

# Metabolički sindrom i njegove odrednice u populaciji Dalmacije

---

**Knez, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:442864>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Knez**

**METABOLIČKI SINDROM I NJEGOVE ODREDNICE  
U POPULACIJI DALMACIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina: 2015./2016.**

**Mentor:**

**Doc.dr.sc. Ivana Kolčić**

**U Splitu, rujan 2016.**

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Definicija metaboličkog sindroma .....	6
1.2.	Prevalencija metaboličkog sindroma .....	10
1.2.1.	Prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu .....	10
1.2.2.	Prevalencija metaboličkog sindroma u Hrvatskoj .....	11
1.3.	Rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma .....	13
1.3.1.	Prehrana .....	15
1.3.1.1.	Gazirana zaslađena pića .....	16
1.3.2.	Tjelesna aktivnost .....	17
1.3.3.	Pušenje .....	18
1.3.4.	Genetički čimbenici rizika za razvoj metaboličkog sindroma .....	18
1.4.	Zdravstvene posljedice metaboličkog sindroma .....	20
1.4.1.	Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za obolijevanje od kroničnih bolesti..	20
1.4.2.	Metabolički sindrom kao rizik za smrtni ishod .....	22
<b>2.</b>	<b>CILJ RADA I HIPOTEZE.....</b>	<b>23</b>
2.1.	Cilj istraživanja .....	24
2.2.	Hipoteza .....	24
<b>3.</b>	<b>METODE.....</b>	<b>25</b>
3.1.	Ispitanici .....	26
3.2.	Postupci i metode .....	26

3.2.1.	Biokemijska analiza .....	28
3.2.2.	Definicija metaboličkog sindroma .....	28
3.3.	Statistička raščlamba .....	29
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>65</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>68</b>

*Veliko hvala mojoj obitelji koji su mi bila neizmjerena potpora tijekom školovanja. Hvala mojoj sestri Mariji bez koje ništa od ovog ne bi bilo moguće. I naposljetku, jedno veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Kolčić koja mi je korisnim savjetima i s puno strpljenja pomogla u izradi diplomskog rada*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom (MS) je skup nekoliko metaboličkih i fizioloških abnormalnosti, uključujući pretilost, poremećaj regulacije glukoze, dislipidemiju i hipertenziju (1). Postao je predmetom najvećeg interesa u kliničkoj medicini i u istraživanjima u biomedicini, zbog svoje povezanosti s povećanim rizikom od razvoja dijabetesa tipa 2 i aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (KVB). Međutim, ovaj sindrom i dalje predstavlja popriličan istraživački i klinički izazov, što se ogleda i u činjenici kako je tijekom posljednjih deset godina, predloženo više definicija od strane raznih američkih, europskih i međunarodnih organizacija (1).

Iako je povezanost ovih abnormalnosti poznata više od 80 godina, oskudna mu je pozornost bila posvećena sve do 1988. godine, kada je Reaven opisao sindrom X. U definiciju sindroma je uključio inzulinsku rezistenciju, hiperglikemiju, hipertenziju, niski HDL, visoke trigliceride. U tom trenutku je zanemario pretilost, koja se danas smatra osnovnom komponentom, posebno visceralna pretilost. Tijekom godina predlagana su različita imena, a među njima najpopularnije je metabolički sindrom (2).

Nekoliko grupa stručnjaka je namjeravalo odrediti dijagnostičke kriterije sindroma. Prvi pokušaj bio je 1999. godine od strane dijabetes grupe Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization - WHO*) koja je predložila definiciju koja se mogla mjenjati s dostupnošću novih informacija. Kriteriji su uključivali inzulinsku rezistenciju, odnosno inačice; poremećenu toleranciju glukoze i dijabetes kao osnovnu sastavnicu, zajedno s barem dvije od sljedećih: visoki tlak, hipertrigliceridemiju i/ili niski HDL, pretilost i mikroalbuminuriju (3) - Tablica 1.

Europska grupa za istraživanje inzulinske rezistencije je donijela izmjenu WHO kriterija, isključujući dijabetes te uvodeći hiperinzulinemiju kao kriterij. Opseg struka su odredili kao mjeru pretilosti i promjenili su granične vrijednosti ostalih komponenti (4).

Američki Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu - Panel liječenja odraslih III (engl. *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III*) se

usredotočio na rizik od obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti. Osnovno područje interesa programa je bilo olakšavanje postavljanja kliničke dijagnoze sindroma u visokorizičnih pacijenata. Nisu se usredotočili samo na vrijednosti glukoze, kao što su to učinili WHO dijabetes grupa i Europska grupa za istraživanje inzulinske rezistencije. Naime, ATP III definicija određuje da je za dijagnozu metaboličkog sindroma potrebna prisutnost barem tri od pet sljedećih kriterija: centralna pretilost, visoki tlak, visoki trigliceridi, niski HDL kolesterol i hiperglikemija natašte (5) - Tablica 1.

Međunarodna dijabetička federacija (engl. *International Diabetes Federation* - IDF) je uočila potrebu za praktičnom definicijom metaboličkog sindroma koja bi se mogla koristiti u brojnim zemljama za identifikaciju ljudi s visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, ali i dijabetesa. Zbog toga su 2006. godine donijeli konsenzus za dijagnozu metaboličkog sindroma. Prema IDF definiciji osobi se postavlja dijagnoza metaboličkog sindroma ukoliko ima obavezni kriterij:

- abdominalni tip pretilosti (opseg struka  $\geq 94$  cm muškarci, a žene  $\geq 80$  cm, indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index* - *BMI*)  $> 30$   $\text{kg/m}^2$  - vrijednosti za Europljane) - ako je BMI  $> 30$   $\text{kg/m}^2$ , nije potreban opseg struka),

plus bilo koja dva od sljedeća četiri čimbenika:

- trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/L ili uzimanje lijekova za hipertrigliceridemiju
- HDL kolesterol  $< 1,03$  mmol/L (muškarci) ili  $< 1,29$  mmol/L (žene) ili uzimanje lijekove za sniženi HDL
- vrijednosti krvnog tlaka  $\geq 130/85$  mm Hg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
- glukoza natašte  $\geq 5,6$  mmol/L ili prethodno dijagnosticiran tip 2 dijabetes.

Dakle, prema Međunarodnoj dijabetičkoj federaciji, centralna (abdominalna) pretilost je neovisna komponenta istodobno povezana s drugim komponentama metaboličkog sindroma, te je time preduvjet za dijagnozu sindroma (6) - Tablica 1.



Što se tiče graničnih vrijednosti za kliničku dijagnozu, preporučuju se epidemiološke studije i, gdje je god to moguće, treba koristiti granične vrijednosti za specifične etničke skupine za ljude od iste etničke skupine, gdje god se nalazili. Tako se npr. kriteriji koji se preporučuju za Japan koriste u japanskoj zajednici u inozemstvu, kao i za muškarce i žene iz južne Azije neovisno o mjestu boravišta (7).

Najnovija definicija pojma metaboličkog sindroma je nastala kao rezultat rada šest vodećih organizacija koje se bave ovim područjem, a nazvana je „Zajednička privremena objava“ (engl. *Joint Interim Statement - JIS*). Zauzeto je stajalište da ne postoji osnovni kriterij za definiciju metaboličkog sindroma, s time da opseg struka i dalje predstavlja osnovno sredstvo otkrivanja metaboličkog sindroma (8). Najčešće korišteni kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1. Najznačajnije definicije metaboličkog sindroma i njihovi uvjeti**

<i>Uvjet</i>	<i>Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) (3)</i>	<i>National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (ATP III) (5)</i>	<i>International Diabetes Federation (IDF) (6)</i>	<i>Joint Interim Statement (JIS) (8)</i>
Osnovni Uvjet	Dijabetes ili intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija (definirana kao gornja kvartila inzulina na tašte među nedijabetičarima) 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	Bilo koja kombinacija od tri ili više 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		$\geq 94$ cm za muškarce, $\geq 80$ cm za žene (za Europljane)
Hipertrigliceridemija	$\geq 1,7$ mmol/L	$\geq 1,695$ mmol/L	$\geq 1,695$ mmol/L ili uzimanje lijekova	$\geq 1,7$ 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	$<1,0$ mmol/L kod muškaraca, $<1,3$ 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	$\geq 130/85$ mmHg ili uzimanje lijekova
Koncentracija glukoze na tašte		$\geq 6,1$ mmol/L	5,6 mmol/L ili ranije dijagnosticiran dijabetes tipa 2	$\geq 5,6$ mmol/L ili uzimanje lijekova
Mikro-albuminurija	Izlučivanje albumina $\geq 20$ $\mu$ g/min ili albumin/kreatinin $\geq 30$ mg/g			

## 1.2. Prevalencija metaboličkog sindroma

Relativno visoka učestalost metaboličkog sindroma je svjetski fenomen. Prevalencija je u porastu zbog paralelnog porasta prevalencije pretilosti, već spomenutog glavnog rizičnog čimbenika. Zbog navedenog može se predvidjeti još veći porast prevalencije sindroma u budućnosti (9).

### 1.2.1. Prevalencija metaboličkog sindroma u svijetu

Od 1988. do 1994. godine, najmanje jedna četvrtina populacije sjeverne Amerike je imala metabolički sindrom prema NCEP ATP III kriterijima. Prevalencija sindroma je bila snažno povezana s dobi. U 40% populacije SAD-a do 60 godine života dijagnosticiran je metabolički sindrom, a muškarci i žene su bili pogođeni podjednako (10). Ford i suradnici procjenjuju da je 50 milijuna odraslih osoba u SAD-u 1990. god. i oko 64 milijuna 2000. god. imalo metabolički sindrom, što predstavlja povećanje od 28% (11). Kombinacijom podataka Studije o nacionalnom zdravlju i prehranbenim navikama (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES*) od 1999. do 2006.god., procjenjuje se da je oko 68 milijuna odraslih osoba u SAD-u imalo metabolički sindrom, odnosno daljnje povećanje prevalencije od 6% (12). NHANES je istraživački program koji provodi Nacionalni centar za zdravstvenu statistiku (engl. *National Center for Health Statistics - NCHS*) u svrhu procjene zdravstvenog i prehranbenog stanja odraslih i djece u SAD-u, te za praćenje promjena tijekom vremena.

Prevalencija sindroma u odraslih Amerikanaca od 1999. do 2006. godine bila je 34,1 %, što je značajan porast u odnosu na period od 1988.-1994.godine, više kod žena (28,4%) nego u muškaraca (16,8 %). Prevalencija je značajno porasla u žena, posebno kod žena mlađe životne dobi (dob od 20-39 godina) (12).

Prilikom izrade kardiometaboličkog profila rizika kod odraslih bolesnika s hipertenzijom u preko 289 lokacija u četiri europske regije određivana je prevalencija metaboličkog sindroma. Od sjeverozapada preko Mediterana, Atlantskog europskog kopna i srednjeg područja Europe, prikupljeni su demografski podaci, stil života, te klinički i laboratorijski podaci odgovarajućih

bolesnika (13). U Srednjoj Europi 44% sudionika imalo je dijabetes tipa 2 u usporedbi s 33% u području Atlantskog europskog kopna, a 26% u sjeverozapadnoj i mediteranskoj regiji. Studija je otkrila da je prevalencija metaboličkog sindroma bila značajno viša u Srednjoj Europi (68%) i na području Atlantskog europskog kopna (60%), nego na području sjeverozapadne Europe i mediteranskih regija (50 i 52%) (13).

Prevalencija metaboličkog sindroma u azijskoj populaciji ubrzano raste i sve više nalikuje zapadnoj populaciji. Koristeći prilagođenu definiciju pretilosti za populaciju Azije ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) i povećanog opsega struka (za muškarce  $\geq 90 \text{ cm}$ ; za žene  $\geq 80 \text{ cm}$ ) prevalencija je iznosila između 10 do 30% (14). Prema tim kriterijima stopa prevalencije metaboličkog sindroma i za muškarce i za žene povećana je u Singapuru, Filipinima i Hong Kongu od 12%, 14%, i 17% do 18%, 19% i 22% (14). Među gradskim kineskim stanovništvom između 30 do 74 godine prevalencija metaboličkog sindroma povećana je u razdoblju od 5 godina (razdoblje od 2002. do 2007. godine) sa 10% na više od 26% (14).

Za razliku od ranijeg mišljenja, metabolički sindrom više nije rijetkost niti u Africi. Prevalencija je u porastu, i to proporcionalno sa dobi. Prevalencija metaboličkog sindroma u skupini Nigerijaca sa visokim tlakom bila je 34,3% po ATP III, 35% po WHO i 42,9% po IDF kriterijima (15).

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

Metabolički sindrom je ozbiljan i rastući zdravstveni problem kako u svijetu tako i u Hrvatskoj (16). Prema studiji Nevajde i suradnika iz 2013. godine, koja je uključivala 561 osobu, starije životne dobi u Zagrebu (160 muškaraca i 401 žena), u dobi od 56 do 96 godina, na kojima je proveden fizikalni pregled koji je uključivao mjerenje krvnog tlaka, tjelesne težine i visinu, te mjerenje biokemijskih parametara, i to razine glukoze, triglicerida i kolesterola (LDL, HDL-C), utvrđeno je da prevalencija metaboličkog sindroma u starijih ljudi prema WHO kriteriju iznosi 20,8% (16). Kao osnovna komponenta metaboličkog sindroma javlja se hipertenzija, i to češće u žena nego u muškaraca, a kod kojih se češće javlja i povišena razina triglicerida (16).

Prema istraživanju provedenom na stanovništvu u kopnenom dijelu Hrvatske, i to populaciji koja obuhvaća Hrvate, Mađare, Srbe i Rome iz regije Baranje, dijagnoza metaboličkog sindroma postavljena je na osnovi NCEP ATP III kriterija. U ocjeni pretilosti prema BMI, ukupna prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 40% (35% u muškaraca i 42% u žena), dok u ocjeni pretilosti prema omjeru struka i bokova (engl. *Waist-hip ratio* - *WHR*) ukupna prevalencija metaboličkog sindroma je iznosila 42% (52% u muškaraca i 39% u žena) (17).

Vuletić i suradnici svoje istraživanje prevalencije metaboličkog sindroma su temeljili na povećanom opsegu struka ( $>102$  cm za muškarce i  $>88$  cm za žene) i na najmanje dva sljedeća kriterija: krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg, anamnestički podatak o povišenim masnoćama u krvi i anamnestički podatak o povišenom šećeru u krvi (17). Istraživanjem provedenom na reprezentativnom uzorku odraslog stanovništva Hrvatske je utvrđeno da je prevalencija metaboličkog sindroma kod mladih odraslih osoba (u dobi  $\leq 34$ ) bila manja od 1%. U starijim skupinama stanovništva prevalencija je veća. Ista je iznosila 8,8% u dobnoj skupini od 35-64 godine (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%. Prevalencija metaboličkog sindroma bila je veća u ženskoj populaciji u svim dobnim skupinama (17).

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). Slučajni uzorci 100 stanovnika iz svakog sela i 101 imigranata prikupljeni su tijekom 2002. i 2003. godine (18). Ukupno je 34% ispitanika ispunilo sve kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma, uz značajne razlike u učestalosti između sela. Najviša prevalencija metaboličkog sindroma zabilježena je na otoku Mljetu (53%), gdje je svim ispitanicima utvrđena razina glukoze, mjerena natašte, iznad 6,1 mmol/L. Ispitanici s metaboličkim sindromom bili su značajno stariji od onih bez nje (srednja dob 60,0 nasuprot 53,0;  $P < 0,001$ ) (18). Korištena je ATP III definicija, s time 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, s većom

prevalencijom zabilježenom među ženama (39%) u odnosu na muškarce (28%) (18). 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% (18).

Prema NCEP kriterijima gdje je promatrana prevalencija metaboličkog sindroma u populaciji otoka Hvara, korišten je indeks tjelesne mase i omjer struka i bokova kao uvjet pretilosti. Istraživanja su pokazala da je prevalencija metaboličkog sindroma kod ispitanika s indeksom tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> iznosila 26% (32% za muškarce i 24% za žene), dok je kod ispitanika kod kojih je kao kriterij korišten omjer opsega struka i bokova iznosila 42% (57% za muškarce i 36% za žene) (19).

### **1.3. Rizični čimbenici za razvoj metaboličkog sindroma**

Razvoj metaboličkog sindroma je posljedica složenog međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Među okolišne rizične čimbenike ubrajamo ukupnost bioloških i ponašajnih čimbenika, te socioekonomske i psihosocijalne odrednice, kao što su dob i spol, tjelesna aktivnost, pušenje, konzumacija visokokalorične hrane i gaziranih zaslađenih pića, stres, depresivno osjećanje, anksioznost, ljutnja, obrazovanje, zaposlenje, zanimanje i sl., dok u genetske rizične čimbenike ubrajamo prisutnost tzv. «štedljivog» genotipa (engl. *thrifty genotype*), te prisutnost tzv. «štedljivog» fenotipa (engl. *thrifty phenotype*) (20).

Iako je patogeneza metaboličkog sindroma i pojedinih njegovih komponenti složena i još uvijek nerazjašnjena, središnja pretilost i inzulinska rezistencija su prepoznate kao glavni rizični čimbenici (21-24).

Inzulinska rezistencija (engl. *Insulin resistance - IR*) - definira se kao odgovor na inzulin manji od normalnog, što vodi do hiperinzulinemije koja je potrebna da bi se održala euglikemija. Naime, inzulinska rezistencija javlja se kad stanice u tijelu (jetra, skeletni mišići, masno tkivo) postanu manje osjetljive i na kraju rezistentne na inzulin. Glukoza se više ne može apsorbirati u

stanice, ali ostaje u krvi što za posljedicu ima sve veću sekreciju inzulina (hiperinulinemiju) u svrhu poboljšanja apsorpcije glukoze. Produkcija sve većih količina inzulina može za posljedicu imati iscrpljenje beta ( $\beta$ ) stanica gušterače. Jednom kad gušterača nije u stanju proizvoditi dovoljno inzulina, osoba postaje hiperglikemična i bit će joj dijagnosticiran dijabetes tipa 2. Čak i prije nego što se to dogodi, patofiziološki procesi se već događaju u tijelu, uključujući nakupljanje triglicerida, što dodatno pogoršava osjetljivost na inzulin i dovodi do mikrovaskularnih oštećenja pojedinih organa (25).

Središnja pretilost - pretilost se tradicionalno definira kao povećanje ukupne tjelesne mase. Za metaboličke poremećaje vezane uz pretilost nije toliko važna ukupna tjelesna masa već abdominalno masno tkivo čiji je pokazatelj opseg struka. Abdominalno masno tkivo sastoji se od visceralnog (engl. *visceral adipose tissue* - VAT) i potkožnog masnog tkiva (engl. *subcutaneous adipose tissue* - SAT). Visceralno masno tkivo je ono koje se prvenstveno smatra odgovornim za metaboličke učinke vezane za pretilost. Građeno je od velikih inzulin rezistentnih adipocita s dobro vaskulariziranom stromom prožetom upalnim stanicama. Povećanje lipolize u inzulin rezistentnim adipocitima vodi do povećane sinteze lipoproteina vrlo niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein* - VLDL) i lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein* - LDL) u jetri, dovodeći do dislipidemije (26, 27). Visceralno masno tkivo izlučuje brojne citokine koji imaju proupalno ili protuupalno djelovanje. Oni se nazivaju adipokini. Kod pretilosti dolazi do neravnoteže u izlučivanju tih citokina. Povećano je lučenje faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa), interleukina -1 (IL-1), interleukina - 6 ( IL-6), inhibitora aktivatora plazminogena – 1 (PAI -1), rezistina i fibrinogena (8, 28). Također, dolazi do povećanja razine leptina i reaktanta akutne upale CRP-a (C-reactive protein), a smanjenja razine adiponektina. Još se ne zna točni uzrok ovog poremećaja u lučenju citokina. Poznato je da dolazi do povećane infiltracije makrofaga, tzv. makrofaga masnog tkiva koji luče citokine. Kao uzrok povećanoj infiltraciji makrofaga smatra se hipoksija i apoptoza adipocita koja nastaje uslijed njihove hiperplazije i hipertrofije zbog pozitivne energetske balance (8, 28).

### 1.3.1. Prehrana

Među čimbenicima iz okoliša, prehrambene navike su od ključne važnosti i u prevenciji i u liječenju ovog sindroma. Međutim, trenutno ne postoji jedinstveno stajalište o najprimjerenijoj prehrani za prevenciju ovog sindroma. Opće preporuke uključuju smanjenje pretilosti, povećanje tjelesne aktivnosti i konzumiranje hrane koja se temelji na niskoj koncentraciji masti. Glavni problem takve prehrane je da dijeta bogata ugljikohidratima može pridonijeti povećanju triglicerida i smanjenju lipoproteina visoke gustoće (HDL). Iako je posljednjih nekoliko godina bila zastupljena prehrana s niskim udjelom ugljikohidrata, pokazalo se da ista sadrži veću koncentraciju zasićenih masnih kiselina, dok su razine voća, povrća i cjelovitih žitarica manje zastupljene u odnosu na nacionalnu prehrambenu preporuku (29). U novije vrijeme istraživana je povezanost kvalitete ugljikohidrata u odnosu na nastanak metaboličkog sindroma, te je naglasak bio na dijetalnim vlaknima i glikemijskom indeksu (29). Nadalje, uslijedio je i prijedlog ograničavanja unosa ukupne masnoće s naglaskom na kvalitetu masti, s dokazima o blagotvornim učincima zamjene nekih ugljikohidrata s mononezasićenim masnim kiselinama (29). Ostali ispitivani nutrijenti su bili kalcij, vitamin D i magnezij. Zajedno, dokazi sugeriraju da komponente prehrane koja se trenutno preporučuje kao "zdrava" su ujedno i odgovarajuće mjere prevencije metaboličkog sindroma, uključujući unos nisko zasićenih i trans masnih kiselina i uravnoteženi unos ugljikohidrata bogat dijetalnim vlaknima, kao i visoki unos voća i povrća, uz uključivanje mliječnih proizvoda s niskim udjelom masnoće (29).

Utjecaj mediteranske prehrane na metabolički sindrom praćen je i pozitivno ocijenjen u velikom broju znanstvenih studija. Mediteranska prehrana, koju karakterizira visok unos jednostrukonezasićenih masnih kiselina, prvenstveno iz maslina i maslinovog ulja, svakodnevna konzumacija voća, povrća, cjelovitih žitarica, niskomasnih mliječnih proizvoda, tjedna konzumacija ribe, mesa peradi, orašastih plodova i mahunarki, relativno nizak unos crvenog mesa te umjerena svakodnevna konzumacija crnog vina, dokazano pruža značajno antioksidativno i protuupalno djelovanje koje može pomoći u borbi protiv bolesti povezanih sa kroničnim upalama, uključujući pretilost, dijabetes tipa 2 te metabolički sindrom (30-31).



Istraživanja su pokazala da mediteranska prehrana ima blagotvorno djelovanje, ne samo na metabolički sindrom, već i na pojedinačne sastavnice (stanja) metaboličkog sindroma – opseg struka, razinu HDL kolesterola i triglicerida, krvni tlak te metabolizam glukoze. Jedna od znanstvenih studija je i velika Framingham Heart Study Offspring Cohort, u kojoj su analizirani podaci oko 5000 osoba. U studiji se dosljednost mediteranskom tipu prehrane utvrđivala putem *Mediterranean-style dietary pattern score (MSDPS)*, a rezultati su pokazali da je viši MSDPS povezan sa nižom HOMA vrijednosti (engl. *homeostatic model assessment*), što je mjera osjetljivosti na inzulin i funkciju beta stanica, manjim opsegom struka, nižom razinom glukoze u plazmi tijekom gladovanja, nižom razinom triglicerida te višom razinom HDL kolesterola (30). Također, sudionici sa najvišim MSDPA (gornja kvintila) imali su manji rizik za razvoj metaboličkog sindroma u odnosu na sudionike sa najnižim MSDOA (najniža kvintila) (30).

Vrlo ohrabrujuća studija objavljena je nedavno i obuhvaćala je meta-analizu 50 studija, objavljenih između 1994. i 2010. god. koje su proučavale djelovanje mediteranske prehrane, a u kojima je sudjelovalo ukupno 500 000 osoba. Prema podacima 35 studija, ova vrsta prehrane povezana je s prosječnim smanjenjem opsega struka za 0,43 cm, porastom razine HDL kolesterola za 0,065 mmol/L, sniženjem razine triglicerida za 6,14 mg/dcl, sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 2,35 odnosno 1,58 mmHg, razine glukoze u fazi gladovanja za 3,89 mg/dcl te HOMA-e za 0,45. (32).

### **1.3.1.1. Gazirana zaslađena pića**

Posljednjih nekoliko desetljeća širom svijeta povećana je potrošnja šećerom zaslađenih pića, koji uključuje cijeli spektar bezalkoholnih pića (soda), voćnih napitaka i energetskih i vitaminskih napitaka. Tako je npr. u SAD-u između kasnih 1970-ih i 2006.god. po stanovniku potrošnja zaslađenih pića povećana sa 64,4 na 141,7 kcal/dan, što predstavlja više od dvostrukog povećanja (33). Slično je i u ostalim dijelovima svijeta. Prodajni rezultati iz Coca Cole za 2007. godinu pokazuju porast konzumacije pića u Indiji i Kini od 14 i 18%, što ukazuje na znatno povećanje prodaje na razini cjelokupne populacije. Šećerom zaslađena pića se sastoje od

komponenti kao što su saharoza, fruktoza dobivena iz kukuruza (engl. *high fructose corn syrup*) te koncentri voćnog soka, a svi imaju slične metaboličke učinke (34). Sve više dokaza upućuje da je uobičajena potrošnja šećerom zaslađenih pića povezana s povećanim rizikom od metaboličkog sindroma i dijabetesa tipa 2 (35). Zbog visokog sadržaja brzo apsorbirajućih ugljikohidrata kao što je saharoza (50% glukoze i 50% fruktoze) i zbog visokog sadržaja fruktoze iz kukuruznog sirupa (najčešće 45% glukoze i 55% fruktoze), u kombinaciji s većim konzumiranim dozama, dolazi do povećanog rizika od razvoja metaboličkog sindroma, dijabetesa tipa 2, i to ne samo zbog povećane debljine nego i zbog povećanog dijetetskog glikemijskog tereta, što dovodi do inzulinske rezistencije, poremećaja  $\beta$ -stanica i upale (36).

### **1.3.2. Tjelesna aktivnost**

Tjelovježba se smatra važnom intervencijom u liječenju metaboličkog sindroma (37), a novije smjernice preporučuju pacijentima redovitu tjelesnu aktivnost srednjeg intenziteta: barem 30 min neprekidno (poželjno  $\geq 60$  min), 5 dana u tjednu (poželjno svakodnevno) (38). Povećanje tjelesne aktivnosti iznad ovih preporuka ima pozitivan učinak na zdravlje (39). Što se tiče vrste aktivnosti, preporučuje se aerobna aktivnost.

U svojem istraživanju Bateman i suradnici zaključili su da je aerobna aktivnost bila najučinkovitija u smanjenju rizika od srčanožilnih i metaboličkih bolesti (40). Avenell i suradnici pokazali su da je uključivanje tjelesne aktivnosti u programe mršavljenja dovelo do većeg gubitka tjelesne mase te do boljih vrijednosti HDL-a, triglicerida i arterijskog tlaka (41). U Cochrane sustavnom pregledu pokazalo se da je uključivanje tjelesne aktivnosti dovelo do poboljšanja lipida u krvi, arterijskog tlaka i glukoze u plazmi; tjelesna aktivnost rezultirala je sniženjem arterijskog tlaka od 2 mmHg, triglicerida od 0,2 mmol/L i glukoze natašte od 0,2 mmol/L (42).

Primarni cilj redovite tjelesne aktivnosti nije samo smanjenje tjelesne mase, već da tjelesna aktivnost kao dodatna mjera uz dijetu omogućava zdravo mršavljenje.

### **1.3.3. Pušenje**

Potrošnja duhana je jedan od vodećih uzroka smrti. Procjenjuje se da bi do 2030. godine više od 8 milijuna ljudi moglo umrijeti od pušenja i komplikacija povezanih s pušenjem (43).

Dokazano je da pušenje duhana ima ulogu u nastanku različitih sastavnica metaboličkog sindroma, te stoga može dovesti do pojave i progresije bolesti višestrukim mehanizmom. Međutim, dostupni podaci iz epidemioloških studija o ovom pitanju su nedosljedni i kontroverzni (43).

U istraživanju provedenom od strane Sun K. i suradnika, u kojem su korišteni podaci Medline, EMBASE i Cochrane Library baze podataka sve do ožujka 2012. godine, identificirane su potencijalne studije o povezanosti pušenja i metaboličkog sindroma (44). Analizom 13 studija, što je uključivalo 56.691 kontrola i 8.688 slučajeva ustanovljena je značajna povezanost između aktivnog pušenja i rizika od metaboličkog sindroma (relativni rizik (RR) iznosio je 1,26, 95% CI: 1,10-1,44) (44). U analizi doza-odgovor, rizik od metaboličkog sindroma bio je veći za aktivne pušače muškarce (grupiran RR 1,34, 95% CI: 1,20-1,50) nego što je bio za bivše pušače muškog spola (RR=1,19, 95% CI: 1,00-1,42) i viši za teške pušače (RR1,42, 95% CI: 1,27-1,59) u usporedbi sa pušačima koji su pušili manjim intezitetom (grupiran RR=1,10, 95% CI: 0,90-1,35) (44).

U istraživanju provedenom od Facchini i suradnika, razvidno je da je pušenje povezano i s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma. Naime, oni su u svojoj studiji 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 (45).

### **1.3.4. Genetski čimbenici rizika za razvoj metaboličkog sindroma**

Velike razlike u osjetljivosti i dobi pojave metaboličkog sindroma u pojedinaca sa sličnim profilom rizika upućuju na značajnu interakciju između genetskih i okolišnih čimbenika

(46). Poznato je da neki ljudi koji nisu pretili po tradicionalnim mjerama ipak su inzulin rezistentni i imaju abnormalno visoke razine metaboličkih faktora rizika. Primjeri su uočeni u pojedinaца koji imaju oba roditelja oboljela od dijabetesa, odnosno kod osoba koji imaju jednog roditelja i krvnog srodnika prvog ili drugog stupnja oboljela od dijabetesa (47). Vjerojatno je da je izraženost svakog metaboličkog čimbenika rizika djelomično i pod utjecajem vlastite genske kontrole, što utječe na odgovor na različita okolišna okruženja. Na primjer, niz polimorfizama u genima koji utječu na metabolizam lipoproteina povezani su s pogoršanjem dislipidemije među pretilim ljudima (48).

Prema Neelovoj hipotezi štedljivog genotipa (engl. *thrifty genotype hypothesis*), kod pojedinaца koji žive u teškim životnim uvjetima sa nestabilnim zalihama hrane povećat će se šanse za opstanak ukoliko isti pohrane višak energije, kao što je to bio slučaj kroz veći dio evolucije ljudske vrste. Genetska selekcija bi u takvom okruženju pogodovala očuvanju genotipa koji se očituje u učinkovitijoj pohrani energije u masnom tkivu. Međutim, odabrane genetske varijante koje su favorizirane tijekom pothranjenosti će postati nepovoljne kada se prehrana poboljša. Ova hipoteza pretpostavlja da su zajedničke varijante štedljivog genotipa preduvjet za metabolički sindrom.

Hipotezu o štedljivom fenotipu (engl. *thrifty phenotype hypothesis*) je dao Hales i Baker 1992.god. (49), prema kojoj će novoođenčad, koja su intrauterino pothranjena, biti prilagođena na prehranu siromašnu nutrijentima tako što će smanjiti potrošak energije i postati „štedljivi“. Ove metaboličke adaptacije korisne su kod pojedinaца koji se slabo hrane tijekom djetinjstva i odrasla života. Međutim, s povećanim unosom hrane, te prilagodbe više nisu od koristi i mogu dovesti do povećanog rizika od metaboličkog sindroma u kasnijem životu. Podrška za ovu hipotezu dolazi od strane udruženja koja su promatrali povezanost djece s niskom porođajnom težinom s kasnijim razvojem inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (50).

#### **1.4. Zdravstvene posljedice metaboličkog sindroma**

Metabolički sindrom danas se smatra velikim javnozdravstvenim problemom. U mnogim istraživanjima metabolički sindrom se pokazao kao važan čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2, kao i za razvoj bolesti srca i krvnih žila (51). Nadalje, pokazalo se da je metabolički sindrom povezan s nekim drugim bolestima koje se javljaju u pretilih osoba, posebice sa steatozom (masna jetra), hepatocelularnim i intrahepatičkim kolangiokarcinomom, kroničnom bubrežnom bolesti, sindromom policističnih jajnika, opstruktivnom apnejom u snu (*OSA*), hiperuricemijom i gihtom (51).

Istraživanja provedena na odraslim osobama u SAD-u su pokazala da su osobe koje su imale metabolički sindrom prijavile lošiju kvalitetu života povezanu sa zdravljem od ispitanika koji nisu imali ovaj sindrom. Isti su kao posljedice navodili tjelesne i duševne probleme (51).

##### **1.4.1. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za oboljenje od kroničnih bolesti**

Kao što je i ranije navedeno, metabolički sindrom znatno povećava mogućnost oboljenja od kroničnih bolesti kao što su dijabetes, bolesti srca i krvnih žila, hipertenzija, bolesti bubrega, ateroskleroza itd (51).

Uska povezanost između metaboličkog sindroma i posljedičnog razvoja dijabetesa dokazana je u više studija. Metaanaliza 16 multietničkih kohortnih studija pokazala je da je relativni rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 iznosio između 3,53 i 5,17 ovisno o primijenjenoj definiciji (kriterijima) za metabolički sindrom, kao i o proučavanoj populaciji. Primjerice, primjenom ATP III definicije, relativni rizik od pojave dijabetesa tipa 2 uz prisutnost metaboličkog sindroma bio je 2,1-puta veći nego u osoba bez metaboličkog sindroma, dok je prema WHO-kriterijima iznosio čak 3,6. Razlika koja je nastala zbog uporabe različitih kriterija za metabolički sindrom naglašava, između ostaloga, važnost inzulinske rezistencije, koja je zastupljena u WHO definiciji (a nije u ATP III-kriterijima) u patogenezi dijabetesa tipa 2 (51).

U odnosu na rizik od srčanožilnih bolesti, tri metaanalize su pokazale da metabolički sindrom povećava rizik od pojave srčanožilnih bolesti (relativni rizik od 1,53 do 2,18), kao i sveukupnu smrtnost (relativni rizik od 1,27 do 1,60) (52-54). Proučavani rizik i smrtnost od srčanožilnih bolesti pripisivani su i samoj debljini. Uzevši u obzir većinu dokaza, ipak se smatra da je povećani rizik povezan sa sastavnicama metaboličkog sindroma i inzulinskom rezistencijom, a ne da je posljedica same pretilosti. Sljedeće studije potkrepljuju tu tezu: a) studija u Framinghamskoj populaciji pokazala je da pretile osobe bez metaboličkog sindroma nisu imale znatno povećan rizik od dijabetesa tipa 2 ili srčanožilnih bolesti, dok su pretile osobe s metaboličkim sindromom imale 10 puta veći rizik od razvoja šećerne bolesti i dvostruko veći rizik od srčanožilnih bolesti u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase i bez prisutnosti metaboličkog sindroma (55); b) u istraživanju McLaughlin i suradnika na 211 osoba 1. stupnja pretilosti (BMI = 30 – 35), inzulinska osjetljivost varirala je do šest puta, a ispitanici s najvišim vrijednostima inzulinske rezistencije imali su i najviše vrijednosti arterijskog tlaka, triglicerida i glukoze u krvi te najniže vrijednosti HDL-kolesterola, bez obzira na stupanj debljine (56). Stoga se može zaključiti da nemaju sve pretile osobe jednak rizik od razvoja srčanožilnih bolesti i dijabetesa tipa 2, već da se rizik razlikuje ovisno o inzulinskoj osjetljivosti te je najviši za one pretile osobe u kojih se razvila inzulinska rezistencija. Nadalje, u osoba s metaboličkim sindromom rizik je povezan i s postojanjem supkliničkih srčanožilnih bolesti, primjerice promjena vidljivih na elektrokardiografiji, ultrazvuku karotida, ehokardiografiji itd. (57).

Metabolički sindrom i kronična bubrežna bolest (KBB) dva su usko povezana poremećaja. Iako patofiziološka poveznica nije do kraja objašnjena, smatra se da su dva kriterija koja ulaze u dijagnozu metaboličkog sindroma presudna za progresiju bubrežne bolesti, a to su hipertenzija i hiperglikemija (inzulinska rezistencija). Istraživanja su pokazala da hipertenzija i inzulinska rezistencija kao sastavnice metaboličkog sindroma uzrokuju oštećenje glomerularne funkcije i razvoj glomeruloskleroze, što za posljedicu ima progresiju bubrežne bolesti sve do završnog stupnja KBB-a (58-60). U istraživanju koja su provedena na 25.868 bolesnika koji su imali 3. i 4. stupanj KBB-a, Navaneethan i suradnici su utvrdili da 60% bolesnika boluje od metaboličkog sindroma i našli statistički značajnu povezanost između metaboličkog sindroma i razvoja završnog stupnja KBB-a (61). Također uočena je povezanost između povišenih triglicerida i smrtnosti kod bolesnika mlađih od 65 godina u 3. i 4. stupnju KBB-a (62).

#### 1.4.2. Metabolički sindrom kao rizik za smrtni ishod

Procjenjuje se da oko četvrtina svjetske populacije odraslih osoba ima metabolički sindrom. Sastavnice metaboličkog sindroma kao što su pretilost, dislipidemija, hipertenzija i intolerancija glukoze povećavaju rizik za obolijevanje od različitih bolesti, kao i rizik od ukupne smrtnosti. Procjenjuje se da je dvaput vjerojatnije da će osobe koje boluju od metaboličkog sindroma umrijeti, a tri puta je vjerojatnije da će imati srčani ili moždani udar u odnosu na osobe koje nemaju metabolički sindrom (63, 64).

Metabolički sindrom kao kombinacija tih rizičnih čimbenika 5 puta povećava rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (64), a 2 puta za razvoj kardiovaskularnih bolesti (65), te se isti smatra pokretačkom snagom nastanka epidemije kardiovaskularnih bolesti. Mottilo i suradnici su meta-analizom došli do rezultata da se metabolički sindrom povezuje s 2 puta većim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i 1,5 puta većom smrtnosti. Relativni rizik za kardiovaskularne bolesti je bio 2,35, za smrtnost od kardiovaskularnih bolesti 2,40, opću smrtnost 1,58, infarkt miokarda 1,99 i moždani udar 2,27 (65).

Tri uzastopne velike metaanalize sustavno su pokazale da osobe s metaboličkim sindromom imaju povećan rizik od kardiovaskularnih incidenata. Najnovija i najveća od njih uključivala je 951.083 pacijenta, a rezultati su pokazali da je metabolički sindrom povezan s dvostrukim povećanjem kardiovaskularnog oboljenja i 1,5-strukim povećanjem smrtnosti od svih uzroka (engl. *all-cause mortality*). To istraživanje je pokazalo da je kardiovaskularni rizik bio viši kod žena u odnosu na muškarce. Nadalje, utvrđeno je da je kardiovaskularni rizik i dalje visok kod bolesnika s metaboličkim sindromom, ali bez dijabetesa, te da sindrom predviđa kardiovaskularne incidente i/ili dijabetes neovisno o drugim čimbenicima rizika (66).

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**



## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj istraživanja bio je ustanoviti prevalenciju metaboličkog sindroma u populaciji otoka Korčule i grada Splita. Nadalje, dodatni cilj je bio ustanoviti koji čimbenici su povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma, poglavito dob, spol, socioekonomski status, pušenje, tjelesna aktivnost i način prehrane.

## **2.2. Hipoteza**

Glavna hipoteza istraživanja:

Ispitanici iz grada Splita imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na ispitanike iz nekoliko mjesta na otoku Korčuli.

Dodatne hipoteze:

1. Ispitanici muškog spola imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na ispitanice.
2. Ispitanici starije dobi imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma.
3. Ispitanici koji nemaju metabolički sindrom su više obrazovani, u manjem postotku puše, više su tjelesno aktivni i zdravije se hrane od ispitanika s metaboličkim sindromom.

### **3. METODE**

Prema epidemiološkom ustroju ovo istraživanje je presječno istraživanje. Korišteni podaci dobiveni su u okviru projekta „Pleitropija, genske mreže i putevi u izoliranim ljudskim populacijama: 10.001 Dalmatinac“ (HRZZ 8875).

### **3.1. Ispitanici**

Prema principima prigodnog uzorkovanja, tijekom 2007. godine u istraživanje je uključeno 969 ispitanika s otoka Korčule, iz područja grada Korčule i okolnih naselja. Tijekom 2008/09. godine provedeno je prikupljanje podataka na području grada Splita, kad je u istraživanje uključeno 1012 ispitanika. Godine 2012. provedeno je novo uzorkovanje i uključivanje ispitanika iz Smokvice i okolnih naselja u središnjem dijelu otoka Korčule (N=879), a tijekom 2013. i 2014. godine u istraživanje su uključeni ispitanici iz Blata na Korčuli (N=987). Konačan uzorak je sačinjavalo 3847 ispitanika. Jedino ograničenje za uključivanje u istraživanje je bila dob  $\geq 18$  godina.

Svi ispitanici su prije uključivanja u istraživanje potpisali informirani pristanak, nakon što im je objašnjena svrha, ciljevi, prednosti sudjelovanja kao i mogući nedostaci, a mogli su i postavljati pitanja ukoliko im je bilo štogod nejasno. Provedba istraživanja odobrena je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu (Korčula 2007.) te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (Split 2008/09. i Korčula 2012-14.).

### **3.2. Postupci i metode**

Nakon što su ispitanici potpisali informirani pristanak za uključivanje u istraživanje, pristupili su vađenju krvi na tašte. Nakon toga su ispunili opsežan upitnik. Za potrebe ovog istraživanja korišten je samo dio prikupljenih podataka, uključujući podatke o spolu, dobi, zdravstvenom statusu (anamneza), socioekonomskom statusu i navikama, poput pušenja duhana, konzumacije alkohola i načinu prehrane. Osim toga, provedena su i antropometrijska mjerenja i mjerenje krvnog tlaka.

Iz anamneze su korišteni podaci o prisutnosti dijagnosticirane hipertenzije, dijabetesa tipa 2 i hiperlipidemije, kao i lijekovima za iste bolesti, ukoliko ih ispitanici koriste. Za procjenu socioekonomskog statusa koristila su se dva podatka: obrazovanje, izraženo kao broj godina završenog školovanja te je procijenjen materijalni status na način da su ispitanici odgovorili na 16 pitanja o tome posjeduju li sljedeća materijalna dobra: vodovod, WC s ispiranjem, kupaonicu, centralno ili plinsko grijanje, drvene podove, telefon, videorekorder, škrinju za zamrzavanje, dva TV-a, stroj za pranje suđa, kompjuter, biblioteku (više od 100 knjiga), umjetničke slike/predmete, automobil, vikendicu/drugi stan, brod. Za svaki potvrdni odgovor dodijeljen je jedan bod, a maksimalan broj bodova je bio 16.

Antropometrijska mjerenja su uključivala mjerenje mase i tjelesne visine korištenjem kalibriranog stadiometra i vage (Seca GMBH & Co, model 704) te opsega struka i kukova korištenjem neelastične mjerne trake, s podjelom na milimetre. Pri tome su ispitanici bili obučeni u laganu odjeću ili donje rublje. Mjerenje krvnog tlaka provedeno je u sjedećem položaju, nakon mirovanja u trajanju od barem 5 minuta. Svakom ispitaniku tlak je izmjeren dva puta, a u analizi je korištena prosječna vrijednost ta dva mjerenja. Sva mjerenja su proveli educirani zdravstveni djelatnici i pri tome su koristili standardne procedure.

U upitniku o navikama ispitanici su odgovorili na pitanja o pušenju duhana (pušač, nepušač ili bivši pušač – ukoliko je osoba prestala pušiti prije više od jedne godine), na pitanja o samoprocijenjenoj razini tjelesne aktivnosti (laka, umjerena ili teška) te na niz pitanja o prehrambenim navikama za 50 namirnica i/ili skupina namirnica. Od pitanja o načinu prehrane za potrebe analize podataka u ovom istraživanju odabrana je konzumacija crvenog mesa, mesnih prerađevina i zaslađenih pića (gazirana pića, Cedevita) kao predstavnici nezdravog načina prehrane. Kao predstavnici zdrave prehrane u analizu su uključene sljedeće namirnice: voće, povrće, riba, maslinovo ulje (svaki dan, ponekad, nikad) i vino (1/tjedan). Za voće, povrće i ribu, ispitanici su mogli odgovoriti o učestalosti konzumacije koristeći sljedeće ponuđene odgovore: svaki dan, 2-3 puta tjedno, jednom tjedno, jednom mjesečno, rijetko ili nikada.

### 3.2.1. Biokemijska analiza

Neposredno nakon vađenja krvi, uzorak krvi je obrađen u terenskom laboratoriju i u roku od 30 minuta pohranjen u zamrzivač na  $-80^{\circ}\text{C}$  za potrebe biokemijske analize. Za uzorke ispitanika koji su se u istraživanje uključili na Korčuli 2007. godine, kao i ispitanika iz grada Splita (2008/09), biokemijska analiza provedena je u akreditiranom laboratoriju „Labor Centar“ u Zagrebu (engl. *Randox international quality assessment sample*, RIQAS), a uzorci su do laboratorija poslani hitnom kurirskom službom u još uvijek smrznutom obliku, kako bi se osigurala njihova kvaliteta. Biokemijska analiza za uzorke prikupljene na Korčuli tijekom 2012-14. godine provedena je u laboratoriju „Poliklinika Brayer“ u Zagrebu. Oba laboratorija koristila su istu standardnu metodu određivanja biokemijskih parametara.

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci o koncentraciji glukoze (mmol/L), triglicerida (mmol/L), ukupnog kolesterola (mmol/L), LDL kolesterola (mmol/L) i HDL kolesterola (mmol/L).

### 3.2.2. Definicija metaboličkog sindroma

Za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma korištena je najnovija, JIS definicija (engl. *Joint Interim Statement*) (8). Prema navedenoj definiciji, dijagnoza metaboličkog sindroma je postavljena ukoliko je ispitanik zadovoljio  $\geq 3$  kriterija od njih ukupno 5 (Tablica 1).

Prema navedenoj JIS definiciji, žene su zadovoljile kriterij povećanog opsega struka ukoliko im je izmjereni opseg struka bio  $\geq 80$  cm, a muškarci ako im je opseg struka iznosio  $\geq 94$  cm. Granična vrijednost koncentracije triglicerida za oba spola je bila  $\geq 1,7$  mmol/L ili uzimanje lijekova ili anamnestički podatak o povišenim trigliceridima. Za koncentraciju glukoze na tašte kriterij je bio zadovoljen ukoliko je koncentracija bila  $\geq 5,6$  mmol/L ili je ispitanik uzimao lijekove, dok je za arterijski tlak kriterij bio  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova. Smanjena koncentracija HDL kolesterola bila je prisutna kao sastavnica metaboličkog sindroma ukoliko je njegova koncentracija kod žena bila  $< 1,3$  mmol/L, a kod muškaraca  $< 1,0$  mmol/L.

### 3. 3. Statistička raščlamba

U analizi podataka korištene su metode opisne i inferencijalne statistike. Za opisni prikaz podataka korišteni su apsolutni brojevi i postoci za kategorijske i ordinalne varijable, a medijan i interkvartilni raspon (IKR) za numeričke varijable, s obzirom da su svi numerički podaci odstupali od normalne raspodjele, što je testirano pomoću Kolmogorov-Smirnovljeva testa. Za potrebe prikaza prevalencije metaboličkog sindroma korištena je gruba stopa prevalencije (engl. *crude prevalence rate*), kao i dobno standardizirana stopa prevalencije (engl. *age-standardized prevalence rate*), koja je izračunata korištenjem nove europske standardne populacije.

Za testiranje razlike između skupina ispitanika za kategorijske i ordinalne varijable korišten je hi-kvadrat test, dok je za numeričke varijable korišten Kruskal-Wallis test, zbog podataka koji su odstupali od normalne raspodjele. U analizi korelacije između numeričkih varijabli korišten je Spearmanov rank test (zbog podataka koji su odstupali od normalne raspodjele).

Konačno, korištena je i multivarijatna analiza podataka – logistička regresija, za potrebu identifikacije čimbenika koji su povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma. U model su uvrštene sljedeće varijable: spol, dob (kao ordinalna varijabla), mjesto stanovanja, obrazovanje (numerička varijabla), materijalni status (numerička varijabla), pušenje (kategorijska varijabla), tjelesna aktivnost (ordinalna varijabla), konzumacija vina (numerička varijabla), konzumacija voća (numerička varijabla), konzumacija povrća (numerička varijabla), konzumacija maslinovog ulja (binarna varijabla), konzumacija ribe (numerička varijabla), konzumacija crvenog mesa (numerička varijabla), konzumacija mesnih prerađevina (numerička varijabla), konzumacija zaslađenih pića (numerička varijabla).

U provedbi statističke analize korišten je statistički paket IBM SPSS Statistics v19. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $\alpha < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

Od ukupno 3847 uključenih ispitanika, njih 104 je isključeno iz analize jer za njih nije postojao podatak o opsegu struka, a dodatnih 28 ispitanika nije imalo izmjerene biokemijske pokazatelje, što znači da se konačan uzorak uključen u analizu sastojao od 3715 ispitanika.

S obzirom na podskupine ispitanika po mjestu stanovanja, nije bilo značajne razlike u sastavu po spolu, dok je statistički značajna razlika zabilježena u dobnom sastavu, pri čemu su ispitanici iz grada Korčule bili najstariji, s medijanom dobi od 57 godina, a ispitanici iz grada Splita bili su najmlađi, s medijanom dobi od 52 godine ( $P < 0,001$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Demografske osobine ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

	Split N=1006	Grad Korčula N=903	Smokvica N=857	Blato N=949	P
Žene; N (%)	615 (61,1)	583 (64,6)	525 (61,3)	615 (64,8)	0,181
Muškarci; N (%)	391 (38,9)	320 (35,4)	332 (38,7)	334 (35,2)	
Dob (godine); medijan (IKR)	52,0 (21,0)	57,0 (19,0)	55,0 (24,0)	54,0 (25,7)	<0,001

IKR – interkvartilni raspon

S obzirom na mjesto stanovanja pronađena je statistički značajna razlika u oba pokazatelja socioekonomskog statusa, u razini obrazovanja ( $P < 0,001$ ) i u materijalnom statusu ( $P < 0,001$ ) (Tablica 3). Osim toga, zabilježena je i značajna razlika u prosječnoj vrijednosti ITM-a, prosječnom sistoličkom i dijastoličkom tlaku, prevalenciji pušača i razini tjelesne aktivnosti (Tablica 3). Pri tome su ispitanici iz grada Korčule imali najmanji udio pušača (22,8%), a ispitanici iz Smokvice su imali najveći udio nepušača (53,0%) (Tablica 3). S obzirom na prosječnu dnevnu tjelesnu aktivnost zabilježen je najveći udio ispitanika s teškom tjelesnom aktivnošću u skupini ispitanika iz Smokvice (12,8%), a najveći udio ispitanika s lakom tjelesnom aktivnošću nalazi se u skupini ispitanika iz Splita (35,4%) (Tablica 3).



Tablica 3. Socioekonomske, antropometrijske i ponašajne osobine ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

	Split N=1006	Grad Korčula N=903	Smokvica N=857	Blato N=949	P
Obrazovanje (godine završene škole); medijan (IKR)	12,0 (4,0)	12,0 (4,0)	12,0 (4,0)	12,0 (2,0)	<0,001
Materijalni status; medijan (IKR)	12,0 (3,0)	11,0 (4,0)	10,0 (3,0)	10,0 (4,0)	<0,001
ITM (kg/m <sup>2</sup> ); medijan (IKR)	27,0 (6,0)	28,0 (6,0)	27,0 (6,0)	26,0 (5,0)	<0,001
Sistolički tlak; medijan (IKR)	124,0 (23,0)	137,0 (28,0)	130,0 (20,0)	130,0 (20,0)	<0,001
Dijastolički tlak; medijan (IKR)	76,0 (16,0)	80,0 (12,0)	80,0 (10,0)	80,0 (10,0)	<0,001
Pušenje; N (%)					
Pušači	266 (26,5)	205 (22,8)	249 (29,2)	279 (29,6)	<0,001
Bivši pušači	278 (27,7)	249 (27,7)	152 (17,8)	184 (19,6)	
Nepušači	461 (45,9)	444 (49,4)	452 (53,0)	478 (50,8)	
Tjelesna aktivnost; N (%)					
Laka	355 (35,4)	184 (20,6)	167 (20,0)	180 (19,5)	<0,001
Umjerena	610 (60,9)	615 (68,9)	562 (67,2)	675 (73,0)	
Teška	37 (3,7)	94 (10,5)	107 (12,8)	70 (7,6)	

IKR – interkvartilni raspon

Ispitanici iz grada Korčule imali su najvišu prosječnu vrijednost koncentracije glukoze na tašte (medijan 5,4 mmol/L, interkvartilni raspon [IKR] 1,0), kao i najvišu prosječnu vrijednost koncentracije triglicerida (medijan 1,2 mmol/L, IKR 0,8), ali i najnižu prosječnu vrijednost koncentracije ukupnog kolesterola (medijan 5,8 mmol/L, IKR 1,5) i LDL kolesterola (medijan 3,7 mmol/L, IKR 1,3) (Tablica 4). Statistički značajna razlika u razdiobi biokemijskih parametara s obzirom na mjesto stanovanja ispitanika pronađena je za koncentraciju glukoze (P=0,014) i koncentraciju HDL kolesterola (P=0,026) (Tablica 4).

Tablica 4. Biokemijski pokazatelji u ispitanika s obzirom na mjesto stanovanja

	Split N=1006	Grad Korčula N=903	Smokvica N=857	Blato N=949	P
Glukoza (mmol/L); medijan (IKR)	5,0 (1,0)	5,4 (1,0)	5,0 (1,0)	5,0 (1,0)	0,014
Trigliceridi (mmol/L); medijan (IKR)	1,0 (1,0)	1,2 (0,8)	1,0 (1,0)	1,0 (1,0)	0,376
Ukupni kolesterol (mmol/L); medijan (IKR)	6,0 (2,0)	5,8 (1,5)	6,0 (2,0)	6,0 (2,0)	0,069
HDL (mmol/L); medijan (IKR)	1,0 (1,0)	1,4 (0,5)	1,0 (1,0)	2,0 (1,0)	0,026
LDL (mmol/L); medijan (IKR)	4,0 (1,0)	3,7 (1,3)	4,0 (1,0)	4,0 (1,0)	0,053

IKR – interkvartilni raspon

Nakon primjene JIS kriterija za dijagnozu metaboličkog sindroma, dobivena je prevalencija metaboličkog sindroma, kao i njegovih pojedinačnih sastavnica, čija je učestalost prikazana u Tablici 5. Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila je 42,2% u ukupnom uzorku. U promatranim naseljima najviša gruba stopa prevalencije zabilježena je podskupini ispitanika iz grada Korčule, čak 48,9%, a slijedili su ispitanici iz Smokvice s grubom stopom prevalencije od 46,3%, dok je u gradu Splitu bilo 36% ispitanika s postavljenom dijagnozom metaboličkog sindroma (Tablica 5). Od pojedinačnih sastavnica, najučestalija je bila prisutnost povećanog opsega struka (između čak 72-80%), a slijedio je povišeni krvni tlak (između 45-68%), povišena koncentracija glukoze (između 36,7-42,7%), povišena koncentracija triglicerida (između 26,9-34,4%), dok je učestalost snižene koncentracije HDL kolesterola bila najmanje zastupljena od svih sastavnica (između 12,5-21,8%) (Tablica 5).

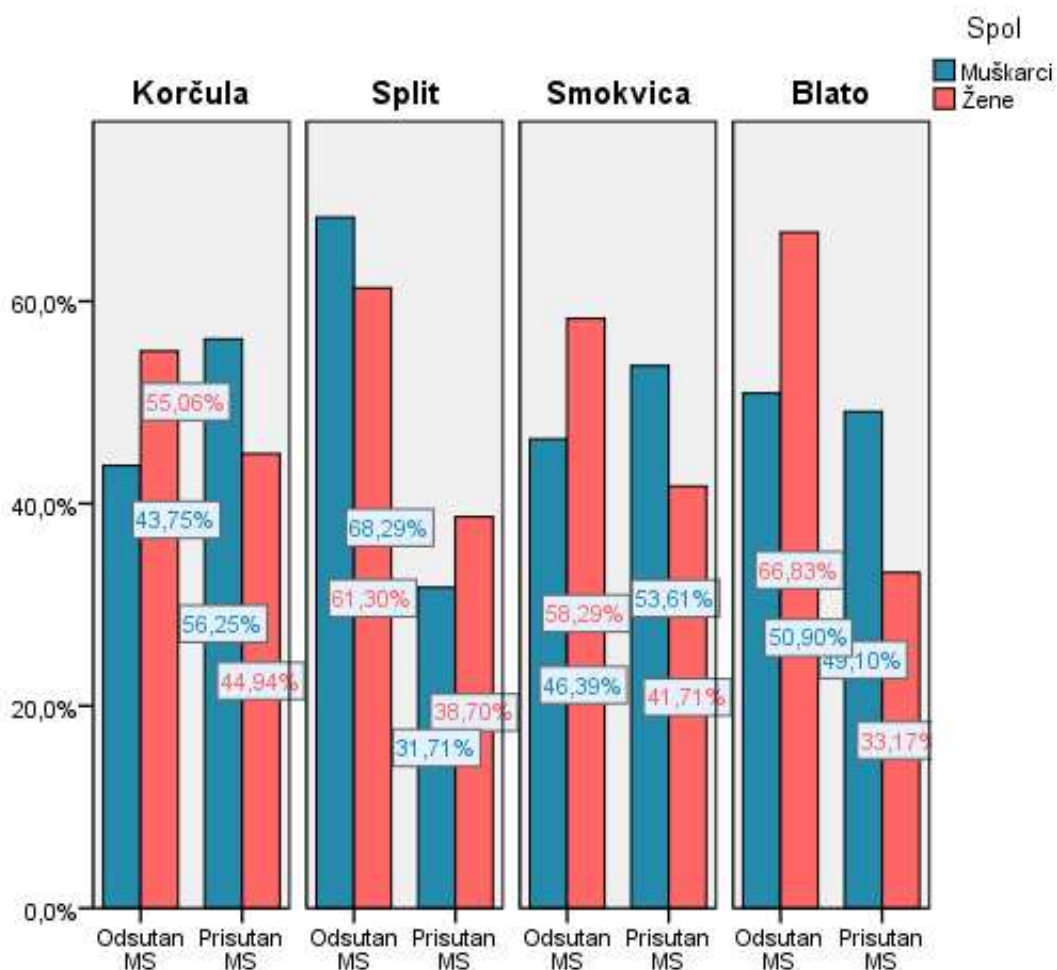
Nakon provedene dobne standardizacije, dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma u ukupnom uzorku iznosila je 24,6%. Najviša dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma zabilježena je u poduzorku ispitanika iz Smokvice (27,1%), a slijedili su grad Korčula s 26,5%, grad Split s 23,1%, a najmanja dobno

standardizirana prevalencija od 22,6% zabilježena je u ispitanika iz Blata na Korčuli, bez statistički značajne razlike (P=0,388) (Tablica 5).

Tablica 5. Prevalencija pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma i prevalencija metaboličkog sindroma s obzirom na mjesto stanovanja ispitanika

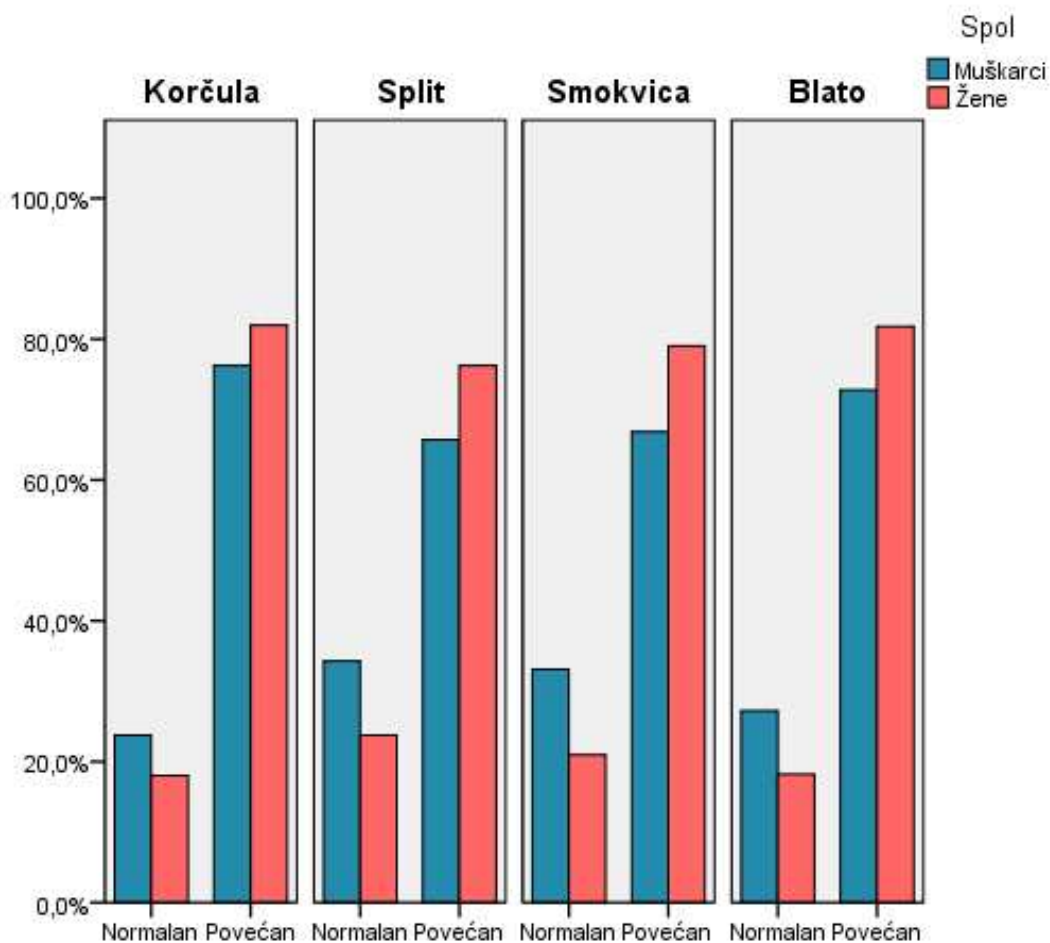
	Split N=1006	Grad Korčula N=903	Smokvica N=857	Blato N=949	P
Povećan opseg struka; N (%)	726 (72,2)	722 (80,0)	637 (74,3)	746 (78,6)	<0,001
Povišena koncentracija triglicerida; N (%)	319 (31,7)	274 (30,3)	295 (34,4)	255 (26,9)	0,005
Snižena koncentracija HDL-a; N (%)	180 (17,9)	197 (21,8)	170 (19,8)	119 (12,5)	<0,001
Povišena koncentracija glukoze; N (%)	399 (39,7)	386 (42,7)	330 (38,5)	348 (36,7)	0,057
Povišen krvni tlak; N (%)	455 (45,2)	614 (68,0)	544 (63,5)	563 (59,3)	<0,001
Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma; N (%)	362 (36,0)	442 (48,9)	397 (46,3)	368 (38,8)	<0,001
Standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma; %	23,1	26,5	27,1	22,6	0,388

U prikazu grube stope prevalencije metaboličkog sindroma s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako muškarci imaju nešto višu prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na žene u svim naseljima na otoku Korčuli, dok je u gradu Splitu situacija obrnuta, tj. u žena je zabilježena veća prevalencija metaboličkog sindroma, gdje je zabilježena i najniža gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma (Slika 1).



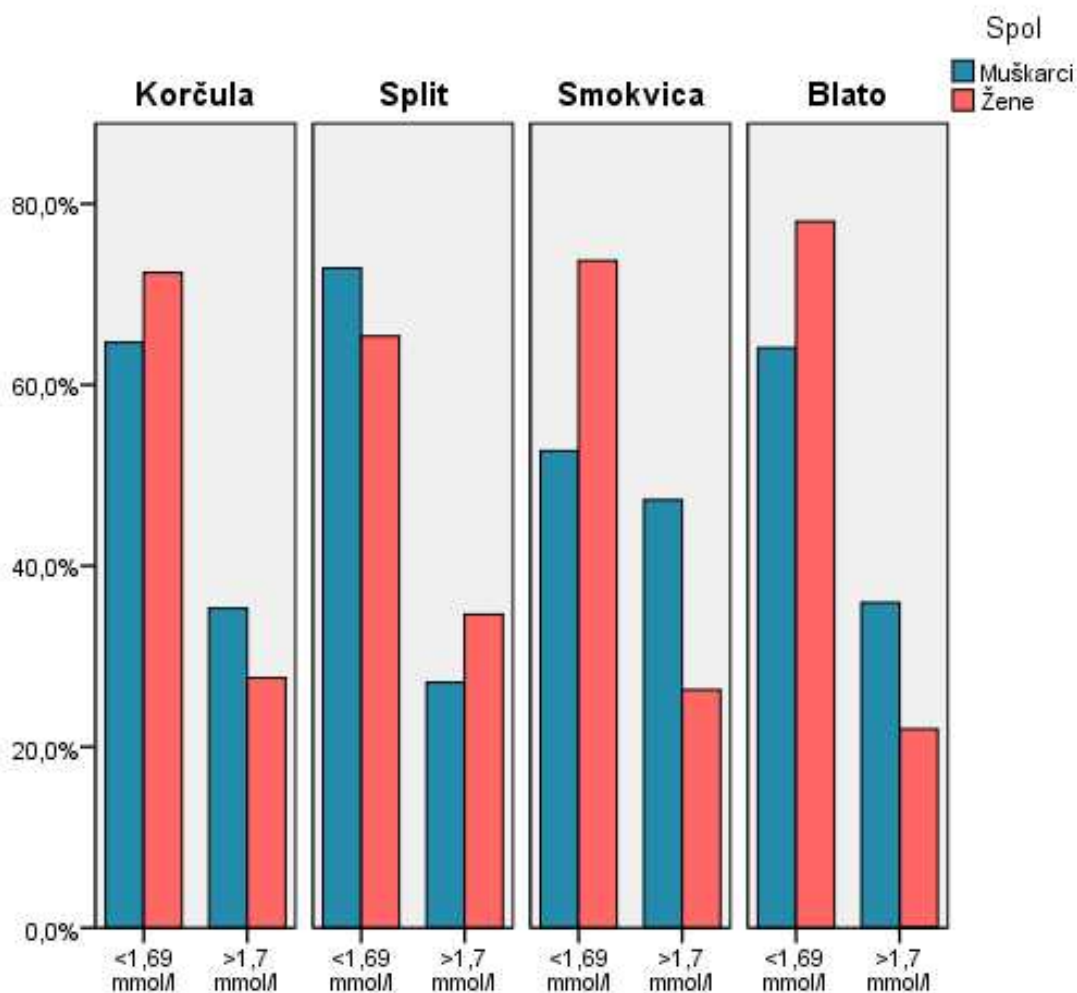
Slika 1. Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma (MS) s obzirom na spol i mjesto stanovanja

U prikazu grube stope prevalencije povećanog opsega struka s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako žene imaju nešto višu prevalenciju povećanog opsega struka u odnosu na muškarce u svim ispitanim naseljima (Slika 2).



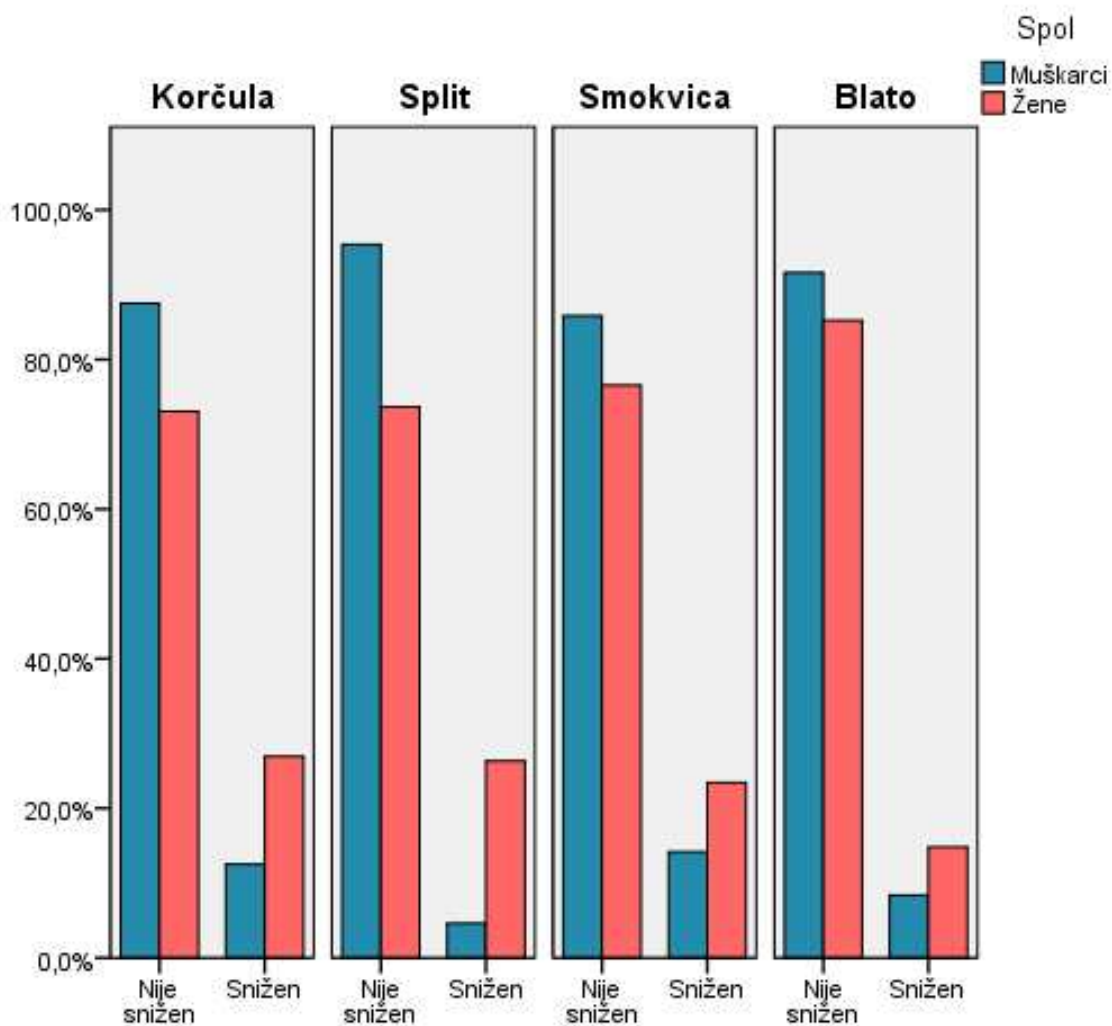
Slika 2. Gruba stopa prevalencije povećanog opsega struka s obzirom na spol i mjesto stanovanja

U prikazu grube stope prevalencije povećane koncentracije triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/L) s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako muškarci imaju nešto višu prevalenciju povećane koncentracije triglicerida u odnosu na žene u svim naseljima na otoku Korčuli, dok je u gradu Splitu situacija obrnuta, tj. u žena je zabilježena veća prevalencija povećane koncentracije triglicerida u odnosu na muškarce (Slika 3).



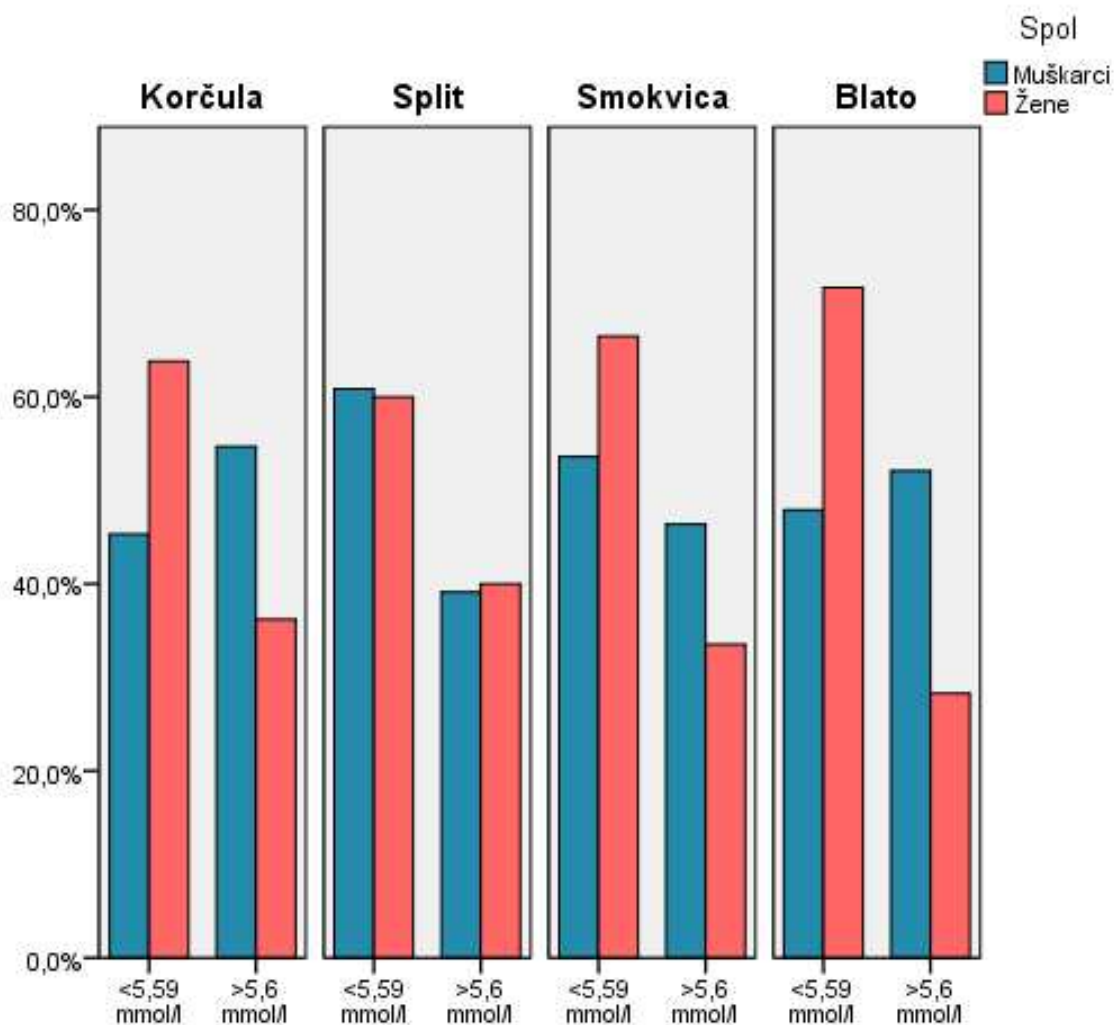
Slika 3. Gruba stopa prevalencije povećane koncentracije triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/L) s obzirom na spol i mjesto stanovanja

U prikazu grube stope prevalencije snižene koncentracije HDL kolesterola s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako žene imaju veću prevalenciju snižene koncentracije HDL kolesterola u odnosu na muškarce u svim ispitanim naseljima (Slika 4).



Slika 4. Gruba stopa prevalencije snižene koncentracije HDL kolesterola s obzirom na spol i mjesto stanovanja

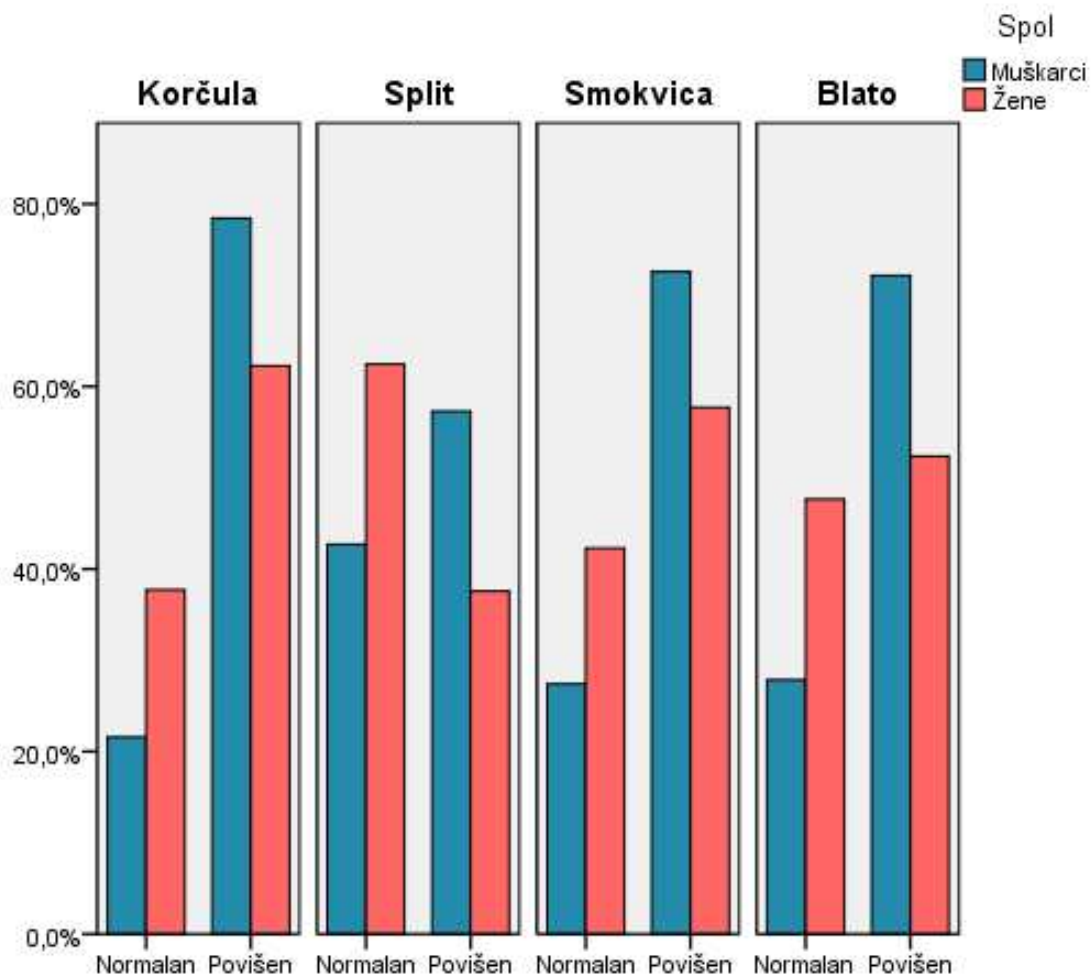
U prikazu grube stope prevalencije povišene koncentracije glukoze s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako muškarci imaju veću grubu stopu prevalencije povišene koncentracije glukoze u odnosu na žene u svim naseljima na otoku Korčuli, dok je u gradu Splitu prevalencija povišene koncentracije glukoze u žena i u muškaraca gotovo jednaka (Slika 5).



Slika 5. Gruba stopa prevalencije povišene koncentracije glukoze s obzirom na spol i mjesto stanovanja

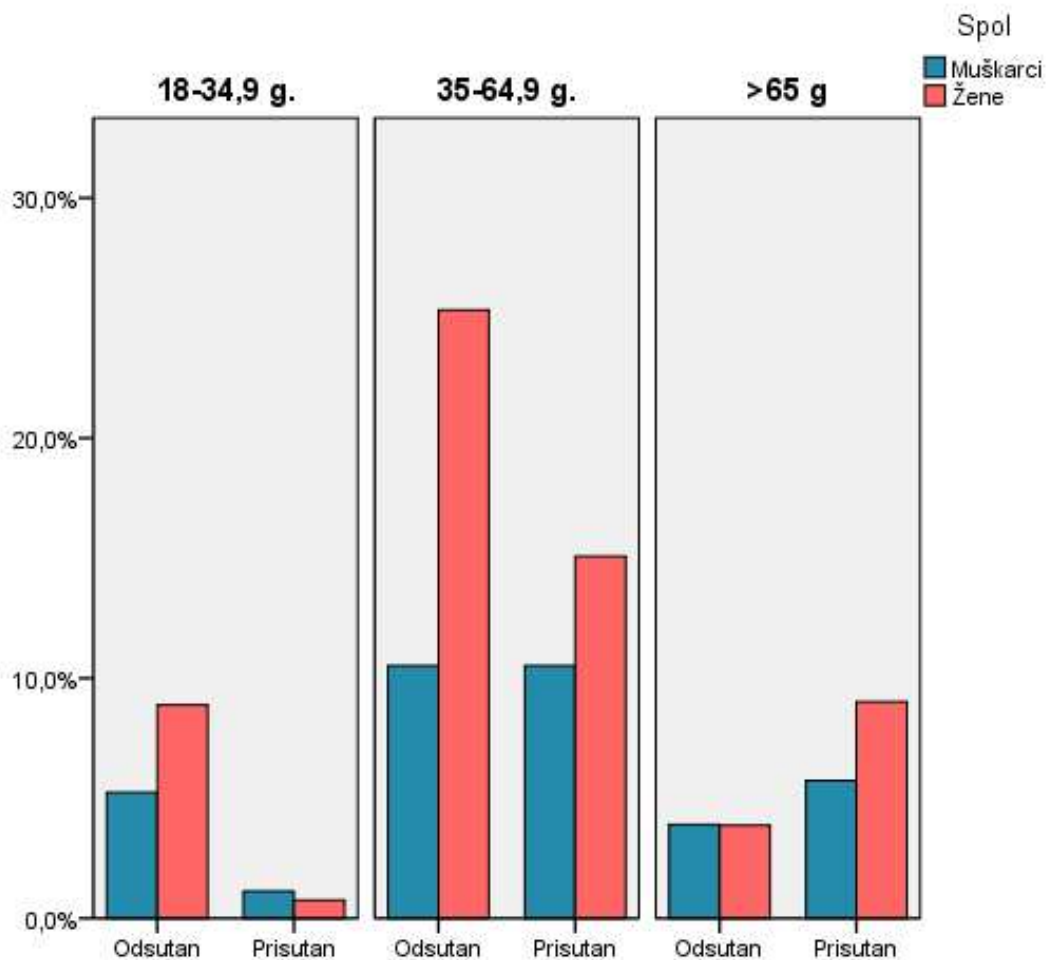


U prikazu grube stope prevalencije povišenog krvnog tlaka s obzirom na spol i mjesto stanovanja, vidljivo je kako muškarci imaju veću prevalenciju povišenog krvnog tlaka u odnosu na žene u svim ispitanim naseljima (Slika 6).



Slika 6. Gruba stopa prevalencije povišenog krvnog tlaka s obzirom na spol i mjesto stanovanja

U prikazu grube stope prevalencije metaboličkog sindroma s obzirom na spol i dob ispitanika, vidljivo je kako muškarci u dobnoj skupini od 18 - 34,9 godina imaju neznatno veću prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na žene, dok u dobnoj skupini od 35-64,9 godina i u dobnoj skupini iznad 65 godina žene imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma u odnosu na muškarce (Slika 7).



Slika 7. Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma s obzirom na spol i dob ispitanika

U ukupnom poduzorku žena, gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila je 39,5%, dok je dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila 22,8%. U ukupnom poduzorku muškaraca gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila je 46,9%, dok je dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila 28,5%.

Čimbenici koji su bili povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma (JIS definicija) u bivarijatnoj analizi podataka uključivali su spol ( $P < 0,001$ ), dob ( $P < 0,001$ ), razinu školovanja ( $P < 0,001$ ), materijalni status ( $P < 0,001$ ), pušenje ( $P < 0,001$ ), tjelesnu aktivnost ( $P = 0,001$ ) (Tablica 6). Od prehrambenih navika koje su bile povezane s prisutnošću metaboličkog sindroma to su bile konzumacija vina ( $P < 0,001$ ), svakodnevna konzumacija voća (0,027) i povrća (0,030), maslinovog ulja ( $P < 0,001$ ) i ribe ( $P = 0,001$ ) te konzumacija mesnih prerađevina i zaslađenih pića ( $P = 0,005$ ) (Tablica 6).

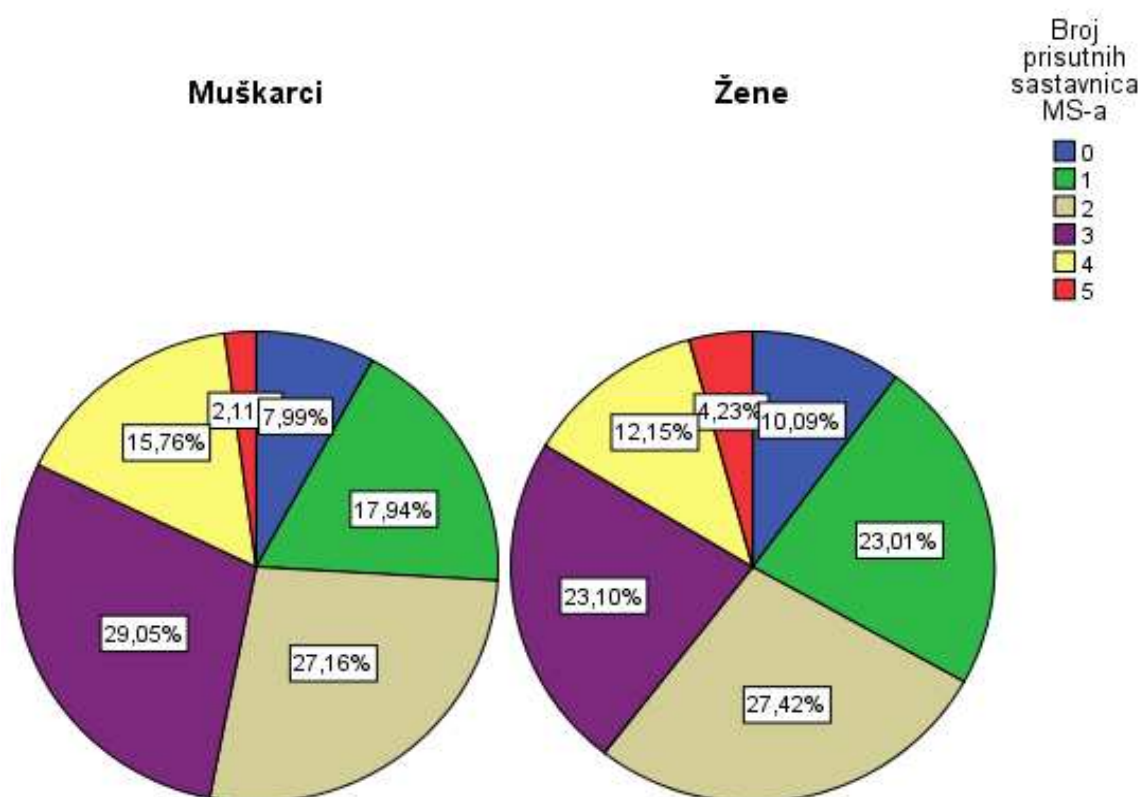
Zanimljivo je napomenuti kako su sve zdrave mediteranske prehrambene navike, kao i nepušenje, bile učestalije u skupini ispitanika s metaboličkim sindromom (Tablica 6). Nadalje, ispitanici s metaboličkim sindromom su s manjom učestalošću konzumirali mesne prerađevine i zaslađena pića, dok su u prosjeku konzumirali više vina (Tablica 6).

Tablica 6. Osobine ispitanika kod kojih je postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma i onih bez metaboličkog sindroma

	Imaju metabolički sindrom N=1569	Nemaju metabolički sindrom N=2146	P
Žene; N (%)	923 (58,8)	1415 (65,9)	<0,001
Muškarci; N (%)	646 (41,2)	731 (34,1)	
Dob (godine); medijan (IKR)	60,0 (16,0)	49,0 (23,0)	<0,001
Obrazovanje (godine); medijan (IKR)	12,0 (4,0)	12,0 (3,0)	<0,001
Materijalni status; medijan (IKR)	10,0 (4,0)	11,0 (4,0)	<0,001
Pušenje; N (%)			<0,001
Pušači	317 (20,3)	682 (31,9)	
Bivši pušači	401 (25,7)	462 (21,6)	
Nepušači	842 (54,0)	993 (46,5)	
Tjelesna aktivnost; N (%)			0,001
Laka	394 (25,7)	492 (23,2)	
Umjerena	984 (64,2)	1478 (69,6)	
Teška	154 (10,1)	154 (7,3)	
Konsumacija vina (l/tjedan); medijan (IKR)	0,5 (1,5)	0,2 (1,0)	<0,001
Konsumacija voća svaki dan; N (%)	860 (57,1)	1133 (54,4)	0,027
Konsumacija povrća svaki dan; N (%)	795 (55,9)	1037 (52,2)	0,030
Konsumacija maslinovog ulja svaki dan; N (%)	1076 (71,8)	1327 (64,5)	<0,001
Konsumacija ribe $\geq 2$ puta tjedno; N (%)	972 (66,3)	1212 (59,7)	<0,001
Konsumacija crvenog mesa $\geq 2$ puta , tjedno; N (%)	865 (60,4)	1261 (63,3)	0,086
Konsumacija mesnih prerađevina $\geq 2$ puta tjedno; N (%)	569 (39,9)	916 (45,7)	0,001
Konsumacija zaslađenih pića svaki dan (gazirana pića, Cedevida); N (%)	140 (9,7)	258 (12,8)	0,005

IKR – interkvartilni raspon

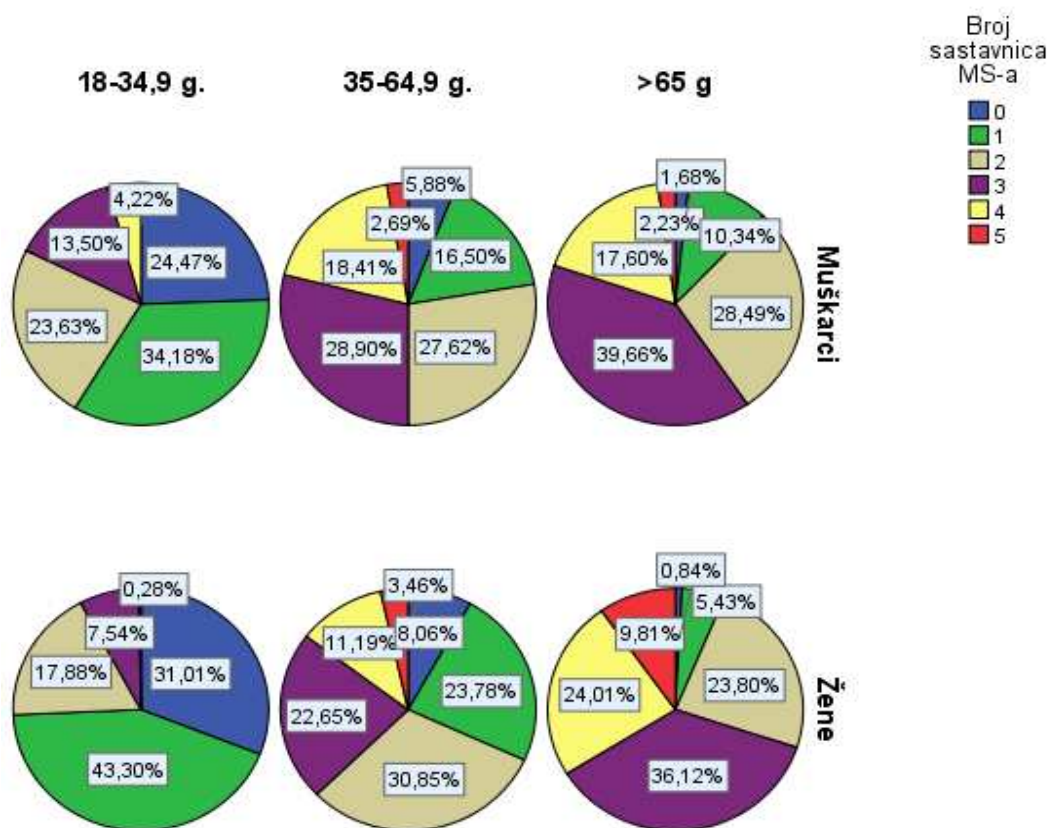
Slika 7. prikazuje zastupljenost broja prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma s obzirom na spol ispitanika. Pri tome je vidljivo da je najveći udio muških ispitanika imao prisutne 3 sastavnice (29,05%), dok je najveći udio ispitanica imao prisutne 2 sastavnice (27,42%). U najmanjem postoku su bili zastupljeni ispitanici koji su imali pet prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma, i to muškarci s 2,11%, a žene s 4,23% (Slika 7).



Slika 7. Zastupljenost broja prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma s obzirom na spol ispitanika

Slika 8. prikazuje učestalost broja prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma s obzirom na dob i spol ispitanika. Pri tome je vidljivo kako su i muškarci i žene u najmlađoj dobnoj skupini imali s najvišom učestalošću prisutnu samo jednu od sastavnica metaboličkog sindroma, dok su u nižem postotku bili zastupljeni ispitanici koji su imali četiri prisutne sastavnice, iako je kod muškaraca bilo 4,2% ispitanika koji su imali zadovoljen kriterij za čak četiri sastavnice. U srednjoj dobnoj skupini najveći udio ispitanika je imalo prisutno 3 sastavnice (22,7%), što je bilo slično kao kod muških ispitanika, s 28,9% ispitanika koji su imali prisutne 3 sastavnice metaboličkog sindroma (Slika 8). U najstarijoj dobnoj skupini nalazimo izuzetno niski postotak ispitanika bez i jedne prisutne sastavnice metaboličkog sindroma (1,7% kod muškaraca i 0,8% kod žena), dok je samo jednu sastavnicu metaboličkog sindroma imalo 10,3% muškaraca i 5,4% žena u najstarijoj dobnoj skupini (Slika 8).

Slika 8. Zastupljenost broja prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma s obzirom na spol i dob ispitanika



U Tablici 7. su prikazani rezultati korelacije između dobi, obrazovanja, sistoličkog i dijastoličkog tlaka te onih biokemijskih pokazatelja koji su sastavnice metaboličkog sindroma. Pri tome je vidljivo postojanje statistički značajne korelacije između svih promatranih parametara, osim u slučaju korelacije sistoličkog tlaka i koncentracije HDL kolesterola ( $P=0,112$ ) (Tablica 7). Negativna korelacija zabilježena je za dob i razinu obrazovanja ( $\rho=-0,318$ ,  $P<0,001$ ) te za sve korelacije koncentracije HDL kolesterola, s iznimkom nešto slabije pozitivne korelacije s dobi ispitanika ( $\rho=0,052$ ,  $P=0,001$ ) i s razinom obrazovanja ( $\rho=0,038$ ,  $P=0,021$ ) (Tablica 7). To znači da s porastom dobi i razine obrazovanja raste vrijednost koncentracije HDL kolesterola.

Tablica 7. Korelacija između dobi, obrazovanja, sistoličkog i dijastoličkog tlaka i biokemijskih pokazatelja koji čine sastavnice metaboličkog sindroma (brojevi u tablici su koeficijent korelacije  $\rho$ ;  $P$  vrijednost).

	Dob	Obrazovanje	Opseg struka	Sistolički tlak	Dijastolički i tlak	Glukoza	Trigliceridi	HDL
Dob	1,000	-0,318; <0,001	0,393; <0,001	0,550; <0,001	0,358; <0,001	0,294; <0,001	0,139; <0,001	0,052; 0,001
Obrazovanje		1,000	-0,204; <0,001	-0,236; <0,001	-0,159; <0,001	-0,131; <0,001	-0,106; <0,001	0,038; 0,021
Opseg struka			1,000	0,442; <0,001	0,397; <0,001	0,302; <0,001	0,274; <0,001	-0,171; <0,001
Sistolički tlak				1,000	0,733; <0,001	0,272; <0,001	0,177; <0,001	-0,026; 0,112
Dijastolički tlak					1,000	0,198; <0,001	0,150; <0,001	-0,034; 0,037
Glukoza						1,000	0,269; <0,001	-0,116; <0,001

U konačnom koraku analize podataka, u multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji identificirani su čimbenici koji su bili povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma (Tablica 8). Veću vjerojatnost za prisutnost metaboličkog sindroma imali su muškarci u odnosu na žene (OR=1,38; 95% CI 1,14-1,68) i ispitanici srednje životne dobi (OR=5,11; 95% CI 3,77-6,94) i starije životne dobi (OR=9,49; 95% CI 6,67-13,50) u odnosu na mlađe ispitanike (Tablica 8). S obzirom na mjesto stanovanja jedino su ispitanici iz Blata na Korčuli imali manju vjerojatnost imati metabolički sindrom u odnosu na ispitanike iz grada Splita (OR=0,78; 95% CI 0,62-0,98). Od ostalih čimbenika, statistički značajna povezanost s metaboličkim sindromom zabilježena je za razinu obrazovanja (OR=0,92; 95% CI 0,89-0,94), status nepušača (OR=0,79; 95% CI 0,64-0,97) i umjerenu razinu tjelesne aktivnosti (OR=0,78; 95% CI 0,65-0,94), dok prehrambene navike nisu bile povezane s prisutnošću metaboličkog sindroma (Tablica 8).



Tablica 8. Čimbenici povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma (logistička regresija)

	OR (95% CI)	P
Spol		
Žene	1	
Muškarci	1,38 (1,14-1,68)	0,001
Dob		
Mlada dob (18,0-34,9 g.)	1	
Srednja dob (35,0-64,9 g.)	5,11 (3,77-6,94)	<0,001
Starija dob (≥65 g.)	9,49 (6,67-13,50)	<0,001
Mjesto stanovanja		
Split	1	
Grad Korčula	0,89 (0,72-1,10)	0,294
Smokvica	1,11 (0,87-1,43)	0,400
Blato na Korčuli	0,78 (0,62-0,98)	0,034
Obrazovanje (godine školovanja)	0,92 (0,89-0,94)	<0,001
Materijalni status	0,98 (0,95-1,02)	0,273
Pušenje		
Pušači	1	
Bivši pušači	1,06 (0,87-1,30)	0,547
Nepušači	0,79 (0,64-0,97)	0,022
Tjelesna aktivnost		0,021
Lagana	1	
Umjerena	0,78 (0,65-0,94)	0,010
Teška	0,95 (0,69-1,32)	0,780
Konsumacija vina	1,04 (0,98-1,10)	0,174
Konsumacija voća	1,00 (0,99-1,01)	0,494
Konsumacija povrća	1,00 (0,99-1,01)	0,426
Konsumacija maslinovog ulja	0,94 (0,78-1,12)	0,475
Konsumacija ribe	1,00 (0,99-1,01)	0,374
Konsumacija crvenog mesa	1,00 (0,99-1,02)	0,201
Konsumacija mesnih prerađevina	0,99 (0,99-1,01)	0,904
Konsumacija zaslađenih pića	0,99 (0,98-1,00)	0,265

## **5. RASPRAVA**

Na uzorku od 3715 ispitanika, prema JIS definiciji metaboličkog sindroma (eng. *Joint Interim Statement*) bilo je 1569 (42,2%) ispitanika s metaboličkim sindromom i 2146 (57,8%) metabolički zdravih ispitanika. Prema presječnom istraživanju provedenom 2002. i 2003. godine u devet naselja hrvatskih otoka, pri čemu je korištena ATP III definicija, prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je 34% (18). Prema istraživanju provedenom od strane Deke i suradnika iz 2012. godine na populaciji otoka Hvara, gdje je prevalencija metaboličkog sindroma također promatrana prema modificiranim ATP III kriterijima, utvrđena je prevalencija metaboličkog sindroma od 26% (ako je kao kriterij pretilosti korišten indeks tjelesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), dok je prevalencija iznosila 42% ukoliko se kod ispitanika koristio omjer opsega struka i bokova kao kriterij pretilosti (19).

U našem istraživanju dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma u ukupnom uzorku iznosila je 25% (29% za muškarce, 23% za žene). Dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma u poduzorku ispitanika iz Smokvice i grada Korčule iznosila je 27%, a u gradu Splitu i u Blatu na Korčuli iznosila je 23%. S obzirom na gotovo dvostruku razliku između grube i standardizirane stope prevalencije metaboličkog sindroma, može se zaključiti kako su ispitanici u istraživanom uzorku bili znatno stariji od hipotetske europske populacije koja je služila kao referentna populacija za standardizaciju.

U istraživanju provedenom u populaciji Grčke, koja je po životnim navikama slična populaciji Dalmacije, dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma iznosila je čak 45,7% (korištena je ista JIS definicija) (67). U populaciji Španjolske prevalencija korištenjem JIS definicije bila je nešto niža i iznosila je 33,2% (68). Iz navedenih literaturnih navoda, može se zaključiti kako je situacija u populaciji Dalmacije još uvijek manje alarmantna nego u drugim mediteranskim zemljama, barem što se tiče učestalosti metaboličkog sindroma. Međutim, pokazatelji učestalosti pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma u mlađim dobnim skupinama u okviru ovog istraživanja, kao i prilično loše pridržavanje smjernica mediteranske prehrane identificirano u ranijoj studiji u istoj populaciji otoka Korčule i Splita, s tek 19% ispitanika koji su zadovoljavali kriterije mediteranske prehrane (69), čini jednu ozbiljnu javnozdravstvenu prijetnju zdravlju ove populacije.

U istraživanju provedenom od strane Prasad i suradnika iz 2012. godine, koje se bavilo prevalencijom metaboličkog sindroma u populaciji stanovnika istočne Indije, dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila je 33,5% (24,9% za muškarce, 42,3% za žene) (70). U istraživanju koje su 2007. godine proveli Alireza Delavari i suradnici na populaciji Irana dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma iznosila je 34,7% (95% CI 33.1–36.2) prema ATP III kriterijima, 37,4% (35.9–39.0%) prema IDF definiciji i 41,6% (40.1–43.2%) prema ATP III/AHA/NHLBI kriterijima (71).

U ovom istraživanju pronađena je statistički značajna razlika u oba pokazatelja socioekonomskog statusa koji pridonose pojavi metaboličkog sindroma, razini obrazovanja ( $P < 0,001$ ) i materijalnom statusu ( $P < 0,001$ ). Odnosno ustanovljeno je da prevalencija raste sa nižim stupnjem obrazovanja i lošijim materijalnim statusom. U istraživanju koje se bavilo istim ovim pitanjem Santos i suradnici utvrdili su povezanost između socioekonomskog statusa i razvoja metaboličkog sindroma. Ustanovljeno je da prevalencija metaboličkog sindroma u žena raste sa dobi, te se smanjuje sa stupnjem obrazovanja i višom socijalnom klasom. Viša prevalencija metaboličkog sindroma je pronađena u žena s nižim stupnjem obrazovanja; s manje od 5 godina školovanja (OR = 2,28; 95% CI: 1,48-3,51), 5 do 11 godina školovanja (OR = 1,49; 95% CI: 0,93-2,36). Prevalencija sindroma bila je viša u žena bez plaćenog posla, a naročito domaćica (OR = 1,77; 95% CI 1,16-2,70) (72).

Uzimajući u obzir osobine ispitanika kod kojih je postavljena dijagnoza metaboličkog sindroma (42%) i onih bez metaboličkog sindroma (58%), u bivarijatnoj analizi podataka u ovom radu utvrđena je prisutnost metaboličkog sindroma u većem postotku kod žena (58,8%) u odnosu na muškarce (41,2%). Nadalje, utvrđeno je da je metabolički sindrom češće dijagnosticiran kod starijih ispitanika (prosjeck starosti 60 godina) u odnosu na mlađe ispitanike (prosjeck starosti 49 godina). Jedna od važnijih spoznaja ovog istraživanja je bolje pridržavanje zdravih mediteranskih prehrambenih navika, kao i nepušenja u skupini ispitanika s metaboličkim sindromom. Također, ispitanici s metaboličkim sindromom su manje konzumirali mesne prerađevine i zaslađena pića, dok su u prosjeku konzumirali više vina. Sve ovo, s obzirom na presječni ustroj istraživanja, kao i mogućnost djelovanja čimbenika zabune – dobi, koja je povezana s porastom metaboličkog sindroma, ali i boljim pridržavanjem mediteranskog načina

prehrane (69) govori u prilog tome da su ispitanici, koji imaju metabolički sindrom i time narušeno zdravlje, koristili zdravije životne navike kao jednu od mjera liječenja i prevencije komplikacija kroničnih bolesti, poput hipertenzije i dijabetesa. Istraživanje koje je provela Marcella Rumawas na Američkom području, pokazalo je da se mediteranske prehrane najbolje pridržavaju žene starije životne dobi, koje su bile sklonije korištenju multivitamina, imale su manji indeks tjelesne mase i manji opseg struka te je bila manja vjerojatnost da su pušači (73).

Od pojedinačnih sastavnica metaboličkog sindroma u našem istraživanju, najučestalija je bila prisutnost povećanog opsega struka, s prevalencijom od 72-80%, ovisno o mjestu stanovanja, a slijedio je povišeni krvni tlak s prevalencijom od 45-68%, povišena koncentracija glukoze s prevalencijom između 37-43%, povišena koncentracija triglicerida s prevalencijom između 27-34%, dok je učestalost snižene koncentracije HDL kolesterola bila najmanje zastupljena od svih sastavnica, s prevalencijom između 13-22%. U istraživanju Wanga i suradnika, prema IDF definiciji i prema ATP III kriterijima, najučestalija sastavnica metaboličkog sindroma u muškaraca bila je povećani krvni tlak (62,7%), a kod žena povećani opseg struka (54,0%), dok je učestalost snižene koncentracije HDL kolesterola bila najmanje zastupljena od svih sastavnica, kod muškaraca (12,9%), a kod žena (23,4% po IDF; 5,0 po ATP III) (71).

U konačnoj analizi prikupljenih podataka, u multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji, identificirani su čimbenici koji su bili povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma. Tako su muškraci imali za 38% veću vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na žene (OR=1,38; 95% CI 1,14-1,68), dok su ispitanici starije životne dobi imali više od 9 puta veću vjerojatnost za dijagnozu sindroma (OR=9,49; 95% CI 6,67-13,50) u odnosu na mlađe ispitanike, dok je za ispitanike srednje životne dobi ta vjerojatnost bila 5 puta veća (OR=5,11; 95% CI 3,77-6,94). Ispitanici koji su bili obrazovaniji imali su manju vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma (OR=0,92; 95% CI 0,89-0,94), jednako kao i oni koji su bili nepušači (OR=0,79; 95% CI 0,64-0,97) i oni koji su imali umjerenu razinu tjelesne aktivnosti (OR=0,78; 95% CI 0,65-0,94). Zanimljivo je da prehrambene navike nisu bile povezane s prisutnošću metaboličkog sindroma, što se može objasniti s utjecajem dobi kao čimbenika zabune (engl. *confounding factor*). Od promatranih mjesta stanovanja iz kojih dolaze ispitanici, jedino su

ispitanici iz Blata imali statistički značajno manju vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na ispitanike iz grada Splita.

U modelu logističke regresije u istraživanju koje se bavilo prevalencijom metaboličkog sindroma među urbanim stanovništvom Kine, Wang i suradnici pokazali su da su dob, pušenje, obiteljska anamneza dijabetesa melitusa i niže obrazovanje bili statistički značajno povezani sa nastankom metaboličkog sindroma dok spol, obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti i konzumiranje alkohola nisu bili povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma (74).

## **6. ZAKLJUČAK**

Metabolički sindrom je rastući medicinski problem današnjice. Iako mehanizam njegovog nastanka nije u potpunosti razjašnjen, važnu ulogu zasigurno ima način života. Nezdrav način prehrane, stres i tjelesna neaktivnost potiču razvoj pretilosti i inzulinske rezistencije koji su povezani s brojnim metaboličkim poremećajima. Budući da je u upotrebi nekoliko definicija potreban je konsezus u znanstvenoj zajednici oko definicije metaboličkog sindroma. Obzirom da prevalencija metaboličkog sindroma i njegovog utjecaja na zdravlje populacije u Hrvatskoj nije dovoljno istražena, potrebna su i daljnja istraživanja. Ovo istraživanje tome izravno doprinosi i ukazuje na visoku prevalenciju metaboličkog sindroma, posebice grube stope prevalencije, u populaciji Dalmacije, u uzorku ispitanika s područja grada Splita i otoka Korčule.

Kratak prikaz rezultata ovog istraživanja:

1. Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma u ukupnom uzorku iznosila je 42%, dok je dobno standardizirana stopa iznosila 25%
2. Dobno standardizirana prevalencija metaboličkog sindroma u ispitanika iz grada Splita iznosila je 23%, kao i u ispitanika iz Blata, dok su ispitanici iz Korčule i Smokvice imali standardiziranu prevalenciju od 27%. Međutim, u logističkoj regresiji, jedino su ispitanici iz Blata imali manju vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na ispitanike iz Splita
3. Dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma kod žena iznosila je 23%, a kod muškaraca 29% i muškarci su imali za 38% veću vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na žene
4. Ispitanici stariji od 65 godina imaju 9 veću vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma u odnosu na mlađe ispitanike, dok je za ispitanike srednje životne dobi (35-65 godina) ta vjerojatnost bila 5 puta veća
5. Ispitanici koji su obrazovaniji, koji ne puše i koji su tjelesno aktivniji imaju manju vjerojatnost za dijagnozu metaboličkog sindroma



## **7. LITERATURA**

1. Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health*. 2011;11(1):4.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
4. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-3.
5. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
6. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Jacques-Camarena O, Hernandez-Gonzalez SO, Valera-Gonzalez IG, Ramos-Zavala MG. Prevalence of metabolic syndrome in adults with excess of adiposity: comparison of the Adult Treatment Panel III criteria with the International Diabetes Federation definition. *Acta Diabetol*. 2006;43(3):84-6.
7. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. 2004;27(5):1182-6.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
9. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213-5.
10. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-9.
11. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9.
12. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care*. 2011;34(1):216-9.
13. Farsang C, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Kjeldsen SE, investigators G. Inter-regional comparisons of the prevalence of cardiometabolic risk factors in patients with hypertension in Europe: the GOOD survey. *J Hum Hypertens*. 2009;23(5):316-24.
14. Nestel P, Lyu R, Low LP, Sheu WH, Nitiyanant W, Saito I, et al. Metabolic syndrome: recent prevalence in East and Southeast Asian populations. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(2):362-7.
15. Okafor CI. The metabolic syndrome in Africa: Current trends. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(1):56-66.

16. Nevajda B, Havelka-Mestrovic A, Bilic M, Nevajda AP, Romc D, Vuletic V, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the old institutionalized people in Zagreb, Croatia. *Coll Antropol.* 2013;37(1):203-6.
17. Vuletic S, Kern J, Ivankovic D, Polasek O, Brborovic O. [Metabolic syndrome in the Croatian population--the multiple cardiovascular risks]. *Acta Med Croatica.* 2007;61(3):239-43.
18. 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(4):585-92.
19. Deka R, Narancic NS, Xip H, Turek S, Cubrilo-Turek M, Vrhovski-Hebrang D, et al. Metabolic syndrome in an island population of the eastern Adriatic coast of Croatia. *Coll Antropol.* 2008;32(1):85-91.
20. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci.* 2007;333(6):362-71.
21. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med.* 1991;324(11):733-9.
22. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(12):1782-8.
23. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis.* 1994;107(2):239-46.
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998;47(10):1643-9.
25. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):20-35.
26. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60 Suppl 7:19-24.
27. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):E439-47.
28. Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(4):622-33.
29. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(1):46-60.
30. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1608-14.
31. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.
32. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1299-313.
33. Popkin BM. Patterns of beverage use across the lifecycle. *Physiol Behav.* 2010;100(1):4-9.

34. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1722S-32S.
35. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2010;121(11):1356-64.
36. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):348-56.
37. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.
38. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005;4(4):198-203.
39. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003;107(24):3109-16.
40. Bateman LA, Slentz CA, Willis LH, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al. Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol.* 2011;108(6):838-44.
41. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17(4):293-316.
42. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003817.
43. Balhara YP. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):81-7.
44. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2012;7(10):e47791.
45. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992;339(8802):1128-30.
46. Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(3):204-10.
47. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes.* 1997;46(6):1001-9.
48. Laakso M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(2):115-20.
49. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
50. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med.* 1997;14(3):189-95.

51. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol.* 2008;18(3):165-71.
52. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(10):812-9.
53. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403-14.
54. 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(7):1769-78.
55. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-12.
56. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med.* 2007;167(7):642-8.
57. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes.* 2007;56(6):1718-26.
58. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(2):149-57.
59. Conway BR, Rennie J, Bailey MA, Dunbar DR, Manning JR, Bellamy CO, et al. Hyperglycemia and renin-dependent hypertension synergize to model diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(3):405-11.
60. Simons JL, Provoost AP, Anderson S, Troy JL, Rennke HG, Sandstrom DJ, et al. Pathogenesis of glomerular injury in the fawn-hooded rat: early glomerular capillary hypertension predicts glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3(11):1775-82.
61. Navaneethan SD, Schold JD, Kirwan JP, Arrigain S, Jolly SE, Poggio ED, et al. Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):945-52.
62. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Thomas G, Jolly SE, Poggio ED, et al. Serum triglycerides and risk for death in Stage 3 and Stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3228-34.
63. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care.* 2002;25(5):829-34.
64. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004;27(11):2676-81.
65. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.
66. Fisman EZ, Tenenbaum A. The metabolic syndrome entanglement: Cutting the Gordian knot. *Cardiol J.* 2014;21(1):1-5.
67. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):713-9.

68. Gavrilu D, Salmeron D, Egea-Caparros JM, Huerta JM, Perez-Martinez A, Navarro C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health*. 2011;11:562.
69. Cvitković V. Mediteranska prehrana i lipidi. Diplomski rad, Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu; 2016. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:243313>
70. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, Das BC. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(3):204-11.
71. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1092-7.
72. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health*. 2008;8:62.
73. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*. 2009;139(6):1150-6.
74. Wang GR, Li L, Pan YH, Tian GD, Lin WL, Li Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome among urban community residents in China. *BMC Public Health*. 2013;13:599.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je ustanoviti prevalenciju metaboličkog sindroma u populaciji otoka Korčule i grada Splita te uz to ustanoviti koji čimbenici su povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma, poglavito dob, spol, socioekonomski status, pušenje, tjelesna aktivnost i način prehrane.

**Materijali i metode:** Presječnim istraživanjem obuhvaćeno je 3847 ispitanika koji su podijeljeni u 4 skupine s obzirom na mjesto stanovanja ispitanika. Prva skupina ispitanika dolazi s otoka Korčule, iz područja grada Korčule i okolnih naselja (uzorkovanje je provedeno 2007. godine; N=969). Druga skupina dolazi iz grada Splita (uzorkovanje je provedeno tijekom 2008/09. godine; N=1012). Treća skupina ispitanika dolazi također iz Korčule (naselje Smokvice i okolna naselja; uzorkovanje je provedeno 2012. godine; N=879). Četvrta skupina dolazi iz Blata na Korčuli (uzorkovanje je provedeno 2013/14. godine; N=987). Prikupljanje podataka provedeno je u okviru projekta „Pleitropija, genske mreže i putevi u izoliranim ljudskim populacijama: 10.001 Dalmatinac“ (HRZZ 8875). Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci o spolu, dobi, zdravstvenom statusu (anamneza), socioekonomskom statusu i navikama, poput pušenja duhana, konzumacije alkohola i načinu prehrane. Uz to, provedena su i antropometrijska mjerenja i mjerenje krvnog tlaka. Za potrebe prikaza prevalencije metaboličkog sindroma korištena je gruba stopa prevalencije (engl. *crude prevalence rate*), kao i dobno standardizirana stopa prevalencije (engl. *age-standardized prevalence rate*), koja je izračunata korištenjem nove europske standardne populacije. U analizi podataka korišten je  $\chi^2$  test, Kruskal-Wallis test i Spearmanov test rang korelacije. Također, korištena je i multivarijatna logistička regresija, za potrebu identifikacije čimbenika koji su povezani s prisutnošću metaboličkog sindroma.

**Rezultati:** Gruba stopa prevalencije metaboličkog sindroma u ispitanom uzorku (N=3715) iznosila je 42,2%. U promatranim naseljima najviša gruba stopa prevalencije zabilježena je u podskupini ispitanika iz grada Korčule, čak 48,9%, a slijedili su ispitanici iz Smokvice s grubom stopom prevalencije od 46,3%, dok je u gradu Splitu bilo 36% ispitanika s postavljenom dijagnozom metaboličkog sindroma. Od pojedinačnih sastavnica, najučestalija je bila prisutnost povećanog opsega struka (između čak 72-80%), a slijedio je povišeni krvni tlak (između 45-68%), povišena koncentracija glukoze (između 36,7-42,7%), povišena koncentracija



triglicerida (između 26,9-34,4%), dok je učestalost snižene koncentracije HDL kolesterola bila najmanje zastupljena od svih sastavnica (između 12,5-21,8%). Dobno standardizirana stopa prevalencije metaboličkog sindroma u ukupnom uzorku iznosila je 25%, u poduzorku žena iznosila je 22,8%, a u poduzorku muškaraca 28,5%. U odnosu na čimbenike rizika, statistički značajna povezanost s metaboličkim sindromom u modelu logističke regresije zabilježena je za stariju životnu dob (u dobnoj skupini od  $\geq 65$  godina OR=9,49; 95% CI 6,67-13,50, a u dobnoj skupini 35-65 godina OR=5,11; 95% CI 3,77-6,94, sve u odnosu na najmlađe ispitanike), muški spol (OR=1,38; 95% CI 1,14-1,68), mjesto stanovanja (samo Blato u odnosu na Split – OR=0,78; 95% CI 0,62-0,98), razinu obrazovanja (OR=0,92; 95% CI 0,89-0,94), status nepušača (OR=0,79; 95% CI 0,64-0,97) i umjerenu razinu tjelesne aktivnosti (OR=0,78; 95% CI 0,65-0,94), dok prehrambene navike nisu bile povezane s prisutnošću metaboličkog sindroma.

**Zaključak:** Metabolički sindrom postao je golem javnozdravstveni problem, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Potrebna su daljnja istraživanja za utvrđivanje povezanosti čimbenika rizika za razvoj metaboličkog sindroma, a sve u svrhu unaprjeđenja metaboličkog zdravlja populacije Dalmacije i cijele Republike Hrvatske.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Metabolic syndrome and its determinants in the Dalmatian population

**Objective:** The aim of this study was to estimate the prevalence of metabolic syndrome in the population of the island of Korcula and the city of Split, and in addition establish which factors are associated with the presence of metabolic syndrome, particularly age, sex, socioeconomic status, smoking, physical activity and diet.

**Method:** A cross-sectional study included 3847 patients who were divided into 4 groups according to the place of residence of the respondents. The first group of participants comes from the island of Korcula, area of the town of Korcula and surrounding villages (sampling was conducted in 2007; N = 969). Another group comes from the city of Split (sampling was carried out during 2008/09; N = 1012). A third group of subjects comes also from Korcula (town Smokvica and the surrounding villages, sampling was conducted in 2012; N = 879). A fourth group comes from Blato on Korcula (sampling was conducted in 2013/2014; N = 987). Data collection was conducted in the project "Pleitropy, gene networks and pathways in isolated human populations: 10 001 Dalmatians "(HRZZ 8875). For the purposes of this research we used data on gender, age, health status (health history), socioeconomic status and habits, such as smoking tobacco, alcohol consumption and diet. Additionally, there were conducted anthropometric measurements and blood pressure. To show the prevalence of metabolic syndrome it was used crude prevalence, as well as the age-standardized prevalence, which is calculated using the new European standard population. In analyzing the data, the  $\chi^2$  test, Kruskal-Wallis test and Spearman's rank correlation test were used. Also, it was used multivariate logistic regression, to the purpose to identify factors that are associated with the presence of the metabolic syndrome.

**Results:** Rough prevalence of metabolic syndrome in the sample (N = 3715) was 42.2%. In the observed settlements highest crude prevalence rates recorded a subset of patients from the town of Korcula, even 48.9%, followed by respondents from Smokvice with rough prevalence rate of 46.3%, while in the town of Split were 36% of respondents with a diagnosis of metabolic syndrome. Of the individual components, the most common is the presence of increased waist

circumference (even between 72-80%), and was followed by high blood pressure (between 45-68%), elevated blood glucose (from 36.7 to 42.7%), elevated triglycerides (between 26.9 to 34.4%), while the incidence decreased HDL cholesterol was the least represented of all components (from 12.5 to 21.8%). Age-standardized prevalence of metabolic syndrome in the total sample was 25%, in the sub-sample of women was 22.8% and in the subsample of men 28.5%. With regard to risk factors, statistically significant correlation with the metabolic syndrome in the logistic regression model was recorded for, old age (in the age group of  $\geq 65$  years OR = 9.49; 95% CI 6.67 to 13.50, and in the age group 35-65 years OR = 5.11; 95% CI 3.77 to 6.94, as compared to the youngest respondents), male gender (OR = 1.38; 95% CI 1.14 to 1.68), place of residence (only mud compared to Split - OR = 0.78; 95% CI 0.62 to 0.98), educational level (OR = 0.92; 95% CI 0.89-0.94) the status of non-smokers (OR = 0.79; 95% CI 0.64 to 0.97) and a moderate level of physical activity (OR = 0.78; 95% CI from 0.65 to 0.94), while eating habits were not related with the presence of the metabolic syndrome.

**Conclusion:** Metabolic syndrome has become a huge public health problem, both worldwide and in Croatia. Further research is needed to determine the relationship between risk factors for the development of the metabolic syndrome, with the purpose of improving metabolic health of the population of Dalmatia and all over the Croatian.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODATCI**

**Ime i prezime: Ana Knez**

**Adresa: Zaseok Knezovi 5, Drniš**

**Telefon: 091/940-5373**

**Elektronička pošta: ana.knez90@gmail.com**

**Državljanstvo: Hrvatsko**

**Datum i mjesto rođenja: 11.07.1990.god., Šibenik**

## **IZOBRAZBA**

1997.-2005. Osnovna škola Antuna Mihanovića - Petropoljskog, Drniš,

2005.-2009. Opća gimnazija, Srednja škola Ivana Meštrovića, Drniš

2010.-2016. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik
- Njemački jezik