Insulinska rezistencija u pacijenata sa nealkoholnom masnom jetrom dijagnostikovanom neinvazivnim dijagnostičkim metodama

Tatjana Novaković¹, Biljana Inić-Kostić², Ljiljana Jovičević³, Srbislava Milinić¹, Gordana Džetelović⁴, Zlatica Mirković¹

¹Medicinski fakultet u Prištini/Kosovska Mitrovica, Univerzitet u Prištini, Interna klinika

²Dom zdravlja Gračanica

³Dom zdravlja Bar, Crna Gora

⁴Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“

Kontakt osoba: Prof. dr Tatjana Novaković

Dimitrija Tucovića 129/15 Beograd

Tel. 011 3806859 /063 62 21 31

e-mail: novakovictanja65@gmail.com

Sažetak

Uvod: Kliničke, biohemijske i epidemiološke studije snažno podržavaju koncept da je bezalkoholna masna jetra manifestacija metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija je skoro univerzalni nalaz u bezalkoholnoj masnoj jetri.

Cilj rada: Cilj rada bio je ustanoviti da li pacijenti sa bezalkoholnom masnom jetrom dijagnostikovanom neinvazivnim dijagnostičkim metodama imaju insulinsku rezistenciju.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 130 ispitanika od kojih je 72 imalo masnu jetru dijagnostikovanu neinvazivnim dijagnostičkim metodama i oni su činili studijsku grupu. Kontrolnu grupu je činilo 58 normalno uhranjenih osoba bez nalaza koji odgovara masnoj jetri. Unos alkohola je procijenjen upitnikom. Svim ispitanicima urađen je nivo insulina natašte, procijenjena je insulinska rezistencija pomoću HOMA indexa (Homeostasis model assessment), biohemijski testovi i ultrazvuk abdomena.

Rezultati rada: U studijskoj grupi, masna jetra je ultrazvučno bila dokazana u 72 (55,38%) ispitanika, u kontrolnoj grupi bilo je 58 ispitanika (44,62%) bez patološkog nalaza ultrazvuka. Vrijednosti indexa tjelesne mase (BMI- $33,56 \pm 6.05 \text{ kg/m}^2$ vs; $p < 0,001$), obima struka ($110,13 \pm 14,22$ vs $88,63 \pm 12,32 \text{ cm}$; $p < 0,001$) i glukoze ($6,23 \pm 0,95$ vs $4,82 \pm 0,38 \text{ mmol/l}$; $p < 0,001$), nivoa insulina ($18,56$ vs $7,37 \text{ mU/l}$; $p < 0,001$) i HOMA-IR ($5,16$ vs $1,6$; $p < 0,001$), bile su statistički značajno više kod ispitanika sa steatozom.

Zaključak: Studija je potvrdila činjenicu da postoji povišen nivo insulina i insulinska rezistencija u pacijenata sa bezalkoholnom masnom jetrom, a samim tim i povezanost sa poremećajem poznatim kao metabolički sindrom.

Insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods

Summary

Objectives Recent clinical, epidemiological and biochemical studies strongly support the concept that the nonalcoholic fatty liver disease is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Insulin resistance is an almost universal finding in non alcoholic fatty liver. Aim of this study was to analyze incidence insulin resistance in patients with fatty liver.

Methods The study included 130 subjects, group of 72 patients with diagnosis of NAFLD were included in this study and 58 persons with normal weight, were control group. Alcohol intake was assessed by using a questionnaire. Biochemical tests for liver metabolic function and abdominal ultrasonography were done. HOMA was used to evaluate insulin resistance

Results In the study group, fatty liver was demonstrated by ultrasound in 72 (55.38%) subjects and in the control group there were 58 respondents (44.62%) without pathological findings of ultrasound and with the level of $p < 0.001$. The values of BMI ($33,56 \pm 6,05 \text{ kg/m}^2$ vs $24,47 \pm 3,51 \text{ kg/m}^2$), waist circumference ($110,13 \pm 14,22$ vs $88,63 \pm 12,32 \text{ cm}$; $p < 0,001$) and glucose ($6,23 \pm 0,95$ vs $4,82 \pm 0,38 \text{ mmol/l}$; $p < 0,001$), level of insulin ($18,56$ vs $7,37 \text{ mU/l}$; $p < 0,001$) and HOMA-IR ($5,16$ vs $1,6$; $p < 0,001$) were significantly higher.

Conclusions In conclusion, our results indicate that patients with study group have insulin resistance. Our results suggest that HOMA-IR may constitute a useful method not only for diagnosing insulin resistance but also for follow-up during the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver.

Key words: Liver, Fatty liver, Alcoholism, Insulin, Insulin Resistance

Uvod

Insulinska rezistencija (IR) je patološko stanje koje karakteriše odsustvo fiziološkog odgovora perifernih tkiva na insulinsku akciju, što dovodi do metaboličkih i hemodinamskih (da li hemodinamičkih) poremećaja poznatih kao metabolički sindrom (MetS) [1]. Insulinska rezistencija je zajednički faktor koji povezuje gojaznost, dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju sa masnom jetrom i progresiju bolesti jetre do steatohepatitisa, fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma [2]. Stanje jetre uslovljeno taloženjem lipida, nalik alkoholom izazvanom oštećenju jetre ali kod pacijenata koji ne koriste alkohol (ili maksimalno 2-3 čaše/dnevno), nazvano je bezalkoholna masna degeneracija jetre (non-alcoholic fatty liver disease-bezalkoholna masna jetra- NAFLD) [3]. Kod pacijenata sa NAFLD-om insulinska rezistencija je skoro uvijek prisutna i NAFLD se smatra hepatičkom manifestacijom metaboličkog sindroma [3,4]. NAFLD je vrlo česta asimptomatska bolest jetre, koja uključuje široki kliničko-patološki spektar, počev od jednostavne steatoze pa do nealkoholnog steatohepatitisa (non-alcoholic steatohepatitis-NASH), a koja može progradirati do ciroze i hepatocelularnog karcinoma, i u vezi je sa različitim komponentama metaboličkog sindroma [5]. Rano prepoznavanje metaboličkog sindroma je od izuzetnog značaja zbog toga što već na njegovom početku započinje i arterogenaza, odnosno multipli faktori rizika, koji združeno vode u dijabetes tip 2 i arterosklerozne komplikacije [6]. Kod pacijenata sa NAFLD-om, insulinska rezistencija je skoro uvijek prisutna, većina pacijenata sa NAFLD-om je hiperinsulinemična i sa većom IR-om, nego kod zdravih osoba [7]. Prisustvo blago povišenog nivoa enzima jetre uključujući ALT, AST, γ -GT su najčešće i ponekad jedine abnormalnosti koje se nalaze kod pacijenata sa NAFLD-om. Međutim, dokazano je da stepen ALT elevacije ne korelira sa histološkim promjenama u jetri [8]. Od vizualizacionih metoda, ultrasonografija je dijagnostički metod koji prvi treba primijeniti za otkrivanje steatoze jetre i kada se sumnja na NAFLD, zato što se izbjegavaju rizici invazivnih postupaka, kao što je biopsija jetre [9,10,11]. Pregled ultrazvukom otkriva homogenu i svijetlu jetru povećane ehogenosti (tzv. blještava jetra). Pojačan je hepatorenalni kontrast, koji pokazuje odnos ehogenosti jetre i parenhima desnog bubrega, kao jednog od pouzdanih ultrazvučnih znakova masne jetre. Ultrasonografija je najčešće korišćen modalitet za dijagnostiku ove bolesti, sa senzitivnošću od 89% i specifičnošću od 93% [12].

Cilj rada bio je da se ustanovi da li pacijenti sa steatozom jetre imaju insulinsku rezistenciju.

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 130 ispitanika, od kojih je 72 imalo masnu infiltraciju jetre. Oni su činili studijsku grupu, a 58 normalno uhranjenih ispitanika, bez patološkog nalaza, činilo je kontrolnu grupu. Dijagnoza "bezalkoholna masna jetra" postavljena je neinvazivnim metodama, odnosno ultrazvučnim pregledom jetre i na osnovu odnosa AST/ALT [8,12].

Ispitanici su razvrstani u dvije grupe:

- **studijska grupa** (u kojoj su bili ispitanici koji su imali nalaz na ultrasonografiji koji je odgovarao masnoj jetri i odnos ALT/AST patološki, odnosno veći od 1).
- **kontrolna grupa** (u kojoj su bili ispitanici istih godina, koji nisu bili gojazni i nisu imali nalaz na ultrasonografiji koji bi odgovarao masnoj jetri, kao ni patološki odnos ALT/AST).

Pacijenti su praćeni u internističkoj ambulanti KBC Priština, u periodu od januara 2008. do januara 2010. godine. Prema unaprijed pripremljenom protokolu uzeti su anamnestički podaci i sprovedena su antropometrijska mjerenja u cilju procjene stepena uhranjenosti, mase i distribucije masnog tkiva, urađene su standardne biohemijske analize (na aparatu Ciba Expres 550), i ultrazvučni pregled abdomena. Unos alkohola je procijenjen pomoću CAGE upitnika [13]. Step en uhranjenosti procijenjen je na osnovu vrijednosti indeksa tjelesne mase (body mass index, BMI) koji je dobijen kao količnik vrijednosti tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima. Tjelesna masa mjerena je medicinskom decimalnom vagon sa pokretnim tegovima, sa preciznošću mjerenja od 0,1 kg, dok je tjelesna visina izmjerena primjenom Harpenden antropometra (Holtain Ltd, Crosswell, UK), sa preciznošću mjerenja od 0,1 cm. Vrijednosti indeksa tjelesne mase $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ odgovarale su pothranjenosti, vrijednosti između 18,5 i $24,9 \text{ kg/m}^2$ normalnoj uhranjenosti, vrijednosti između 25 i $29,9 \text{ kg/m}^2$ prekomjernoj tjelesnoj masi (predgojaznosti), a vrijednosti preko 30 kg/m^2 gojaznosti [14]. Specifična distribucija masnog tkiva, odnosno veličina abdominalnog masnog tkiva procijenjena je na osnovu vrijednosti obima struka. Obim struka mjeran je Holtain mjernom trakom sa preciznošću mjerenja od 0,1 cm, a procjena veličine abdominalnih masnih depoa izvršena je na osnovu referentnih vrijednosti datih od Svjetske zdravstvene organizacije [14] vrijednosti obima struka $\geq 80 \text{ cm}$ kod žena i $\geq 94 \text{ cm}$ kod muškaraca odgovarale su povišenom kardiovaskularnom riziku, dok su vrijednosti $\geq 88 \text{ cm}$ kod žena i $\geq 102 \text{ cm}$ kod muškaraca odgovarale višestruko povišenom kardiovaskularnom riziku. Centralna gojaznost izražena kao vrijednost obima struka je zavisna od pola i rasne pripadnosti.

Kriterijumi za dijagnostiku dijabetesa podrazumijevali su vrijednosti glikemije našte ≥ 7 mmol/L, ili glikemiju u bilo kojem slučajnom uzorku krvi ≥ 11 mmol/L [15]. Insulinska rezistencija procjenjivana je izračunavanjem matematičkog homeostatskog modela iz parova istovremeno uzorkovanih vrijednosti insulina i glikemije našte. Homeostatski model za procjenu insulinske rezistencije (HOMA IR-Homeostasis model assessment), čija je vrijednost kod zdravih 1, određivan je prema Matthews i saradnicima [16] iz sljedeće formule: $HOMA\ IR = \frac{Insulin\ našte\ (\mu U/L) \times glikemija\ našte\ (mmol/L)}{22,5}$. Laboratorijska analiza insulina urađena je u laboratoriji KBC Priština, pomoću metode radioimunoeseje. Uziman je jedan uzorak natašte, istovremeno sa uzimanjem uzorka glikemije. Referentne vrijednosti za insulin natašte su, prema ovoj metodi, 5-25 mU/l. Ultrazvučni pregled jetre rađen je na aparatu marke Aloka Prosound Alpha 5 SX konveksnom sondom od 3,5 MHz. (marke se pišu malim slovom pod navodnicima, ne znam sta je ovdje tačno marka aparata?)

Pravljenje baze podataka i njihova obrada rađena je u SPSS programu, verzija 10.0. Korištene su standardne deskriptivne metode, a od analitičkih metoda t-test za vezane uzorke, t-test za nezavisne uzorke i χ^2 test. Razlike na nivou $p < 0.05$, $p < 0.01$ su uzete kao statistički značajne.

Rezultati

Među ispitanicima nije bilo razlike u godinama, prosječna starost ispitanika studijske grupe bila je $56,26 \pm 4,22$ godine, a u kontrolnoj $56,40 \pm 4,22$ godine. Između ispitanika studijske i kontrolne grupe nije postojala statistički značajna razlika u zastupljenosti polova ($p < 0,05$). U grupi ispitanika sa steatozom jetre bilo je 11 muškaraca ili 15,28 % i 61 žena ili 84,72 %, dok je u kontrolnoj grupi bilo 11 muškaraca ili 18,97, a žena je bilo 47 ili 81,03 %. Nije postojala statistički značajna razlika u nivoima AST-a i ALT-a, ali je značajna razlika utvrđena u nivoima bazne glikemije i vrijednostima BMI-ja i obima struka (Tabela 1).

Varijabla	Studijska grupa	Kontrolna grupa	P
N	72	58	
Muškarci	11	11	0.5
Žene	61	47	0,618
Starost	$56,26 \pm 4,22$	$56,40 \pm 4,22$	0,371
BMI	$33,56 \pm 6,05$	$24,47 \pm 3,51$	$< 0,001$
Obim struka	$110,13 \pm 14,22$	$88,63 \pm 12,32$	$< 0,001$
Glukoza (mmol/l)	$6,23 \pm 0,95$	$4,82 \pm 0,38$	$< 0,001$
AST(U/L)	32.47	29.45	0,97
ALT(U/L)	43.01	32.77	0,78
γ GT(U/L)	41.88	22.75	$< 0,001$

Tabela 1. Vrijednosti ispitivanih antropometrijskih, kliničkih i laboratorijskih varijabla (izraženih kao $X \pm SD$) kod ispitanika sa NAFLD-om i kontrolne grupe

Na tabeli 2 prikazane su prosječne vrijednosti insulina u serumu ispitanika studijske i kontrolne grupe natašte, prosječna vrijednost je bila 18,56 mU/l u ispitanika sa NAFLD-om, a u grupi za poređenje 7,37 mU/l. Takođe, ispitanici studijske grupe su imali povišen HOMA IR, prosječna vrijednost je bila 5,16, a u kontrolnoj 1,60. Srednje vrijednosti insulina i parametra HOMA-IR-a statistički su značajno veće u studijskoj grupi u odnosu na kontrolnu ($p < 0,001$), (Tabela 2).

				Studijska grupa			Kontrolna grupa						t-test	P
				Stady group			Control group							
Parametar	N	X	SD	CV	95%	CI	N	X	SD	CV	95%	CI		
Fasting insulin (mU/ml)	72	18,56	7,16	38,60	17,31	19,80	58	7,37	1,78	24,17	6,80	7,94	16,25	0,001
HOMA IR	72	5,16	3,06	25,57	18,91	20,67	58	1,60	5,84	32,51	16,10	19,84	14,85	0

Table 2. Osnovni deskriptivni parametri vrednosti insulina i parametra HOMA-IR za praćenje insulinske senzitivnosti u ispitivanim grupama

Varijabla	Studijska grupa %	Kontrolna grupa %	p
Broj ispitanika	72	58	
Hiperglikemija	66.94	24.02	<0,001
Hiperinsulinemija	56.15	14.56	<0,001
HOMA-IR >3	57.92	15.89	<0,001

. Tabela 3. Učestalost povišenih nivoa glikemije, insulina i HOMA-IR-

Učestalost povišenih vrijednosti glikemije, insulina i HOMA-IR indexa u ispitivanim grupama prikazane su na tabeli 3. Poređenjem nalaza učestalosti bazne insulinemije među grupama ustanovljena je značajna statistička razlika ($p < 0,01$). Ispitanici sa NAFLD-om su imali značajno veću učestalost ovih poremećaja u odnosu na ispitanike kontrolne grupe.

Diskusija

U našem istraživanju ultrazvučnim pregledom masna infiltracija (steatoza) jetre ustanovljena je kod 55,38 % ispitanika, što je statistički bilo značajno u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,01$). Rezultati našeg istraživanja u skladu su sa istraživanjima drugih autora, zastupljenost steatoze u istraživanju sprovedenom u Beogradu, kod 120 radnika tekstilne industrije, nađena je u 54,45% [17]. U studiji koja je rađena u Tuzli 2008. godine na 170 ispitanika steatoza jetre je nađena u 43,95 % ispitanika [18]. Među 72 ispitanika naše studije sa NAFLD-om bilo je više žena [84,72%], što odgovara podacima iz literature, ali ima radova u kojima se navodi da se NAFLD češće javlja kod osoba muškog pola [19,20]. Transaminaze nisu senzitivni test za NAFLD [21]. Međutim, kod bolesnika sa IR-om i povećanim ALT-om [21], prevalenca razvoja NASH-a i ubrzane fibroze [22] može biti viša nego u gojaznih ili osoba sa dijabetesom. Ispitujući značaj poremećaja vrijednosti enzima jetre, ustanovili smo da su vrijednosti γ -GT-a bile statistički značajno veće u studijskoj grupi na nivou značajnosti $p < 0,01$. Goessling i saradnici navode da u opštoj populaciji, visoke aminotransferaze (surogat marker za NAFLD) povećavaju dugoročni rizik razvoja dijabetesa, MetS-a i kardiovaskularnih događaja [23]. U studiji Katronen i saradnika ukazano je da su vrijednosti nivoa AST-a i ALT-a i do 40 do 200% bile povišene u pacijenata sa dijabetesom tipa 2 u odnosu na osobe bez dijabetesa, a koje nisu imale masnu jetru [24].

Ispitanici studijske grupe bili su gojazniji (BMI 33,56 kg/m²) u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, što je i statistički bilo značajno ($p < 0,01$). Rizik za KVB imaju sve osobe sa vrijednošću BMI-a iznad 25. Rizik raste sa porastom vrijednosti BMI-a, i naročito je značajan kod osoba sa vrijednošću BMI-a iznad 30 kg/m² [25]. Prema podacima iz dostupne literature, studije iz regiona potvrđuju činjenicu da su osobe sa steatozom jetre značajno gojaznije u odnosu na ispitanike bez steatoze [17,18]. Mjerenje obima struka daje predstavu o veličini abdominalnih masnih depoa i dobro korelira sa rizikom razvoja komplikacija gojaznosti [25]. U grupi sa steatozom takođe nalazimo statistički značajno više vrijednosti za obim struka, 110,13 cm ($p < 0,01$).

HOMA index je jednostavna metoda za procjenu funkcije beta-čelije pankreasa i stepena metaboličke insulinske rezistencije iz bazalnih (fasting-natašte) vrijednosti glukoze i koncentracije insulina. HOMA index prvi put je opisan 1985 [26]. Do danas je postao široko upotrebljavani model u kliničkim i epidemiološkim studijama, daje vrlo vrijedne podatke o IR-u i funkciji beta-čelija. Poređenjem s drugim testovima (euglikemijski i hiperglikemijski clamp) kojima se određuje stepen insulinske rezistencije, dokazano je postojanje pozitivne korelacije između HOMA-a i euglikemijskog clampa [26].

Kliničke, biohemijske i epidemiološke studije snažno podržavaju koncept da je bezalkoholna masna jetra manifestacija metaboličkog sindroma. Rezultati naše studije potvrdili su postojanje IR-a, osnove nastanka metaboličkih poremećaja, u ispitanika sa NAFLD-om, ustanovljene HOMA IR indexom, ispitanici studijske grupe su imali značajno više vrijednosti nivoa insulina natašte, 18,56 μ U/l u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj su prosječne vrijednosti ovog parametra bile 7,37 μ U/l ($p < 0,001$). Kod ispitanika sa NAFLD-om, funkcija beta čelija procijenjena HOMA indexom >3 ustanovljena je u 57, 92% ispitanika, a prosječne vrijednosti su bile 5,16. (da li je u redu ovo sto sam dodala?)

Perugini i saradnici [27] su utvrdili da samo 34 % od 138 pacijenata sa gastričnim bypassom ima HOMA IR veći od 2,3, ne uočavajući nikakvu korelaciju između HOMA-IR-a i BMI-a. Najvjerovatnije, povećana insulinemija i HOMA-IR vrijednost su posljedica IR-a u početnoj fazi gojaznosti, odnosno perioda kada je kompenzatorna hiperinsulinemija bila u stanju da normalizuje vrijednosti glukoze u cirkulaciji, što nažalost, dovodi do izmijenjenog metabolizma lipida jetre, i dovodi do steatoze jetre [27, 28]. Studija je pokazala da, iako skoro 90% pacijenata sa NAFLD-om ima više od jedne karakteristike metaboličkog sindroma, samo jedna trećina njih ima krajnju dijagnozu MetS.

U studiji Marchesini i saradnika [29] insulinska rezistencija (HOMA metod) je bila prisutna u visokom procentu. Konkretno, HOMA IR >3, prisutan je bio u 30 od 68 ispitanika normalne težine (44%), u 100 od 161 (62%) gojaznih pacijenata i u 55 od 75 (73%) ekstremno gojaznih. Slične rezultate je dobila Ana Lúcia Farias de Azevedo Salgado [30], u studiji su upoređene biohemijske pretrage 116 ispitanika sa dijagnozom NAFLD postavljenom biopsijom jetre sa rezultatima zdravih osoba. NAFLD pacijenti su imali više vrijednosti insulina,

glikemije, i HOMA-IR nivoa u odnosu na kontrolnu grupu, čak i kada nisu imali dijabetes ili intoleranciju glukoze.

Rezultati naše studije ukazuju na postojanje poremećaja metabolizma glukoze u ispitanika sa steatozom jetre, prosječna vrednost glikemije je bila 6,23 mmol/l, što je statistički značajno u odnosu na grupu bez statoze ($p < 0,01$). 66,94 % ispitanika grupe sa steatozom je imalo poremećaj glikoregulacije, što je bilo statistički značajno. Veza između NAFLD-a i dijabetesa nedavno je istaknuta u istraživanjima mnogih autora, pokazalo se da je masna infiltracija jetre povezana sa povećanom prevalencijom dijabetesa tip 2 [17, 18, 31]. Potvrdu smo našli u istraživanju Ki-Chul Sung and Sun H. Kim čija je studija pokazala da masna jetra, dijagnostikovana ultrazvukom, snažno predviđa budući razvoj dijabetesa melitusa tip 2. U petogodišnjem periodu praćeno je 11.091 osoba, na početku studije određen je nivo insulina i urađen ultrazvuk abdomena. Osobe sa masnom jetrom imale su signifikantno povišen rizik za razvoj T2DM-a u poređenju sa osobama bez masne jetre [crude odds ratio, 5.05 (95% confidence interval, 2.08–12.29) i veći nivo insulina. Autori navode da masna jetra otkrivena ultrazvukom identifikuje osobe sa poremećenim metaboličkim profilom i većim rizikom za dijabetes melitus tip 2, bez obzira na koncentraciju insulina našte i da stoga masna jetra, iako se povezuje sa insulinskom rezistencijom, predstavlja takođe nezavisan prediktor dijabetesa melitusa tip 2 [32]. Visoke vrijednosti insulinemije *per se* predviđaju razvoj oštećene tolerancije glukoze i tipa 2 dijabetesa [33,34].

Zaključak

Naši rezultati ukazuju da ispitanici studijske grupe imaju prisutnu insulinsku rezistenciju. Studija je potvrdila i činjenicu da postoji tijesna povezanost između NAFLD-a i MetS-a, a samim tim i rizik od razvoja kardiovaskularnih oboljenja.

Literatura

Literatura

- 1.Hanefeld M: The metabolic syndrome: roots, myths, and facts. In The Metabolic Syndrome. Hanefeld M, Leonhardt W, Eds. Jena, Fischer G., 1997, p. 13–24.
- 2.Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346: 1221-1231.
- 3.Neyschwander-Tetri BA and Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 2003; : 1202-1219.
- 4.Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:27-38.
- 5.Ong JP, Younossi ZM. Approach to the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis, 2005; 617-34.
- 6.Hastreiter Lj, Micić D. Lečenje metaboličkog sindroma. Srp Arh Celok Lek 2006; 134 (11-12): 550-8.
- 7.Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. Cleve Clin J Med. 2008; 75(10): 721-8.
- 8.Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol, 1999; 94: 1018–1022.
- 9.Rollins G. The Perils of Fatty Liver Disease. Can Biomarkers Replace Biopsy? Clinical Laboratory News, The Authoritative source for the clinical laboratorian AACC, april 2010, Volume 36, Number 4, 1-3.
- 10.Younossi Y. Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol & Ther 2008; 28: 2–12.
- 11.Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008; 48: 835-847.
- 12.Clark J, Brancati F, Diehl A. Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 122: 1649-1657.
- 13.Ewing J. A., Detecting Alcoholism: The CAGE questionnaire, Journal of the American Medical Association, 1984, 252:1905-1907.
- 14.WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
- 15.Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. Am Fam Physician 1998; 58 (6): 1355-1363.
- 16.Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. Diabetologia 1985; 28 (7): 412-9.
- 17.Marović D. Ultrazvučni nalazi jetre radnika u tekstilnoj industriji za postavljanje dijagnoze oboljenja nealkoholne masne jetre, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, , 2007; 9-10: 532-535.
- 18.Čandić A, Čandić E, Tulumović A, Tulumović D, Nikić S, Pašalić A. Steatoza jetre u pacijenata sa hiperlipidemijom, debljinom i dijabetesom. Acta Med Sal 2008; 37 (1): 19-24.
- 19.Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 1578–1582.
- 20.Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000; 132: 112-117.
- 21.Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E. et al. [Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels.](#) Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137 (1):1-10.

22. de Lédinghen V, Ratzu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C. et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases: a prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006; 45:592–599.

23. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1935–1944.

24. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen. H Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3490–3497.

25. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. A New IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005; 50: 31-3.

26. Matthews DR et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

27. Perugini RA, Quarfordt SH, Baker S, Czerniach DR, Litwin DEM, Kelly JJ. Metabolic characterization of nondiabetic severely obese patients undergoing roux-en-Y gastric bypass: preoperative classification predicts the effects of gastric bypass on insulin-glucose homeostasis. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11: 1083-90.

28. Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V.. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4539-50.

29. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: Suppl 1:S74-S80.

30. Salgado AL, Carvalho L, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with nonalcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arg Gastroenterol*, 2010;47:165-9.

31. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Alberto Aguilar-Salinas C. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, *Annals of Hepatology*; 8 (1): Supplement: 2009, S18-S24.

32. Ki-Chul Sung and Sun H. Kim. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* January 20, 2011 jc. 2010-2190.

33. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992; 340:925-9.

34. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373:2215-21.

Skraćenice

NAFLD - Bezalkoholna masna jetra/Non-alcoholic fatty liver

HOMA-IR - Homeostasis model assessment

MetS - Metabolički sindrom/Metabolic syndrome

UZ - Ultrasonografija

γ-GT - Gama-Glutamil transferase

ALT - Alanine transaminase

AST - Aspartate transaminase

ALT / AST – Ratio - aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase

BMI - Body mass index