preciznošću od 0,1 cm. Telesna masa (TM, kg) je određivana korišćenjem vage sa pokretnim tegovima i preciznošću od 0,1 kg. Indeks telesne mase (BMI) je izračunavan kao TM/TV^2 (kg/m^2). Obim struka (OS) i obim kuka (OK) su mereni korišćenjem neelastične trake sa preciznošću od 0,1 cm. Na osnovu vrednosti OS i OK, utvrđivan je odnos obima struka i obima kuka (OS/OK). Krvni pritisak je meren prema standardnom protokolu prema Riva Rocci metodi, u sedećem položaju nakon 10 minutnog odmora.

Analitičke procedure

Standardne biohemijske metode su korišćene za određivanje nivoa serumskih koncentracija glukoze, alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, gama glutamil transpeptidaze, alkalne fosfataze, kreatinina, mokraćne kiseline, ukupnog i direktnog bilirubina, homocisteina, a imuniturbidimetrija za određivanja C-reaktivnog proteina (CRP) i feritina na aparatu ADVIA 1800 reagensima proizvođača Siemens ADVIA.

Parametri lipidskog statusa, ukupni holesterol, trigliceridi i HDL-holesterola su određivani standardnim biohemijskim metodama, a apolipoprotein A-I, apolipoprotein B i lipoprotein (a) su određivani imuniturbidimetrijskom metodom na aparatu Architect ci4100 reagensima firme Abbott. LDL-holesterol je izračunavan korišćenjem Friedewald jednačine, a u slučajevima trigliceridemije $>4,5$ mmol/l korišćenjem direktnog metoda na aparatu Architect ci4100 reagensima firme Abbott. Fibrinogen je određivan koagulometrijski na aparatu Siemens BCS XP, reagensima firme Siemens, a insulin na aparatu Architech i1100 reagensima firme Abbott.

HOMA-IR je računat kao $\text{insulin našte } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glukoza našte } (\text{mmol/l}) / 22,5$ i $\text{HOMA \%B} = 20 \times \text{insulin našte } (\mu\text{IU/ml}) / \text{glukoza našte } (\text{mmol/ml}) - 3,5$ [25].

Statističke analize

Prikupljeni podaci su prikazani na standardni deskriptivni način: apsolutni i relativni brojevi za kategorijalne varijable, srednje vrednosti sa standardnom devijacijom za numeričke varijable sa normalnom raspodelom, odnosno sa medijanom. Kolmogorov-Smirnov test upotrebljen je kako bi se utvrdilo da li raspodele varijabli prate normalnu raspodelu.

Poređenje razlika između nezavisnih uzoraka je vršeno odgovarajućim parametarskim i neparametarskim testovima u zavisnosti od raspodele zavisne varijable. Od parametarskih testova korišćen je Studentov T test, dok je od neparametarskih korišćen Mann-Whitney U test. Svi testovi su sprovedeni na nivou statističke značajnosti 0,05. Za statističku obradu podataka korišćen je program SPSS, verzija 20,0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

REZULTATI

Po pitanju starosti pacijenata, nije utvrđena statistički značajna razlika ($p = 0,07$) između bolesnika sa prisutnom steatozom ($SV = 44,60$; $SD = 6,07$) u odnosu na pacijente bez masne promene ($SV = 42,1$; $SD = 5,92$).

U Tabeli 1. dat je prikaz srednjih vrednosti (SV) i standardnih devijacija (SD) za telesnu masu (TM), telesnu visinu (TV), indeks telesne mase (BMI), obim struka (OS), obim kuka (OK) i odnos obima struka i obima kuka (OS/OK). Utvrđene su statističke značajne razlike utvrđene u telesnoj težini ($p = 0,00$), indeksu telesne mase ($p = 0,04$), obimu struka ($p = 0,00$) i odnosu obima struka prema obimu kuka ($p = 0,01$) između ispitanika sa steatozom jetre u odnosu na pacijente bez masne promene jetre.

Prilikom ispitivanja vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, nisu utvrđene statistički značajne razlike između vrednosti sistolnog (ispitanici: $131,75 \pm 8,78$, kontrola: $128,50 \pm 9,02$, $p = 0,21$), odnosno dijastolnog (ispitanici: $84,75 \pm 5,49$, kontrola: $82,60 \pm 6,02$, $p = 0,20$) krvnog pritiska.

U Tabeli 2. prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije vrednosti broja leukocita (WBC), neutrofila (NEU), limfocita (LY), odnosa neutrofila i limfocita (NEU/LY), fibrinogena (FIB), uree (UREA), kreatinina (KREAT) i mokraćne kiseline (MK). Statistički značajne razlike su bile prisutne u vrednostima kreatinina ($p = 0,02$) i mokraćne kiseline ($p = 0,01$) između ispitivanih grupa.

U Tabeli 3. prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije vrednosti šećera u krvi (ŠUK), ukupnog bilirubina (UBIL), direktnog bilirubina (DBIL), alkalne fosfataze (ALP), aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), odnosa aspartat i alanin aminotransferaze (AST/ALT) i gama glutamil transpeptidaze (γ GT). Prisutne statistički značajne razlike u vrednostima aspartat aminotransferaze ($p = 0,01$), alanin aminotransferaze ($p = 0,01$) i γ -glutamil transpeptidaze ($p = 0,04$).

Ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji feritina (ispitanici: $172,25 \pm 137,66$, kontrola: $104,88 \pm 112,66$, $p = 0,06$) i CRP-a (ispitanici: $3,93 \pm 3,00$, kontrola: $5,13 \pm 6,41$, $p = 0,38$) između ispitivanih grupa.

Iz Tabele 4. mogu se videti srednje vrednosti i standardne devijacije za vrednosti holesterola (HOL), triglicerida (TRG), HDL-holesterola (HDL), odnosa triglicerida i HDL-

holesterola (TRG/HDL), indeksa ateroskleroze (LDL/HDL), non-HDL-holesterola (nonHDL) i LDL-holesterola (LDL).

U Tabeli 5. prikazane su srednje vrednosti i standardne divijacije za vrednosti apolipoproteina A-1 (APOA1), apolipoproteina B (APOB), odnosa apolipoproteina B i apolipoproteina A-1 (APOB/APOA1), lipoproteina (a) (Lp(a)), homocisteina (HCI), insulina (INS), HOMA-IR i HOMA-B. Postoje statistički značajne razlike u koncentraciji apolipoproteina B ($p = 0.02$), kao i statistička značajna razlika u APOB/APOA1 odnosu ($p = 0.01$) između pacijenata sa nealkoholnom masnom bolesti jetre i pacijenata bez hepatične steatoze.

DISKUSIJA

U našem istraživanju utvrdili smo, kada su antropometrijska merenja u pitanju, da postoji statistički značajna korelacija u telesnoj težini između pacijenata koji imaju nealkoholnu masnu bolest jetre i bolesnika čija jetra nije masno izmenjena ($p = 0.00$). Pored telesne težine, statistički značajna povezanost utvrđena je i u indeksu telesne težine ($p = 0.04$), merama obima struka ($p = 0.00$) i konačno, odnosu obima struka prema obimu kuka ($p = 0.01$). Moguće objašnjenje zašto se praktično svi parametri (izuzev telesne visine i obima kuka) statistički značajno razlikuju moglo bi se pronaći u tendenciji masnog tkiva da se abdominalno raspoređuje u prisustvu metaboličkog sindroma, dodatno, da se kao posledica NMBJ masne kiseline takođe centralno gomilaju, što zbirno dovodi do povećana svih mera koje su u ovom istraživanju pokazale statistički značajnu razliku.

U dostupnoj literaturi, rezultati su slični našoj studiji. U istraživanju De Stefano i saradnika [26] postojala je statistički značajna razlika u indeksu telesne mase između NMBJ pozitivnih i NMBJ negativnih pacijenata ($BMI = 31.3 \pm 4.5$ vs. 27.3 ± 5.4 , respektivno), takođe, statistički značajno se razlikovao obim struka (Struk = 108 ± 10 vs. 96 ± 16 , respektivno) istih grupa ispitanika. Studija Marchesini i saradnika [11] došla je do rezultata koji su urvrdili statistički značajne razlike u svim merama ($BMI = 28.2 \pm 4.0$ vs. 24.2 ± 2.0 ; Obim struk = 92 ± 13 vs. 80 ± 12 ; Težina = 82 ± 16 vs. 70 ± 10 ; Obim kukova = 103 ± 10 vs. 96 ± 10 ; Odnos struk-kuk = 0.89 ± 0.10 vs. 0.84 ± 0.06) kao i naše istraživanje, uz postojanje razlike i u merama obima kuka (za razliku od nas). Potvrđeno je da sa svakim porastom stepena gojaznosti rastu i vrednosti alanin aminotransferaze u krvi [14].

Vrednosti krvnog pritiska u našem istraživanju nisu pokazale statistički značajne razlike. I sistolni i dijastolni krvni pritisak su ipak bili u praktično identičnom odnosu statističke zavisnosti između ispitivane i kontrolne grupe (sistolni pritisak: $p = 0.21$; dijastolni pritisak: $p = 0.20$). Nasuprot ovom istraživanju De Stefano i saradnici [26] su pokazali da postoji statistički značajna razlika u hipertenziji između bolesnika sa i bolesnika bez NMBJ ($TA = 49$ vs 34). Studija Ayonrinde i kolega [10] je podelila vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska po grupama u zavisnosti da li je ispitanik muškarac ili žena, a zatim i koliki je stepen oštećenja jetre u zavisnosti od NMBJ (ako je ispitanik ima). Utvrdili su da su (1) muškarci sa NMBJ imali više vrednosti sistolnog krvnog pritiska u odnosu na muškarce bez NMBJ, (2) da su muškarci sa NMBJ imali statistički značajno višu

sistolnu tenziju u odnosu na žene sa NMBJ kao i da (3) je sistolni pritisak kod muškaraca rastao sa pogoršanjem NMBJ.

Nismo utvrdili postojanje statistički značajne razlike u ukupnom broju leukocita. U skladu sa tim, očekivali smo da ni neutrofili ni limfociti neće statistički značajno korelirati, što je i bio slučaj. Vrednosti uree nisu bile statistički značajno različite, dok vrednosti kreatinina i mokraćne kiseline jesu ($p = 0.02$ i $p = 0.01$). U brojnim studijama [27-30] mokraćna kiselina je takođe pozitivno bila povezana sa steatozom jetre, kako sa samim nastankom tako i sa težinom masne promene. Dodatno, dokazano je da koncentracije mokraćne kiseline rastu vremenom, odnosno, što duže pacijent ima masnu jetru, koncentracije mokraćne kiseline će biti više. Međutim, pojedini istraživači ovu povezanost u svojim studijama nisu pronašli, tako, istraživanje Marchesini i saradnika [11] nije pronašlo statistički relevantnu razliku u koncentraciji mokraćne kiseline u bolesnika sa, odnosno bez NMBJ ($p = 0.14$).

Kod NMBJ jedan od hepatičnih enzima (ALT, AST, γ GT) bi trebao biti povišen, a da za to ne postoji neki poznati etiološki faktor kojim bi se povišena koncentracija enzima mogla objasniti [1]. Kod većine pacijenata povišeno je ipak više enzima. ALT je povišen praktično kod svih bolesnika, AST kod većine, dok vrednosti ALP često ostaju u granicama referentnih vrednosti [3]. Navodi se da koncentracije transaminaza bivaju povišene i pet puta u odnosu na referentni opseg [12]. Schwimmer i saradnici [14] u svojoj studiji navode da je jedan učesnik imao samo povišenu koncentraciju AST, dok je ALT ostao u granici referentnog opsega.

Očekivano, dobili smo rezultate koji u velikom stepenu odgovaraju rezultatima iz literature [10, 11, 16]. Utvrdili smo da su koncentracije ALT ($p = 0.01$), AST ($p = 0.01$) i γ GT ($p = 0.04$) statistički značajno više kod pacijenata sa nealkoholnom masnom bolesti jetre u odnosu na bolesnike bez masne jetre. Nivoi ALT i γ GT su i kod muškaraca i kod žena povišeni ako je prisutna jetrena steatoza. Serumski ALT je u visokom stepenu povezan sa postojanjem abdominalne gojaznosti. Visoki nivoi ALT koji se dugo održavaju u organizmu mogu sami predstavljati dodatni faktor rizika za nastanak steatohepatitisa [31].

Vrednosti feritina u krvi u našoj studiji nisu bile statistički značajno različite ($p = 0.06$), što odgovara nalazima pojedinih drugih autora [10]. Vrednosti S-reaktivnog proteina nisu takođe pokazale statistički značajnu razliku, što odgovara i istraživanju Lee i saradnika [30].

Očekivani disbalans lipida u krvi bio je prisutan kod svih pacijenata obzirom da su svi bolesnici imali razvijen metabolički sindrom. Međutim, vrednosti triglicerida, holesterola, LDL, HDL i međusobnih odnosa nisu nosu bili signifikantno viši kod pacijenata sa NMBJ, najverovatnije zbog strogih kriterijuma odabira grupe. Merenjem vrednosti pojedinačnih apolipoproteina pokazali smo da postoji statistički značajno veća koncentracija apolipoproteina B u krvi bolesnika sa NMBJ ($p = 0.02$). Budući da je on samo povišen, očekivano se povećao njegov odnos prema koncentraciji apolipoproteina A-I ($p = 0.01$). Diskrepanca ove dve grupe nalaza mogla bi se objasniti postojanjem izmenjenih lipoproteinskih partikula u cirkulaciji koje bismo mogli očekivati usled poremećaja jetrenih enzima u metabolisanju

i klirensu pojedinih lipoproteinskih klasa. Za razliku od naših rezultata, pojedini autori [2, 10-11] su dobili rezultate u kojima postoje statistički značajne razlike u koncentracijama triglicerida, HDL i odnosa između triglicerida HDL-cholesterola.

ZAKLJUČAK

Odgovarajući antropometrijski i laboratorijski nalazi pokazuju statistički značajnu povezanost sa hepatosteatozom, uz već postojeći metabolički sindrom. Ustanovili smo da su telesna težina, indeks telesne mase, obim struka, kao i odnos obima struka prema obimu kuka parametri koji su od važnosti u diferencijaciji postojanja nealkoholne masne bolesti. Kada su u pitanju laboratorijski parametri, uočeno je da između pacijenta sa nealkoholnom steatozom jetre i pacijenata bez steatoze jetre postoje značajne razlike u koncentraciji kreatinina, mokraćne kiseline, aspartat aminotransfer-

aze, alanin aminotransferaze i γ -glutamil transpeptidaze. Posmatrajući lipidni panel, nalaz apolipoproteina B, kao i odnosa APOB/APOA1 se značajno razlikuju između pacijenata sa nealkoholnom masnom bolesti jetre i metaboličkim sindromom i pacijenata bez hepatične steatoze kod koji takođe postoji metabolički sindrom.

ZAHVALNICA

Posebnu zahvalnost dugujem pokojnoj assist. dr Neveni Eremić Kojić, doktorki sa kojom sam zajedno napisao ovaj naučnoistraživački rad. Međutim, važnije je naglasiti da je privilegija bila učiti od doktorke, kao i sa njom sticati nova iskustva. Veliku količinu vremena smo zajedno proveli sakupljajući podatke i pišući ovaj rad, i ja sam u potpunosti zahvalan za svaki trenutak koji sam imao prilike provesti sa njom, za svaki savet koji sam dobio i za svaku lekciju koju je nesebično delila.

Tabela 1. Prikaz merenih antropometrijskih varijabli.

		TM (kg)	TV (cm)	BMI (kg/m ²)	OS (cm)	OK (cm)	OS/OK
Ispitanici	SV	110.58	176.27	35.75	114.55	118.05	0.97
	SD	19.73	9.38	6.92	12.83	13.06	0.07
Kontrola	SV	93.78	171.35	32.06	103.97	113.90	0.91
	SD	12.39	9.23	4.47	9.05	8.52	0.07
		0.00	0.07	0.04	0.00	0.21	0.01

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; TM – telesna masa; TV – telesna visina; ITM – indeks telesne mase; OS – obim struka; OK – obim kuka; OS/OK – obim struka/obim kuka

Tabela 2. Prikaz merenih laboratorijskih varijabli.

		WBC	NEU	LY	NEU/LY	FIB	UREA	KREAT	MK
Ispitanici	SV	7.27	3.80	2.71	1.63	3.31	5.16	85.75	390.15
	SD	2.43	1.31	1.14	0.96	0.81	1.08	14.31	77.62
Kontrola	SV	7.44	4.00	2.70	1.53	3.44	4.70	76.30	324.77
	SD	2.07	1.49	0.81	0.51	0.81	0.91	13.74	84.69
		0.79	0.63	0.99	0.66	0.59	0.11	0.02	0.01

SV – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; LEU – leukociti; NEU – neutrofili; LI – limfociti; NEU/LI – odnos neutrofili/limfociti; FIB – fibrinogen; UREA – urea, KREAT – kreatinin; MK – masne kiseline

Tabela 3. Prikaz merenja šećera u krvi i komponenti hepatograma.

		ŠUK	UBIL	DBIL	ALP	AST	ALT	AST/ALP	γ GT
Ispitanici	SV	5.84	10.95	3.26	97.10	27.55	38.25	0.86	40.00
	SD	0.84	3.55	1.12	54.70	8.24	17.06	0.59	17.80
Kontrola	SV	5.49	12.38	3.71	87.00	22.00	26.00	0.96	29.00
	SD	1.14	6.16	1.79	51.20	5.25	11.56	0.40	18.60
		0.24	0.29	0.33	0.15	0.01	0.01	0.54	0.04

SV - srednja vrednost; SD -standardna devijacija; ŠUK - šećer u krvi; UBIL - ukupan bilirubin; DBIL - direktan bilirubin; ALP - alkalna fosfataza; AST - aspartat aminotransferaza; ALT - alanin aminotransferaza; AST/ALT - odnos aspartat i alanin aminotransferaze; γ GT - gama glutamil transpeptidaza

Tabela 4. Prikaz merjenja vrednosti komponenti lipidnog panela.

		HOL	TRG	HDL	TRG/HDL	LDL/HDL	nonHDL	LDL
Ispitanici	SV	5.66	2.08	1.18	1.91	3.07	4.48	3.54
	SD	0.91	0.66	0.27	0.99	0.78	0.79	0.81
Kontrola	SV	5.33	1.66	1.24	1.57	2.84	4.09	3.33
	SD	0.88	0.93	0.41	1.32	0.92	0.87	0.95
		0.20	0.09	0.56	0.33	0.37	0.11	0.42

SV - srednja vrednost; SD - standardna devijacija; HOL - holesterola; TRG – trigliceridi; HDL-holesterol; TRG/HDL - odnosa triglicerida i HDL-holesterola; LDL/HDL - indeks ateroskleroze; nonHDL – nonHDL holesterol; LDL - LDL-holesterol

Tabela 5. Prikaz merenih laboratorijskih varijabli

		APOA1	APOB	APOB/APOA1	Lp(a)	HCI	INS	HOMA – IR	HOMA – B
Ispitanici	SV	1.39	1.16	0.84	0.29	10.48	19.09	5.04	176.78
	SD	0.20	0.18	0.16	0.32	3.04	9.14	2.94	87.47
Kontrola	SV	1.38	1.03	0.76	0.21	10.54	15.31	3.75	171.95
	SD	0.23	0.19	0.18	0.24	2.69	9.23	2.34	104.95
		0.82	0.02	0.01	0.30	0.95	0.16	0.09	0.86

SV – srednja vrednost; SD - standardna devijacija; APOA1 - apolipoprotein A-1; APOB - apolipoprotein B; APOA/APOB - odnos apolipoproteina B i apolipoproteina A-1; Lp(a) - lipoprotein (a); HCI - homocistein, INS – insulin; HOMA-IR i HOMA-B.

SPISAK SKRAĆENICA

NMBJ - nealkoholna masna bolest jetre
 ALT - alanin aminotransferaza
 AST - aspartat aminotransferaza
 γGT - γ-glutamyl transpeptidaza
 ALP - alkalna fosfataza
 MK - masne kiseline
 sdLDL - small dense low-density lipoprotein
 FAT/CD36 - fatty acid translocase/cluster of definition 36
 SREBPs - sterol regulatory element binding proteins
 ChREBP - carbohydrate responsive element binding protein
 PPAR - peroksizmalno proliferativni aktivirani receptor
 PCSK9 - proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
 IL6 – interleukin-6

TNF-α – tumor necrosis factor-α
 ABCA1 - ATP-binding cassette transporter 1
 MS - metabolički sindrom
 NCEP ATP III - National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III
 TM - telesna masa
 TV - telesna visina
 ITM - indeks telesne mase
 OS - obim struka
 OK - obim kuka
 OS/OK - odnos obima struka i obima kuka
 CRP - C-reaktivni protein
 LEU – leukociti
 NEU – neutrofil
 LI - limfociti
 NEU/LI - odnos neutrofila i limfocita
 FIB – fibrinogen
 UREA – urea
 KREAT – kreatinin
 MK - mokraćna kiselina

ŠUK - šećer u krvi
 UBIL - ukupan bilirubin
 DBIL - direktan bilirubin
 AST/ALT - odnosa aspartat i alanin aminotransferaze
 HOL – holesterol
 TRG – trigliceridi
 HDL – high-density lipoprotein
 TRG/HDL - odnos triglicerida i HDL-holesterola
 LDL/HDL - indeks ateroskleroze
 nonHDL - non-HDL-holesterol
 LDL – low-density lipoprotein
 APOA1 - apolipoprotein A-1
 APOB - apolipoprotein B
 APOB/APOA1 - odnos apolipoproteina B i apolipoproteina A-1
 Lp(a) - lipoprotein (a)
 HCI – homocistein
 INS - insulin

Abstract

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) can be defined as a spectrum of morpho-functional changes in the liver that necessarily entails the accumulation of triglycerides in hepatocytes. Still, inflammatory changes and fibrosis of the liver parenchyma are not obligatory. Laboratory diagnostics are based on the determination of liver enzymes, such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ-glutamyl transpeptidase (γGT). NAFLD is often associated with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease, obesity and metabolic syndrome. **The aim.** The aim of this study is to investigate the differences between anthropometric and laboratory findings in patients with non-alcoholic fatty liver disease compared to subjects without non-alcoholic fatty liver disease. **Material and methods.** This study included 50 patients. Twenty patients were in the group of patients with NAFLD and metabolic syndrome, while 30 subjects (control group) had only metabolic syndrome. Anthropometric measures and venous blood samples were taken from the participants for appropriate analysis. **Results.** There was a statistically significant difference in body weight (p=0.00), body mass index (p=0.04), waist circumference (p=0.00), waist circumference to hip circumference ratio (p=0.01), values of ALT (p=0.01), AST (p=0.01) and γGT (p=0.04) between patients with NAFLD and patients without NAFLD. **Conclusion.** Appropriate anthropometric and laboratory findings show a statistically significant association with hepatosteatosis.

LITERATURA

1. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1649-57.
2. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:186-190.
3. Donnely KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurn J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343-51.
4. Ballentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132(2):112-7.
5. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(3):222-6.
6. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
7. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(10):1349-55.
8. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Chrousos D, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000.
9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-19.
10. Ayonride OT, Olynyk JK, Beilin LJ, Mori TA, Pennell CE, Klerk N, et al. Gender-Specific Difference in Adipose Distribution and Adipocytokines Influence Adolescent Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2011;53(3):800-9.
11. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Insulin Resistance. *Am J Med*. 1999;107(5):450-5.
12. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-50.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274-85.
14. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):561-5.
15. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3010-4.
16. Ali AT, Paiker JE, Crowther CJ. The Relationship Between Anthropometry and Serum Concentrations of Alkaline Phosphatase Isoenzymes, Liver Enzymes, Albumin, and Bilirubin. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):437-42.
17. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic, and Clinical Implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679-89.
18. Mittendorfer B, Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Relationship between body fat mass and free fatty acids kinetics in men and women. *Obesity*. 2009;17(10):1872-7.
19. Arvind A, Osganian SA, Cohen DE, Corey K. Lipid and Lipoprotein Metabolism in Liver Disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000.
20. Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, et al. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(5):1281-7.
21. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134(2):424-31.
22. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(3):14-23.
23. Nagle CA, An J, Shiota M, Torres TP, Cline GW, Liu ZX, et al. Hepatic overexpression of glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 in rats causes insulin resistance. *J Biol Chem*. 2007;282(20):14807-15.
24. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(9):2992-3002.
25. Dujmović F, Stošić Z, Đerić M. *Praktikum iz patološke fiziologije*. Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad 2017.
26. Vitturi N, Soattin M, De Stefano F, Vianello D, Zambon A, Plebani M, et al. Ultrasound, anthropometry and bioimpedance: a comparison in predicting fat deposition in non-alcoholic fatty liver disease. *Eat Weight Disord*. 2015;20(2):241-7.
27. Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9.
28. Lee JW, Cho YK, Ryan MC, Kim H, Lee SW, Chang E, et al. Serum Uric Acid as a Predictor for the Development of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Apparently Healthy Subjects: A 5-Year Retrospective Cohort Study. *Gut Liver*. 2010;4(3):378-83.
29. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High Serum Uric Acid Increases the Risk for Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578.
30. Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab*. 2010;48(2):175-80.
31. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121(1):91-100.

■ The paper was received / Rad primljen: 13.01.2024
Accepted / Rad prihvaćen: 21.02.2024.