

# SPECIFIČNOSTI METABOLIČKOG SINDROMA U ŽENA MENOPAUZALNE DOBI S DIJAGNOZOM HIPERTENZIJE

---

Šabanović, Šefket

Doctoral thesis / Disertacija

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:233906>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA  
U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Šefket Šabanović

**SPECIFIČNOSTI METABOLIČKOG  
SINDROMA U ŽENA MENOPAUZALNE  
DOBI S DIJAGNOZOM HIPERTENZIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2018.



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA  
U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Šefket Šabanović

**SPECIFIČNOSTI METABOLIČKOG  
SINDROMA U ŽENA MENOPAUZALNE  
DOBI S DIJAGNOZOM HIPERTENZIJE**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

Disertacija je izrađena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Istraživanje je obavljeno u ambulancama obiteljske medicine Doma zdravlja Županja.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sci. Ljiljani Majnarić Trtica, dr. med i komentoru prof. dr. sc. Aleksandru Včevu, dr. med na pomoći i podršci koju su mi pružili tijekom izrade disertacije.

## SADRŽAJ

SADRŽAJ .....	I
POPIS KRATICA .....	III
POPIS TABLICA .....	VI
POPIS SLIKA .....	VII
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Uloga informacijsko-komunikacijske tehnologije u zdravstvenim sustavima Europe .....	1
1.1.1. Mogućnosti uporabe informacijsko-komunikacijske tehnologije u zdravstvenom sustavu u svrhu istraživanja .....	1
1.1.2. Mogućnosti uporabe informacijsko-komunikacijske tehnologije u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti i općoj /obiteljskoj medicini u svrhu istraživanja .....	3
1.1.3. Informacijsko-komunikacijska tehnologija u zdravstvenom sustavu RH ....	4
1.2. Prednosti primjene naprednih računalnih metoda u istraživanju rutinskih medicinskih podataka .....	4
1.2.1. Koncept suradnje medicinskog stručnjaka i informatičara .....	6
1.2.2. eZZ kao izvor podataka za istraživanje .....	7
1.2.3. Vlastita iskustva u primjeni rutinskih medicinskih podataka u svrhu istraživanja .....	7
1.3. Hipertenzija kao čimbenik KV rizika .....	8
1.3.1. Pretilost i KV i drugi komorbiditet .....	9
1.3.2. Povezanost pretilosti, abdominalne pretilosti i hipertenzije .....	11
1.3.3. Metabolički sindrom .....	12
1.3.4. Socio-demografski i bihevioralni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom .....	15
1.3.5. Spolno specifične razlike u KV morbiditetu i mortalitetu, hipertenziji i metaboličkom sindromu .....	16
1.3.6. Menopauza .....	17
1.3.7. Hipertenzija i metabolički sindrom kod žena u dobi oko menopauze .....	18
1.3.8. Hipertenzija kao dio metaboličkog sindroma .....	18
1.3.9. Primjeri dosadašnjih istraživanja metaboličkog sindroma primjenom naprednih računalnih metoda za obradu podataka .....	19
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>21</b>
<b>3. CILJEVI .....</b>	<b>22</b>
<b>4. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>25</b>
4.1. Opis istraživanja .....	25
4.2. Ispitanici .....	26
4.3. Podaci .....	26
4.4. Statističke i računalne metode .....	32
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>36</b>
5.1. Razlike u obilježjima između žena s hipertenzijom i žena koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom .....	36
5.1.1. Razlike u numeričkim obilježjima .....	36
5.1.2. Razlike u kategoričkim obilježjima .....	38
5.2. Granične vrijednosti numeričkih obilježja .....	40
5.3. Grafički prikaz značajnih razlika u nekim izabranim obilježjima .....	41

5.3.1. Numerička obilježja ( <i>box-plot</i> dijagrami) .....	41
5.3.2. Kategorička obilježja (stupčasti dijagrami).....	48
5.3.3. Grafički prikaz povezanosti raspodjele između dva nominalna obilježja .....	50
5.4. Rezultati traženja pravila u podacima .....	51
5.4.1. Stabla odlučivanja (Decision Trees) .....	52
5.4.2. GRI algoritam.....	55
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>59</b>
6.1. Zbirni prikaz rezultata .....	59
6.2. Prikaz rezultata analize obilježja vezanih uz definiciju metaboličkog sindroma .....	60
6.2.1. Glukoza u krvi natašte .....	60
6.2.2. Lipidne komponente metaboličkog sindroma: trigliceridi i HDL-kolesterol .....	61
6.2.3. Druga lipidna obilježja: ukupni kolesterol i LDL-kolesterol .....	64
6.2.4. Antropometrijske mjere: ITM i obujam struka .....	65
6.3. Odnos između dobi nastupa menopauze, trajanja hipertenzije i dijabetesa te prisustva dijagnoze dijabetesa i metaboličkog sindroma, kod hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze .....	66
6.3.1. Odnos između prisustva dijagnoze dijabetesa i trajanja dijabetesa i metaboličkog sindroma .....	66
6.3.2. Odnos između trajanja hipertenzije i metaboličkog sindroma .....	67
6.3.3. Odnos između dobi nastupa menopauze i metaboličkog sindroma .....	67
6.4. Druga obilježja povezana s metaboličkim sindromom kod hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze .....	68
6.4.1. Hematološka i biokemijska obilježja .....	68
6.4.2. Komorbiditet .....	69
6.4.3. Lijekovi .....	71
6.4.4. Socio-demografski čimbenici.....	72
6.4.5. Anamnestički podaci .....	72
6.5. Pravila u podacima .....	73
<b>7. GLAVNI ZAKLJUČCI .....</b>	<b>77</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>80</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>83</b>
<b>10. LITERATURA .....</b>	<b>85</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>98</b>

## POPIS KRATICA

- AACE** – Američka udruga kliničkih endokrinologa (*The American Association of Clinical Endocrinologists*)
- BB** – beta-blokatori
- ITM** – indeks tjelesne mase
- CRP** – C-reaktivni protein
- CT** – komputorizirana tomografija
- CV** – cerebrovaskularna bolest
- Dg** – dijagnoza
- DKS** – diferencijalna krvna slika
- EAS** – Europske udruge za aterosklerozu
- EASD** – Europske udruge za istraživanje dijabetesa
- EEG** – elektroencefalografija
- EGIR** – Europska skupina za istraživanje inzulinske rezistencije (*The Eurosteian Group for Study of Insulin Resistance*)
- EKG** – elektrokardiogram
- Er** – eritrociti
- ESC** – Europsko kardiološko društvo
- EU** – Europska Unija
- eZZ** – elektronički zdravstveni zapis
- Fe** – kemijski element željezo
- GFR** – Stupanj poremećaja glomerularne filtracije (*Glomerular Filtration Rate*)
- GGT** – gama-glutamil-transferaza
- GI** – gastrointestinalni trakt
- GUK** – glukoza u krvi
- Hb** – hemoglobin
- HCI** – suradnja struke i informatičara (*Human-Computer Interaction*)
- HDL** – lipoprotein velike gustoće (dobar kolesterol)
- Htc** – hematokrit
- ICD-10** – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih stanja (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*).



- IDF** – Međunarodna federacija za dijabetes (*International Diabetes Federation*)
- IKT** – informacijsko komunikacijske tehnologije
- KDD** – prepoznavanje relevantnih obrazaca u bazama podataka te dobivanje iz njih novoga znanja (*knowledge discovery/data mining*)
- kol** – kolesterol
- KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest
- KV** – kardiovaskularno
- LDL** – lipoprotein male gustoće (loš kolesterol)
- le** – leukocita
- limf** – limfociti
- MR** – magnetska rezonancija
- mo** – monociti
- MS** – metabolički sindrom
- NCP ATP III** – Nacionalni edukacijski program o kolesterolu, terapija za odrasle osobe Panel III (*The National Kolesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)
- OA** – osteo-artritis
- OM** – obiteljska medicina
- PSQI** – Pittsburgov indeks kvalitete spavanja (*Pittsburg Sleep Quality index*)
- PZZ** – primarna zdravstvena zaštita
- RH** – Republika Hrvatska
- SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija
- tg** – trigliceridi
- TSH** – tiroidni stimulirajući hormon
- VLDL** – lipoprotein veoma niske gustoće

## POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Definicije metaboličkog sindroma koje su najčešće u uporabi .....	13
Tablica 4.1. Popis obilježja .....	28
Tablica 5.1. Rezultati analize razlika u numeričkim obilježjima između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom.....	36
Tablica 5.2. Rezultati analize razlika u kategoričkim obilježjima između žena s hipertenzijom i žena koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom .....	38
Tablica 5.3. Granične vrijednosti ( <i>cut off</i> ) numeričkih obilježja za metabolički sindrom dobivene Youden metodom.....	40
Tablica 5.4. Dijagram Stablo odlučivanja, svi podaci.....	52
Tablica 5.5. Dijagram Stablo odlučivanja, iz osnovnog skupa podataka isključena obilježja usko povezani s definicijom metaboličkog sindroma: obujam struka, ITM, trigliceridi, HDL-kolesterol, glukoza u krvi na tašte.....	54
Tablica 5.6. Rezultati analize pomoću GRI algoritma .....	56

## POPIS SLIKA

Slika 1.1.	Komponente metaboličkog sindroma .....	12
Slika 5.1.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “ITM” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom .....	42
Slika 5.2.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “obujam struka” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom .....	43
Slika 5.3.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “glukoza u krvi na taste” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	44
Slika 5.4.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “trigliceridi” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	45
Slika 5.5.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “HDL-kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	45
Slika 5.6.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “ukupni kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	46
Slika 5.7.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “LDL-kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	46
Slika 5.8.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “limfociti % u diferencijanoj krvnoj slici” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom.....	47
Slika 5.9.	Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “hematokrit” (medijan i inter-kvartilni raspon) između žena s hipertenzijom i žena koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom .....	47

Slika 5.10. Razlike u raspodjeli obilježja “vrijeme prošlo od menopauze” između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom .....	48
Slika 5.11. Razlike u raspodjeli obilježja “trajanje hipertenzije” između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i MS. ....	49
Slika 5.12. Razlike u raspodjeli obilježja “dg dijabetesa tipa 2” između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom .....	49
Slika 5.13. Razlike u raspodjeli obilježja “trajanje dijabetesa” između žena s hipertenzijom i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom .....	50
Slika 5.14. Povezanost raspodjela vrijednosti obilježja „duljina trajanje hipertenzije“ i „stupanj tjelesne aktivnosti“ .....	51
Slika 5.15. Povezanost raspodjela vrijednosti obilježja „trajanje hipertenzije“ i „dob pojave prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti“ .....	51

## **1. UVOD**

### **1.1. Uloga informacijsko-komunikacijske tehnologije u zdravstvenim sustavima Europe**

Primarni cilj uvođenja informacijsko-komunikacijske tehnologije (IKT) i elektroničkih zdravstvenih zapisa (eZZ) u zdravstvene sustave u Europi bio je olakšati provođenje i unaprijediti kvalitetu zdravstvene administracije te smanjiti potrošnju papira (1). Važnost te primarne namjene IKT dolazi do izražaja posebno danas kada je količina informacija u sustavu zdravstva dosegla ogromne razmjere. Računala, računalna tehnologija i informatička softverska rješenja su postala sastavni dio procesa zdravstvene skrbi, ali i cjelokupne biomedicinske znanosti i prakse. Od početaka uvođenja u zdravstvene sustave u Europi do danas, IKT je doživjela ogroman razvoj i istovremeno značajno promijenila način na koji se odvija ne samo pohranjivanje i korištenje medicinskih podataka nego i proces zdravstvene skrbi.

#### **1.1.1. Mogućnosti uporabe informacijsko-komunikacijske tehnologije u zdravstvenom sustavu u svrhu istraživanja**

Od samog početka uvođenja IKT u zdravstvene sustave u Europi, postojala je i ideja o mogućnosti uporabe rutinskih medicinskih podataka iz eZZ za biomedicinska istraživanja, što se naziva još i sekundarnom uporabom eZZ (2). Time bi se proces unapređenja zdravstvene skrbi i kliničko istraživanje integrirali u jedan, zajednički proces.

Prve inicijative za uporabu eZZ u svrhu istraživanja potekle su od farmaceutske industrije, čiji cilj je bio olakšati postupak probira pacijenata za klinička ispitivanja lijekova te smanjiti trajanje tih ispitivanja, a time i troškove potrebne za njihovu organizaciju i provođenje (3). U tu svrhu su se najprije počele rabiti velike baze medicinskih podataka iz tercijarne zdravstvene zaštite, tj. kliničkih bolničkih centara. One su omogućile brže i jednostavnije pronalaženje pacijenata koji po svojim kliničkim značajkama odgovaraju kriterijima probira. Također je i način praćenja nuspojava na lijekove postao učinkovitiji jer su se određene nuspojave mogle povezati s određenim kategorijama pacijenata. Već ti prvi pokušaji primjene eZZ u svrhu istraživanja ukazali su na glavne probleme i izazove koje bi trebalo riješiti vezano za sekundarnu uporabu rutinskih medicinskih podataka a to su: nekompletnost rutinskih podataka

za klinička istraživanja te njihova nepripremljenost za dvostruku namjenu, kao i pitanja privatnosti podataka, zakonske regulative i etičkih normi (3-5).

Ideja o uporabi eZZ u svrhu istraživanja dobila je novi poticaj u posljednjem desetljeću, zahvaljujući brzom napretku medicinskog znanja i uporedo s tim povećanju broja dijagnostičkih metoda i terapijskih postupaka (2). To je bio poticaj i za novi veliki val informatizacije i uvođenje eZZ u zdravstvene sustave diljem Europe, tako da danas više od 90% zemalja EU ima informatiziran zdravstveni sustav i uvedene eZZ, iako postoji šarolikost s obzirom na dinamiku uvođenja pojedinih komponenti IKT, prioritet dat PZZ ili bolničkim sustavima, stupanj integriranosti toga sustava na nacionalnoj razini te s obzirom na softverska rješenja koja služe kao podrška zdravstvenim djelatnicima u njihovom svakodnevnom radu, pri prikupljanju i obradi medicinskih podataka (6). Opet je inicijativa za uporabu IKT i eZZ u svrhu istraživanja došla iz velikih bolničkih sustava, a težište je ovaj put stavljeno na unapređenje radnih protokola za pojedine oblike zdravstvene skrbi (*workflows*), zdravstveni menadžment i sustave za praćenje i prijavljivanje štetnih nuspojava lijekova (3, 7, 8).

Najnovije inicijative za uporabu podataka iz eZZ u svrhu istraživanja povezane su s nedavnim naglim razvojem biotehnologije i pojavom novih, sofisticiranih laboratorijskih dijagnostičkih metoda, kao što su genomika, proteomika i općenito omics-tehnike koje su naglasile potrebu za integracijom medicinskih podataka iz različitih izvora, uključujući demografske podatke, podatke vezane za zdravstveno stanje pacijenata te rezultate biokemijskih i molekularno-dijagnostičkih pretraga (9). Ta ideja je dodatno podržana pojavom novih tehnologija koje su našle svoju primjenu u medicini, kao što su biosenzori i aplikacije za mobilne uređaje, a koje omogućuju prikupljanje različitih i novih vrsta podataka, direktno od ispitanika, te komunikaciju s pacijentima, što otvara brojne nove mogućnosti, kako za unapređenje samog procesa zdravstvene skrbi, tako i za razvoj translacijskih i kliničkih istraživanja (10, 11).

Unatoč ogromnim mogućnostima koje pružaju IKT i eZZ u primjeni rutinskih medicinskih podataka u svrhu istraživanja, ostaju i dalje brojne neriješene prepreke i problemi za njihovo učinkovito iskorištavanje. Najveći izazovi koji traže hitna rješenja su ipak u nekompletnosti tih podataka (nesustavno bilježenje) te njihovoj nepripremljenosti za dvostruku namjenu (u smislu nedostatka uniformnog kodiranja i jednoznačnosti sadržaja). Međutim, u tijeku su brojni projekti koji će omogućiti „pretvorbu“ tih podataka, tako da oni budu pogodni, kako za praćenje indikatora zdravstvenog stanja populacije i financijska izvješća, što je bila primarna namjena eZZ, tako i za medicinska istraživanja (1, 3, 12, 13).

### **1.1.2. Mogućnosti uporabe informacijsko-komunikacijske tehnologije u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti i općoj /obiteljskoj medicini u svrhu istraživanja**

Informatizacija i uvođenje eZZ u zdravstveni sustav neke zemlje obično započinje s Primarnom zdravstvenom zaštitom (PZZ). Samo u nekim zemljama EU, pojedinačne prakse u PZZ i općoj/obiteljskoj medicini (OM) su umrežene na nacionalnoj razini, a podaci iz eZZ agregirani na longitudinalan način tako da se serijski mogu pratiti epizode skrbi (dolasci pacijenta u ambulantu OM zbog istog zdravstvenog problema, označenog istom dijagnozom ili šifrom bolesti) za pojedinog pacijenta, a što je pretpostavka za korištenje rutinskih podataka iz eZZ za istraživanja na nacionalnoj i internacionalnoj razini (14). Međutim, čak i iz tako pripremljenih baza podataka, kao što je ona u Velikoj Britaniji, koja je jedna od najvećih anonimiziranih longitudinalnih baza podataka porijeklom iz PZZ i OM u svijetu, moguće je vršiti istraživanje samo određenog broja istraživačkih tema, kao što su one iz područja farmako-epidemiologije (učestalosti uzimanja i učinka određenih lijekova u određenim podskupinama pacijenata) i organizacije zdravstvene službe i skrbi (15, 16). Prepreke postoje, kako u tehničkim i operativnim pitanjima (kao što su problemi povezivanja pojedinih skupina podataka i nejednako kodiranje bolesti i stanja), tako i u ograničenoj raznovrsnosti i nedovoljnoj kvaliteti medicinskih podataka (17, 18). Zbog toga, pri planiranju nekog istraživanja, istraživači moraju prethodno sami procijeniti kvalitet i uporabnu vrijednost podataka za koje smatraju da će im za to istraživanje biti potrebni.

Veliki napredak u tome području učinjen je nedavno, također u Velikoj Britaniji, projektom u kojemu je formiran veliki zbirni repozitorij podataka namijenjen istraživanju kardiovaskularnih bolesti i to na nacionalnoj razini koji je nastao povezivanjem više postojećih baza podataka, kao što je registar pacijenata zdravstvenog osiguranja, registar bolesnika s koronarnom bolesti srca i istraživačka baza OM (12, 19). Naime, Velika Britanija je vodeća zemlja u svijetu po kompletiranosti tih baza na nacionalnoj razini. U tome projektu, nativni (neobrađeni) podaci porijeklom iz eZZ OM su transformirani na način da su dobiveni standardizirani, reproducibilni oblici podataka (kodovi), kakvi su i potrebni za istraživačke svrhe. Projekt se također bavio i iznalaženjem rješenja za prevladavanje postojećih slabosti rutinskih baza podataka, kao što su različiti sustavi klasifikacija bolesti koji se primjenjuju u praksi OM i razlike u značenju pojedinih medicinskih izraza i nazivlja te nepotpunost (nedovoljna kvaliteta) zapisa.

Trenutno stanje u EU je takvo da su i neke druge zemlje, osim Velike Britanije, formirale ili započele formiranje istraživačkih baza podataka, temeljenih na transformaciji rutinskih

podataka uzetih iz eZZ iz PZZ i OM, ili su započele proces preoblikovanja i strukturiranja eZZ kako bi postao pogodan i za istraživačke svrhe (6, 20).

### **1.1.3. Informacijsko-komunikacijska tehnologija u zdravstvenom sustavu RH**

U RH, IKT i eZZ su najprije postavljeni u OM i PZZ i nekoliko puta dograđeni i unaprijeđeni, s ciljem postizanja veće učinkovitosti zdravstvene skrbi za pacijente i bolje povezanosti unutar sustava PZZ, koji osim OM, primarnoga ginekologa, primarnoga pedijatra i dentalne medicine, čine još i primarni laboratorij, ljekarna i pojedine službe javnog zdravstva (21). Do sada je ostvarena povezanost PZZ s primarnim laboratorijem, e-recepti, a započeti su i projekti e-naručivanja na pretrage u bolnice i e-nalazi te e-propisivanje i odobravanje ortopedskih pomagala, zdravstvene njege u kući i fizikalne terapije u kući. Kao sustav za klasifikaciju bolesti, u eZZ se rabi 10-ta Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih stanja. U cilju poboljšanja kvalitete skrbi za kronične bolesnike, uspostavljen je e-sustav praćenja pacijenata s najčešćim kroničnim bolestima, kao što su hipertenzija, dijabetes i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), u obliku tzv. panela kroničnih bolesti. Započete su i aktivnosti na postavljanju platforme za uvođenje m-zdravstva, što bi omogućilo direktno uključivanje korisnika (pacijenata) u IKT zdravstveni sustav, putem mobilnih uređaja. IKT zdravstveni sustav RH odlikuje se i vrlo dobrim rješenjima po pitanju zaštite podataka tako da svi korisnici sustava (pacijenti i izabrani doktori te sestre u timu) za pristup sustavu rabe pametne kartice što omogućuje jednoznačnu identifikaciju korisnika. Neki od problema koje bi trebalo što prije riješiti da bi se stvorile pretpostavke za uporabu eZZ u svrhu istraživanja, su velik broj aplikacija koje služe kao podrška svakodnevnom radu liječnika te neujednačenost strukture i kvalitete podataka koji se upisuju u eZZ (22).

## **1.2. Prednosti primjene naprednih računalnih metoda u istraživanju rutinskih medicinskih podataka**

Kao rezultat eksponencijalnog povećanja znanja, broja usluga i terapijskih mogućnosti, u medicinskoj struci, u posljednjih nekoliko godina, ta struka sve više postaje „znanost podataka“ (*data science ili data-driven science*) (23). Naime, podaci koji se prikupljaju u rutinskoj praksi, sada se rabe i za analizu funkcioniranja zdravstvenih sustava i kvalitete skrbi koja se pruža



pacijentima, čime se gube oštre granice između tradicionalnog istraživanja i procesa unapređenja zdravstvenih sustava i protokola zdravstvene skrbi te analize komercijalnih aspekata medicinske struke (2, 24). U tome smislu, također, farmaceutske tvrtke sve više postaju partneri zdravstvenim ustanovama tako što, služeći se analizom podataka iz zdravstvenog sustava, mogu ciljano i brže te uz manje troškove razvijati i unapređivati postojeća dijagnostička i terapijska sredstva te druge oblike skrbi za pacijente. Zbog toga je i prihvaćeno mišljenje da se stupanj do kojega se postojeći zdravstveni podaci rabe u analitičke svrhe može smatrati mjerom nacionalnog ekonomskog rasta (2, 24).

Sve više se spoznaje vrijednost novih izvora podataka, kao što su eZZ ili podaci koje o sebi referiraju sami pacijenti jer su to nepresušni izvori podataka, a njihovo prikupljanje obično ne zahtijeva dodatna financijska sredstva (*low-cost data*) (25). U današnje vrijeme mobilnih uređaja i široke uporabe Interneta i društvenih mreža, dostupnost pacijenata i potencijalnih ispitanika više ne bi trebala predstavljati prepreku za klinička i epidemiološka istraživanja. Genetska istraživanja se također sve više temelje na praktičnom značenju rezultata genetskih testova, tj. rezultata dobivenih u stvarnim okolnostima života (a ne na selekcioniranim populacijskim skupinama, kao što je to bilo u klasičnim istraživačkim pristupima) (26).

Podaci porijeklom iz zdravstvenih sustava, pogotovo ako se kombiniraju različiti izvori i vrste podataka, kao što su demografski podaci, podaci o zdravstvenom stanju pacijenata, slikovni dijagnostički nalazi, kontinuirani biološki signali (kao što su EKG signali) te nalazi iz biokemijskog i genetičkog laboratorija, su voluminozni, obično slabo strukturirani (nisu jednoznačno predstavljeni brojem, već u obliku teksta ili slike), često nedovoljno kompletirani te kompleksni (često i eksponencijalni broj podataka pripada istoj osobi, a postoji mnogostruka povezanost i međuovisnost podataka) (27). Za takve podatke je uveden naziv „*big data*“. Za obradu takvih podataka (uglavnom se govori o bazama podataka), nisu dovoljne tradicionalne analitičke i statističke metode, nego se u te svrhe rabe sofisticirane kompjuterske (strojne) metode (*machine learning*) koje omogućuju prepoznavanje relevantnih obrazaca u bazama podataka te dobivanje iz njih novoga znanja (*knowledge discovery/data mining*) (KDD). Tu spadaju klasifikacijski i prediktivni matematički algoritmi te vizualne i entropijske metode. Iako se implementacija takvoga pristupa u svakodnevnu medicinsku praksu može činiti teškom zadaćom, istraživači iz toga području suglasni su u tome da su „*big data*“ važan i neiscrpan izvor novoga znanja koje značajno može pomoći liječnicima pri traženju odgovora na kompleksna pitanja iz medicinske prakse te im tako služiti kao pomoć pri donošenju odluka. Konačno, dostupnošću za analizu „*big data*“ mijenja se istraživačka paradigma, od hipotezom

vođenog (*hypothesis-driven*) do podacima vođenog (*data-driven*) istraživanja te od prakse temeljene na dokazima (*evidence-based practice*) do dokaza temeljenih na praksi (*practice-based evidence*) (28).

### **1.2.1. Koncept suradnje medicinskog stručnjaka i informatičara**

Ubrzani razvoj biomedicinske informatike posljednjih godina stvorio je pretpostavke za uvođenje u medicinsku praksu koncepta „pacijentu orijentirane medicine“ i „personalizirane medicine“ (29, 30). To je nastojanje da se, uz uspostavljanje jednakih standarda skrbi za sve osobe, bez obzira o kojoj radnoj sredini se radilo, istovremeno što više poštuju principi individualiziranog (personaliziranog) pristupa u provođenju skrbi. Pri tome se naglasak stavlja na predikciju zdravstvenih ishoda, prevenciju i aktivnu ulogu pacijenata u donošenju odluka, što se naziva „P4 Medicinom“ (*predictive, preventive, participatory and personalized*) (29). Upravo primjenom kompjuterskih (strojnih) metoda za obradu podataka na velike baze medicinskih podataka, koje se mogu formirati u različitim radnim sredinama, moguće je postići oboje: kontinuirano razvijati indikatore kvalitete skrbi (identifikacijom obilježja koji i na različitim populacijskim uzorcima pokazuju povezanost s određenim ishodima skrbi) i specifičnostima pojedinog pacijenta ili usko definirane podskupine pacijenata prilagođavati pristupe u dijagnostici, liječenju i drugim oblicima skrbi. Zbog svega toga se nameće potreba da medicinski stručnjak (liječnik ili drugi zdravstveni profesionalac) bude donekle upućen u kompjuterske metode za obradu velikih količina podataka te da zna interpretirati dobivene rezultate.

Posljednih godina se taj koncept suradnje informatičara i medicinskog profesionalca (neinformatičkog stručnjaka) (*Human-Computer Interaction*) dodatno razvijao jer se uočilo da postoji potreba za aktivnim sudjelovanjem neinformatičkog stručnjaka u svim fazama rješavanja kompleksnih problemskih zadataka i izgradnje softverskih aplikacija potrebnih za njihovo rješavanje, od postavljanja logičkih shema za pojedina rješenja, sudjelovanja ne-informatičkog stručnjaka u testiranju primjenjivosti tih aplikacija te razumijevanja načina njihove primjene, do pomoći ne-informatičkog stručnjaka informatičaru u interpretaciji dobivenih rezultata (31). Takvo postupanje omogućuje da se tipično ljudski (*human*) način razmišljanja te kognitivni obrasci donošenja odluka i automatski procesuiraju, odnosno da kompjuterski procesi postanu sve sličniji ljudskom načinu zapažanja, rezoniranja i odlučivanja.

Smatra se da sinergistička kombinacija metodologija i pristupa u dva područja informatičke znanosti, HCI i KDD pruža ogromne mogućnosti u rješavanju kompleksnih problemskih zadataka za koje do sada nije bilo moguće naći rješenja. U tome smislu, mogućnosti koje pruža kompjuter (stroj) u brzjoj obradi velikih količina kompleksnih podataka (*machine intelligence*) mogu snažno poduprijeti ljudsku kreativnost (*human intelligence*), neophodnu za rješavanje kompleksnih zadataka. Ili, prema riječima jednog od najvećih fizičara i umova našega svijeta, Alberta Einsteina: „*Computers are incredible fast, accurate, and stupid. Human beings are incredible slow, inaccurate, and brilliant. Together they are powerful beyond imagination*”.

### **1.2.2. eZZ kao izvor podataka za istraživanje**

Podaci koji se mogu naći u eZZ, s aspekta informatičkog stručnjaka, mogu biti različitih vrsta, što utječe na odabir metoda i stupanj kompleksnosti analize podataka pomoću računalnih metoda. Najjednostavniji podaci za kompjutersku analizu su strukturirani podaci: dijagnoze bolesti, brojevi (numerički podaci) i općenito kodirani podaci (13). Pri obradi takvih podataka ipak postoji zahtjev za dobrom prethodnom pripremom podataka za analizu, u smislu jedinstvenog kodiranja informacija sličnog sadržaja i usklađivanja lokalnog rječnika (terminologije). Osim strukturiranih podataka, ostale vrste podataka su: kontinuirani biološki podaci (npr. EKG ili EEG signali, signali dobiveni iz biosenzora), tekstualni zapisi (koji su i najčešći) te slikovni zapisi (npr. nalazi CT ili MR pretraga) (13). Za analizu takvih podataka su potrebne dodatne tehnike pretvorbe sadržanih informacija, kao što su npr. za analizu teksta potrebni posebni *data mining* algoritmi za ekstrakciju relevantnih informacija sadržanih u tekstu.

### **1.2.3. Vlastita iskustva u primjeni rutinskih medicinskih podataka u svrhu istraživanja**

Mentorica ovoga rada i njeni suradnici imaju višegodišnje iskustvo u primjeni većih baza podataka, sastavljenih od relativno jeftinih (*low-cost*), lako dostupnih medicinskih podataka i podataka uzetih iz eZZ u PZZ i OM. Također je mentorica članica međunarodne mreže za klinička i translacijska istraživanja u okviru koncepta HCI-KDD, osnovane 2010. godine pri

Medicinskom fakultetu u Gracu, Austrija, Odjel za informatiku i automatsku obradu podataka (32).

U nekoliko do sada objavljenih radova, ova skupina istraživača je pokazala metodološki pristup u kojemu su primijenjene *data mining* metode za obradu podataka na veću bazu kliničkih obilježja, prikupljenih tako da opisuju zdravstveno stanje ispitanika (skupinu starijih pacijenata s multimorbiditetom) s mnogo različitih aspekata. Velik dio tih podataka uzet je iz eZZ u OM. Zbog sustavno opisanog zdravstvenog stanja ispitanika, istu bazu podataka bilo je moguće rabiti za rješavanje više različitih problemskih zadataka (33-35). Iskustvom stečenim izradom tih radova, došli smo do zaključka da je primjenom takvoga istraživačkog pristupa moguće utvrditi širi klinički kontekst (ukupni komorbiditet) osoba s kroničnim kompleksnim bolestima što inače na drugi način nije bilo moguće. Takav pristup bi se također mogao rabiti za početno traženje (*mapping*) novih biomarkera i indikatora zdravstvenih ishoda u velikim bazama podataka čime bi se usmjerila i ubrzala buduća istraživanja.

Također su mentorica i njeni suradnici isprobali mogućnost uporabe podataka uzetih iz eZZ u PZZ i OM u svrhu istraživanja, ako su ti podaci dopunjeni kratkim intervjuom s ispitanicima, što je istraživački pristup primijenjen i u ovome radu (36). Mentorica je sudjelovala, u okviru međunarodne radne skupine za HCC i KDD, u svim fazama suradnje informatičara i neinformatičkog stručnjaka, od formiranja logičkih puteva za rješavanje problemskih zadataka, do savjetovanja informatičara pri izgradnji softverskih rješenja te testiranja njihove primjenjivosti i učinkovitosti u rutinskoj praksi (37-39).

### **1.3. Hipertenzija kao čimbenik KV rizika**

Arterijska hipertenzija smatra se najvažnijim kardiovaskularnim (KV) čimbenikom rizika zbog velike proširenosti u populaciji i velikog utjecaja na KV morbiditet i mortalitet (40). Rizik pojave hipertenzije povećava se s dobi i to je najčešća kronična bolest diljem svijeta, podjednako u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju (41). Veliki utjecaj hipertenzije na razvoj KV bolesti je dijelom i posljedica pridruženih KV čimbenika rizika koji se često pojavljuju skupa s hipertenzijom, kao što su povećani serumski kolesterol (hiperkolesterolemija), pretilost i poremećaj tolerancije glukoze (40).

Dijagnoza hipertenzije postavlja se na osnovu vrijednosti krvnoga tlaka od 140/90 mm Hg i većeg, dobivenog višekratnim mjerenjima u stanju mirovanja (42). Nove smjernice, u cilju

postavljanja dijagnoze hipertenzije, ističu važnost mjerenja krvnoga tlaka i u ambulantnim uvjetima i u uvjetima izvan ambulantne (u kući), kao i dvadesetčetverosatnog mjerenja krvnoga tlaka, zbog moguće varijabilnosti rezultata tih mjerenja (42). Raspodjela vrijednosti krvnoga tlaka u populaciji slijedi „normalnu“ raspodjelu što znači da nema oštre granice između normalnog i povišenog krvnoga tlaka (40). Vrijednosti krvnoga tlaka prema kojima se vrši stupnjevanje jačine hipertenzije dobivene su na osnovu rezultata velikih epidemioloških studija i to procjenom relativnog rizika, tj. vjerojatnosti nastupa KV bolesti i oštećenja ciljnih organa ovisno o visini krvnoga tlaka. Shodno tome, pokazalo se da se rizik nastupa nekih važnih KV bolesti, kao što su srčani udar, moždani udar, nagla srčana smrt, popuštanje srca, periferna arterijska bolest i bubrežno zatajenje, povećava proporcionalno povećanju vrijednosti krvnoga tlaka (43). Pri tome je u osoba starijih od 50 godina, sistolički krvni tlak bolji prediktor budućeg razvoja KV događaja nego dijastolički tlak, dok povećanje tlaka pulsa (ovisno o razlici između sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka), u starijih osoba, dodatno pridonosi povećanju KV rizika.

### **1.3.1. Pretilost i KV i drugi komorbiditet**

Pretilost je poprimila epidemijske razmjere u razvijenim zemljama svijeta, i to i u djece i u odraslih osoba, što se pripisuje modernom načinu života vezanom za konzumiranje industrijski proizvedene hrane i sjedilački način života (44). Prekomjerna tjelesna masa definira se kao ITM (*body mass index*) 25-29 ( $\text{kg/m}^2$ ), a pretilost kao ITM 30 ili veći (44). U SAD npr. danas oko 60% odraslih stanovnika ima prekomjernu tjelesnu masu ili je pretilo, dok je taj postotak prije pedesetak godina iznosio manje od 25% (44). U zemljama EU prevalencija pretilosti se u zadnjih 50 godina povećala za 15-30% (45). Podaci za 2008. godinu pokazuju da 30% do 70% odraslih osoba ima prekomjernu tjelesnu masu, dok se pretilost kreće od 10% do 30%, s varijacijama između regija i država. Slična situacija je i u RH, gdje je za 56% odraslog stanovništva utvrđeno da imaju prekomjernu tjelesnu masu ili da je pretilo (45).

Pretilost je povezana s više dodatnog komorbiditeta nego pušenje, alkoholizam i siromaštvo, zbog čega se smatra najvažnijim preventabilnim uzrokom smrtnosti u razvijenim zemljama (46). Osim s KV bolestima, pretilost je često povezana i s drugim komorbiditetom, kao što su opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, depresija i poremećaji raspoloženja, poremećaji lokomotornog sustava i neki oblici karcinoma (47). Smatra se da ako se trend širenja pretilosti

i dalje nastavi, to će usporiti ili čak obrnuti sadašnji trend porasta očekivanog trajanja života, do kojega je najviše došlo zbog intenzivnog liječenja KV čimbenika rizika novim, učinkovitim lijekovima (48).

Dobro je poznata povezanost pretilosti s KV morbiditetom (47). Pretilost se smatra glavnim čimbenikom rizika za hipertenziju i dijabetes tipa 2 te je često udružena s tim čimbenicima i s dislipidemijom u svom učinku na razvoj koronarne bolesti srca, srčanog popuštanja i atrijske fibrilacije te općenito na smanjenje očekivanog trajanja života (47). Nepovoljan učinak pretilosti na metabolizam lipida očituje se povišenjem serumske koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida te smanjenjem serumske koncentracije HDL-kolesterola (49). Donedavno se mislilo da je povezanost pretilosti i povećanog rizika nastanka koronarne bolesti srca indirektna, tj. da se ostvaruje putem čimbenika KV rizika pridruženih pretilosti. Međutim, velike longitudinalne studije potvrdile su da pretilost i bez metaboličkih poremećaja predstavlja nezavisni KV čimbenik rizika (50).

Kao čimbenik rizika za aterosklerotične KV bolesti, više je odgovorna pretilost centralnog tipa, nastala zbog disproporcionalno većeg nakupljanja visceralne masti, u odnosu na subkutanu mast, nego opća pretilost (51). Naime, visceralno masno tkivo prepoznato je kao izvor brojnih aktivnih tvari s metaboličkim, hormonalnim i pro-upalnim svojstvima (52). Misli se da je glavni mehanizam odgovoran za razvoj metaboličkih i vaskularnih poremećaja u abdominalnom tipu pretilosti inzulinska rezistencija (53). To je poremećaj iskorištavanja glukoze u stanicama koji posljedično dovodi do hiperinzulinemije, zbog povećanog lučenja inzulina iz pankreasa. Hiperinzulinemija potiče oslobađanje slobodnih masnih kiselina u jetri i time i sintezu triglicerida, povećava sintezu inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) te aktivnost simpatičkog vegetativnog sustava i reapsorciju natrija. To sve doprinosi razvoju tipičnog oblika dislipidemije i hipertenzije, a sve veći poremećaj iskorištavanja glukoze u stanicama dovodi postupno do poremećaja tolerancije glukoze i nadalje do nastanka dijabetesa. Te promjene, koje se često pojavljuju skupa, zbirno su nazvane sindrom inzulinske rezistencije ili metabolički sindrom (54).

Nedavna multicentrična studija, provedena u više zemalja EU, pokazala je da i opća i abdominalna pretilost povećavaju rizik i KV i općeg mortaliteta što ukazuje na potrebu sustavnog mjerenja, ne samo ITM, kako je već bilo uvriježeno, nego i obujma struka (*waist circumference*) i omjera struk - bokovi (*waist-to-hip-ratio*), što su mjere abdominalne pretilosti (55).

### **1.3.2. Povezanost pretilosti, abdominalne pretilosti i hipertenzije**

Poznato je da je patogeneza primarne hipertenzije multifaktorijalna (56). Ipak, modeli temeljeni na usporedbi prediktorne snage pojedinih čimbenika rizika za hipertenziju pokazali su da se samo pomoću nekoliko čimbenika, kao što su starija dob, nešto povišene vrijednosti krvnoga tlaka na početku vremena praćenja (predhipertenzija) i prekomjerna tjelesna težina, izražena kao indeks tjelesne mase (ITM), ili porast tjelesne težine tijekom vremena, može predvidjeti nastanak trajne hipertenzije (57). Uska povezanost povećane tjelesne težine i pretilosti s hipertenzijom je dobro poznata i najbolje dolazi do izražaja u činjenici da se oko dvije trećine svih slučajeva hipertenzije može pripisati pretilosti (58). Prema dokazima, moguć je i obrnut proces: za osobe normalne tjelesne težine koje imaju hipertenziju ili nešto povišeni krvni tlak, veća je vjerojatnost da će tijekom vremena postati pretile, nego osobe s normalnim krvnim tlakom (59). Smanjenje tjelesne težine povezano je sa smanjenjem i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (58). S druge strane, pretile osobe s hipertenzijom su otpornije na smanjenje tjelesne težine nego pretile osobe koje nemaju hipertenziju (59).

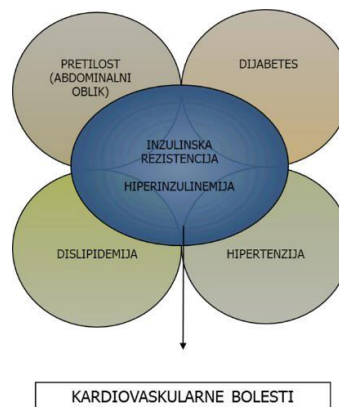
Na usku povezanost pretilosti i hipertenzije ukazuje i činjenica da je hipertenzija jedna od najzastupljenijih komponenti metaboličkog sindroma, skupine KV čimbenika rizika koji se često pojavljuju skupa, a osnovu kojih čini pretilost abdominalnog (visceralnog) tipa (60). Velik broj studija ukazuje na to da je rizik nastanka hipertenzije veći u osoba s centralnim nego općim tipom pretilosti (61). Kao i u slučaju opće pretilosti, prethodna prisutnost hipertenzije povećava i vjerojatnost nastanka metaboličkog sindroma (59).

S obzirom na sinergistički učinak hipertenzije i pretilosti u nastanku KV morbiditeta i mortaliteta, epidemijska pojava pretilosti, posljednjih nekoliko desetljeća, podjednako u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju, s pravom izaziva zabrinutost (58, 59). Pri tome pretilost i hipertenzija dijele zajedničke okolinske čimbenike rizika koji su odraz modernog načina života proizašlog iz industrijalizacije i urbanizacije društva, a to su industrijski proizvedena hrana, kronični psihički stres i socio-ekonomska neravnopravnost (61). Poznati su i zajednički intermedijarni patogenetski mehanizmi koji kod pretilošću izazvane hipertenzije dovode do ubrzanog razvoja KV patologije, a to su: inzulinska rezistencija, sustavna upala, povećan oksidacijski stres, endotelna disfunkcija i neuro-hormonalne promjene (58, 59). Povezano s tim, istraživanja pokazuju da pretilost, tek kada je povezana s hipertenzijom, značajno povećava KV mortalitet (62).

S obzirom na sve prethodno navedeno, mnogi istraživači se slažu s time da je odnos između povećane tjelesne težine ili pretilosti i hipertenzije kompleksan i još nedovoljno jasan. Nedostaju longitudinalne studije u kojima bi se tijekom vremena, kod početno nehipertenzivnih osoba normalne tjelesne težine, pratio međusobni odnos između porasta tjelesne mase, povećanja obujma struka i porasta krvnoga tlaka.

### 1.3.3. Metabolički sindrom

Nemaju sve pretile osobe povišeni krvni tlak (61). Također, nemaju sve pretile osobe jednak rizik razvoja KV bolesti (47). Odavno je primijećeno da prisutnost abdominalnog (visceralnog) masnog tkiva značajno pogoršava kardio-metabolički profil pretilih osoba, čemu pridonosi skupina KV čimbenika rizika i patogenetskih mehanizama koji se kod takvih osoba često pojavljuju skupa, uključujući: hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, poremećenu toleranciju glukoze (ili već razvijeni dijabetes tipa 2) te dislipidemiju koju čine povišeni trigliceridi i sniženi HDL-kolesterol (54).



Slika 1.1. Komponente metaboličkog sindroma

Obično su dovoljni samo omjer struka, dijagnoza hipertenzije, vrijednosti glukoze u krvi izmjerene natašte (ili dijagnoza dijabetesa tipa 2) te vrijednosti navedenih lipida, da bi se postavila dijagnoza metaboličkog sindroma (MS), jer su to komponente većine postojećih bodovnih sustava koji čine osnovu dijagnoze MS (63). Postojeće definicije MS se najčešće razlikuju prema graničnim vrijednostima obujma struka i glukoze u krvi mjerene natašte te graničnim vrijednostima krvnoga tlaka koji čine osnovu dijagnoze hipertenzije, dok neke od



definicija podrazumijevaju i mjerenje stupnja inzulinske rezistencije, ili albuminurije, zbog čega su manje praktične za rutinsku primjenu u kliničkoj praksi (64).

Tablica 1.1. Definicije metaboličkog sindroma koje su najčešće u uporabi

Definicija*	Uvjeti
SZO	<p>Poremećaj tolerancije glukoze ili dijabetes tip 2 i/ili inzulinska rezistencija + 2 ili više:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Povišeni krvni tlak (<math>\geq 140/90</math>)</li> <li>2) Povišeni trigliceridi (<math>\geq 1.7</math> mmol/L) i/ili snižen HDL-kolesterol (1.,0 i 0.8 mmol/L za Ž odnosno M)</li> <li>3) Pretilost centralnog tipa (omjer struk/bokovi <math>&gt;0.9</math> za M i <math>&gt;0.85</math> za Ž) ili ITM <math>&gt;30\text{kg/m}^2</math></li> <li>4) Mikroalbuminurija (albumin u urinu <math>\geq 20</math> <math>\mu\text{g}/\text{min}</math> ili albumin/kreatinin <math>\geq 30</math> <math>\mu\text{g}/\text{mg}</math>)</li> </ol>
EGIR	<p>Povišen inzulin u krvi (<math>&gt;75</math>-te percentile) + 2 od:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pretilost centralnog tipa (obujam struka <math>\geq 94</math> cm u M i <math>\geq 80</math> cm u Ž)</li> <li>2) Hipertenzija (krvni tlak <math>\geq 140/90</math> mm Hg ili antihipertenzivni lijekovi)</li> <li>3) Povišeni trigliceridi (<math>\geq 1,7</math> mmol/L) ili sniženi HDL-kolesterol (<math>&lt;1,0</math> i za Ž i za M)</li> <li>4) Povišena glukoza (poremećaj glukoze natašte ili poremećaj tolerancije glukoze), ali ne dijabetes</li> </ol>
IDF	<p>Pretilost centralnog tipa (na osnovu rasnih i spolnih specifičnosti graničnih (<i>cut off</i>) vrijednosti obujma struka + 2 od sljedeća 4 uvjeta:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Povišeni trigliceridi (<math>\geq 1.7</math> mmol/L)</li> <li>2) Snižen HDL-kolesterol (<math>&lt; 1.0</math> i <math>&lt; 1.2</math> mmol/L za M odnosno Ž)</li> <li>3) Povišeni krvni tak (<math>\geq 130/85</math> mm Hg) ili uzimanje antihipertenzivnih lijekova</li> <li>4) Povišene vrijednosti glukoze u krvi natašte (<math>\geq 5.6</math> mmol/L) ili dg dijabetesa tipa 2</li> </ol>

---

NCP ATP III Potrebna su 3 ili više od sljedećih uvjeta:

- 1) Pretilost centralnog tipa (obujam struka  $\geq 102$  cm za M i  $\geq 88$  cm za Ž)
- 2) Povišeni trigliceridi ( $\geq 1.7$  mmol/L)
- 3) Snižen HDL-kolesterol ( $< 1.0$  i  $< 1.2$  mmol/L za M odnosno Ž)
- 4) Povišeni krvni tlak ( $> 130/85$  mm Hg)
- 5) Povišena glukoza u krvi na tašte ( $> 6.1$  mmol/L)

---

AACE Presudna je klinička procjena koja uzima u obzir neke od postojećih poremećaja:

- 1) Poremećaj glikemije natašte / Poremećaj tolerancije glukoze
- 2) Poremećaj metabolizma urične kiseline
- 3) Dislipidemija (povišeni trigliceridi, snižen HDL-kolesterol, povišene male guste čestice LDL-kolesterola)
- 4) Hemodinamske promjene (povećana aktivnost simpatičkog sustava, bubrežna retencija  $\text{Na}^+$ , nemogućnost dobre regulacije krvnoga tlaka)
- 5) Povišeni pro-trombotički i pro-koagulacijski čimbenici (PAI-1, fibrinogen)
- 6) Povišena upalna obilježja (CRP, ukupni broj leukocita itd.)
- 7) Endotelna disfunkcija

Uzeti u obzir i čimbenike kao što su obiteljska anamneza aterosklerotične KV bolesti ili dijabetesa tipa 2 te sindrom policističnih jajnika

---

\*SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

EGIR - The Eurosteian Group for Study of Insulin Resistance (Eurostska skupina za istraživanje inzulinske rezistencije)

IDF - International Diabetes Federation (Međunarodna federacija za dijabetes)

NCP ATP III - The National Kolesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Nacionalni edukacijski program o kolesterolu, terapija za odrasle osobe Panel III)

AACE - The American Association of Clinical Endocrinologists (Američka udruga kliničkih endokrinologa)

Stručnjaci se slažu u tome da MS nije čvrsto definirana kategorija, što se očituje i u različitim graničnim vrijednostima komponenti toga sindroma, posebno vrijednostima obujma struka, navedenim u pojedinim definicijama, a što je posljedica činjenice da se pojedine etničke i populacijske skupine razlikuju po stupnju KV rizika koji se može povezati s određenim vrijednostima obujma struka (64).

Metabolički sindrom pokazao se nezavisnim čimbenikom rizika za nastanak KV bolesti te se smatra predstadijem u razvoju dijabetesa (65, 66). Učestalost toga sindroma povećava se s dobi i razlikuje se u pojedinim regijama i populacijskim skupinama. Učestalost MS u EU je 15%, nešto malo veća za muškarce (15.7%) nego za žene (14.2%) (67). Na povezanost MS s općom pretilošću ukazuje podatak da MS ima 24% do 65% pretilih žena i 43% do 78% pretilih muškaraca u EU (68). S obzirom na stupanj poremećaja metabolizma glukoze, podaci za EU govore da MS ima 10%-15% osoba s normalnom tolerancijom glukoze, 42%-64% osoba s poremećenom tolerancijom glukoze ili povećanom glukozom natašte (predijabetesom) te čak 78%-84% osoba s dijabetesom tipa 2 (69). Zastupljenost pojedinih komponenti MS je promjenjiva i ovisi o primijenjenoj definiciji te o značajkama ispitivane populacije (70).

Saznanja o MS su se tijekom vremena proširila. Uvidjelo se da i drugo ektopično masno tkivo, a ne samo visceralno, doprinosi aterogenom metaboličkom profilu (71). Osim toga, utvrđeno je da su i neki drugi patogenetski mehanizmi, osim inzulinske rezistencije, povezani s visceralnim nakupljanjem masnog tkiva i da doprinose razvoju KV bolesti, kao što su poremećaj koagulacijskog sustava, protrombotičko stanje, kronična subklinička upala i disfunkcija endotelnih stanica. U svim tim stanjima, postoji u krvi povećana koncentracija različitih aktivnih molekula s krajnjim učinkom na razvoj metaboličkih i vaskularnih promjena (72, 73).

#### **1.3.4. Socio-demografski i bihevioralni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom**

Starenje je povezano s gubitkom funkcionalnih rezervi pojedinih tjelesnih sustava. Sindrom nemoći (*frailty*) prepoznat je kao ubrzano propadanje funkcionalnih rezervi i homeostatskih mehanizama, tako da i manji stresori mogu dovesti do disabiliteta, povećanog morbiditeta i mortaliteta (74). Kao uzroci toga stanja, prepoznati su multimorbiditet i kronično srčano i bubrežno zatajenje, a to su stanja vezana uz pojačani gubitak mišićne mase, te u krajnjoj liniji mehanizmi kao što su povećana apoptoza i starenje tjelesnih stanica i stanica imunskog sustava (75). Rezultati novijih istraživanja pokazuju da su starije osobe s MS, čak i bez prisustva

dijabetesa, sklonije razvoju sindroma nemoći, nego osobe bez toga poremećaja (76). Ta saznanja su usko povezana s novijim saznanjima o paradoksalnoj povezanosti povećane tjelesne težine s boljim preživljenjem kod starijih osoba s kroničnim srčanim i bubrežnim zatajenjem (47). Povezano s time, također, rezultati epidemioloških studija su još odavno ukazali na „U“ oblik krivulje povezanosti između općeg i KV mortaliteta i ITM, pogotovo u starijem dijelu populacije, što znači da je mortalitet povećan pri ekstremnim vrijednostima ITM, bilo visokim, bilo niskim (77).

Kao što je već ranije utvrđeno za dijabetes, novije studije ukazuju i na utjecaj MS na razvoj kognitivnih poremećaja, što u uvjetima epidemijskog porasta pretilosti i to u sve mlađim populacijskim skupinama, može imati značajne posljedice na razvoj demencije (78). Osobe s MS češće imaju i depresivne poremećaje (79). Također je nađena i povezanost MS s poremećajima spavanja, s tim da smanjena duljina i kvaliteta spavanja potiču promjene u smislu MS, ali i prisustvo MS uzrokuje poremećaje spavanja (80).

Iako malobrojne, postojeće studije o povezanosti MS sa socio-ekonomskim čimbenicima idu u prilog zaključku da niži socio-ekonomski status, putem različitih obrazaca ponašanja, kao što su loše raspoloženje, niži stupanj edukacije i manje vježbanja, pridonosi razvoju MS (81).

Također je poznato da žene tijekom svoga reproduktivnog života mogu biti sklone razvoju pretilosti i metaboličkih promjena, vezano uz trudnoće, probleme sa začecem, ili primjenu oralne kontracepcije, što bi u vrijeme kritičkog perioda oko menopauze moglo pridonijeti njihovoj povećanoj sklonosti za nastanak MS (82).

### **1.3.5. Spolno specifične razlike u KV morbiditetu i mortalitetu, hipertenziji i metaboličkom sindromu**

Odavno je poznato da se muškarci i žene razlikuju po načinu stjecanja KV bolesti. Žene žive dulje i stječu KV bolesti u starijoj dobi (83). Dok je kod žena prije menopauze prevalencija KV bolesti puno manja nego kod muškaraca iste dobi, ta spolna razlika u učestalosti KV bolesti nestaje u dobi nakon 70 godina (83). Međutim, ne vrijedi više postulat da su KV bolesti tipične za muški spol, jer podaci govore da npr. trenutno u Europi 40.5% žena i 34.4% muškaraca umire od KV bolesti (84). Pri tome je koronarna bolest srca i dalje predominantni uzrok KV smrti kod muškaraca (stopa na 100 000 osoba za muškarce iznosi 176.2, a za žene 98.8) (84). Misli se da su te razlike u nastanku KV bolesti između muškaraca i žena uzrokovane spolnim

razlikama u kretanju hipertenzije tijekom života, oblicima pretilosti i značajkama komponenti metaboličkog sindroma (85).

Kod muškaraca, do porasta krvnoga tlaka dolazi tijekom ili neposredno nakon adolescentne dobi i taj pozitivni trend se nastavlja postupno s dobi (86). Kod žena, kritički period u kojem dolazi do naglog porasta incidencije hipertenzije jest oko menopauze, u dobi oko pedesete godine, što koincidira s povećanjem tjelesne težine, nakupljanjem visceralnog masnog tkiva i pojavom drugih značajki MS. Podjednaka prevalencija hipertenzije kod žena se održava negdje do 80 godina života, kada se počinje smanjivati (86). Žene u dobi nakon 50 godina imaju prosječno veći ITM i veću učestalost hipertenzije nego muškarci iste dobi (86). Dok žene u dobi prije menopauze uobičajeno pokazuju pretilost perifernog tipa, karakteriziranu nakupljanjem potkožnog (subkutanog) masnog tkiva, muškarci te žene nakon menopauze su skloniji centralnom (abdominalnom) ili androidnom (u gornjim dijelovima tijela) tipu pretilosti (85). Rezultati više studija govore u prilog tome da žene češće razvijaju KVB preko dijabetesa, a muškarci direktno preko MS, tj. bez prethodnog razvoja dijabetesa (85). Kod osoba s poremećenim metabolizmom glukoze, poremećaj glukoze natašte se češće nalazi kod muškaraca, dok je poremećaj tolerancije glukoze (postprandijalno) češći kod žena (85).

### **1.3.6. Menopauza**

Menopauza je posljednje fiziološko krvarenje iz maternice (posljednja menstruacija). To je normalna biološka pojava karakterizirana padom koncentracije estrogena, do koje dolazi zbog iscrpljenja zalihe folikula u jajnicima, čime se gasi i reproduktivna funkcija žena (87). Kako se koncentracija estrogena počinje smanjivati već nekoliko godina prije nastupa menopauze te pokazuje oscilirajući i vrlo varijabilan tijek kod pojedinih žena, a koji traje još i neko vrijeme nakon nastupa menopauze, za to razdoblje se u stručnoj literaturi rabi naziv menopauzalna tranzicija. Naime, u tome razdoblju, žena proživljava izrazite hormonalne i metaboličke te psihološke promjene koje su sve skupa odgovorne za nagli porast stupnja KV rizika. Tako su istraživanja o promjenama u sastavu i koncentraciji lipida u krvi, do kojih dolazi kod žena s nastupom menopauze, pokazala značajan porast ukupnog i LDL-kolesterola, Lp(a) i triglicerida te značajan pad HDL-kolesterola (87).

Prosječna dob nastupa menopauze u državama Europe promijenila se tijekom stoljeća, s tendencijom pomaka prema starijoj dobi, tako da je srednja dob kada najviše žena ima menopauzu (medijan) 54 godine, a dob menopauzalnog prijelaza je najčešće 50-55 godina (88).

### **1.3.7. Hipertenzija i metabolički sindrom kod žena u dobi oko menopauze**

Mnoge studije su pokazale da se rizik nastanka MS povećava kod žena u vrijeme menopauzalnog prijelaza te da postigne učestalost od 30% do preko 40%, ovisno o populacijskoj i etničkoj skupini koja se ispituje (89). Naime, prijelaz iz pre-menopauze u post-menopauzu je povezan s povećanjem tjelesne težine i pojavom abdominalne pretilosti, hipertenzije i drugih značajki MS, čime se može objasniti i nagli porast KV morbiditeta kod žena u postmenopauzi, u usporedbi s periodom prije menopauze (89). Ne zna se nastaju li te promjene samo zbog smanjenja estrogena, ili i zbog starije dobi i promjene životnih navika (87, 89). Hipertenzija kod žena može biti izolirana bolest, što je češće kod starijih žena, ili dio MS, što je češće kod žena u dobi oko menopauze (90). Značaj toga podatka je u potrebi rigoroznijeg otkrivanja i liječenja hipertenzije kod žena u toj dobi jer je MS važniji čimbenik rizika za razvoj KV bolesti kod žena nego kod muškaraca (90). U cilju planiranja preventivnih mjera, bilo bi potrebno imati više znanja o odnosu povišenog krvnog tlaka, povećanja tjelesne mase i nakupljanja abdominalnog masnog tkiva te o razvoju tih poremećaja tijekom menopauzalnog prijelaza, za što bi bilo potrebno longitudinalno praćenje krvnoga tlaka, ITM i obujma struka ili drugih mjera abdominalne pretilosti (55). Također bi više znanja o razlikama u komorbiditetu i socio-demografskim značajkama žena u dobi oko menopauze, s obzirom na to imaju li izoliranu hipertenziju ili hipertenziju kao dio MS, moglo značajno unaprijediti prevenciju KV bolesti. U oba slučaja, podaci iz eZZ bi mogli predstavljati važan izvor podataka.

### **1.3.8. Hipertenzija kao dio metaboličkog sindroma**

Hipertenzija je dominantna komponenta MS, tako da čak 60% do 80% osoba s MS sindromom može imati povišeni krvni tlak ili hipertenziju, ovisno o ispitivanoj populaciji (60). Hipertenzija je također, od svih komponenti MS, najvažniji čimbenik razvoja oštećenja ciljnih organa, a u prisustvu albuminurije je i najvažniji čimbenik napredovanja kroničnog bubrežnog zatajenja

(60). Odnos između hipertenzije i ostalih komponenti MS, pretilosti, visceralnog masnog tkiva, inzulinske rezistencije, dislipidemije, narušenih reoloških svojstava krvi i povećanog stupnja upale, kompleksan je i uzajamno recipročan, što tijekom vremena dovodi do intenziviranja KV čimbenika rizika koji čine MS, a time i do pogoršanja hipertenzije i modifikacije njenog oblika, tako da nastaje sve veća otpornost na djelovanje antihipertenzivnih lijekova (54). Bolje znanje o dodatnim patogenetskim promjenama u MS i o povezanosti tih promjena s glavnim komponentama MS, također bi moglo pomoći pri planiranju preventivnih mjera. Multifaktorski pristup u istraživanju, temeljen na lako dostupnim podacima iz eZZ, mogao bi u tome imati značajan doprinos.

### **1.3.9. Primjeri dosadašnjih istraživanja metaboličkog sindroma primjenom naprednih računalnih metoda za obradu podataka**

Neke od naprednih računalnih metoda, kao što su prediktivni modeli temeljeni na Bayesovom teoremu, genetičkom algoritmu i metodi neuralnih mreža, primijenjeni su kako bi se pomoću većeg broja zdravstvenih podataka olakšalo prepoznavanje osoba u općoj populaciji koje najvjerojatnije imaju MS (91). Na taj način se i neka druga obilježja, a ne samo oni koji čine definiciju MS, mogu rabiti za prepoznavanje osoba s MS. Osim toga, takav istraživački pristup omogućuje i podatak o tome koliko takvih obilježja korelira s definicijom MS i kod kojeg broja osoba, odnosno, koliko obilježja je potrebno imati da bi se postigao najveći mogući stupanj točnosti u prepoznavanju tih osoba. U navedenom radu bilo je 18 obilježja, osim onih koji čine definiciju MS, to su bili npr. i obilježja: postprandijalna vrijednost glukoze, jetrene transaminaze (odražavaju promjene u jetri povezane s metaboličkim sindromom), ukupni kolesterol, omjer između obujma struka i bokova te vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (91).

U drugom primjeru, primjenom kompjuterskih algoritama napravljena je korelacija između hematoloških zdravstvenih obilježja, kao što su broj leukocita, broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit, s tri kategorije vrijednosti glukoze u krvi natašte, koje odražavaju različite stupnjeve razvoja dijabetesa, od stanja bez bolesti, pre-dijabetesa (poremećaja tolerancije glukoze) do dijabetesa (92). Takav postupak omogućava da se u općoj populaciji prepoznaju osobe s dijabetesom ili povećanim rizikom za razvoj dijabetesa na osnovu jednostavnih hematoloških obilježja, koji su izrađeni zbog drugih razloga, a što može proširiti dijagnostičke mogućnosti ili smanjiti dijagnostičke troškove.

U svom prethodnom radu, mentorica i suradnici primijenili su kombinaciju nekoliko naprednih kompjuterskih metoda na velik broj zdravstvenih obilježja, da bi utvrdili eventualne nove i zanimljiva obilježja povezana s MS (93). Rezultati tih analiza pokazali su da bi snižene vrijednosti hormona TSH, koje ukazuju na latentno smanjenje rada štitne žlijezde, mogle služiti za sigurnu dijagnostiku tih osoba, što znači da slučajan nalaz sniženih vrijednosti toga obilježja kod neke osobe znači da ta osoba sigurno ima i MS. Na taj način je, međutim, moguće prepoznati samo manji dio osoba s MS, a na što ukazuje mala dobivena osjetljivost toga obilježja. S druge strane, obilježje koje ukazuje na snižene vrijednosti folne kiseline u krvi pokazao se kao potencijalni novi biomarker MS, zbog utvrđene velike osjetljivosti i specifičnosti toga obilježja u identifikaciji osoba s MS (93). Značaj takvih analiza je u tome što omogućuju da se dijagnoza MS proširi novim obilježjima, koji nisu zastupljeni u definiciji MS, ali su dostupni u određenom trenutku skrbi za pacijente, čime se može poboljšati učinkovitost prepoznavanja osoba s visokim KV rizikom. Nova obilježja, od interesa za određeno znanstveno područje, koje napredni algoritmi mogu izlučiti iz veće baze podataka upotrebljene za analizu (*mapping*), mogu postati ciljem budućih istraživanja, čime se istraživanje o određenoj temi ubrzava.



## **2. HIPOTEZA**

Metabolički sindrom u žena menopauzalne dobi s dijagnozom hipertenzije ima određene specifičnosti koje se odnose na zastupljenost pojedinih komponenti sindroma, komorbiditetnih stanja, socioekonomski status, poremećaj spavanja i utjecaj prethodnih trudnoća te podatke koji se sustavno upisuju u elektroničke zdravstvene zapise (eZZ) u ordinacijama liječnika obiteljske medicine.

### 3. CILJEVI

#### Glavni ciljevi ovoga rada su:

- 1) Pokazati da se istraživanje metaboličkog sindroma može izvršiti primjenom već postojećih i zbog toga lako dostupnih podataka iz elektroničkih zdravstvenih zapisa (eZZ) doktora opće/obiteljske medicine. Za tu svrhu odabrana je skupina žena u dobi oko menopauze s dijagnozom hipertenzije, zbog velike prevalencije metaboličkog sindroma u toj skupini žena, a što je rezultat česte koincidencije pretilosti abdominalnog tipa i hipertenzije. Mnogi podaci vezani za istraživanje te problematike mogu se naći kao sustavno upisani u eZZ. Neki podaci koji se ne mogu naći, a za koje u objavljenim znanstvenim radovima postoje dokazi o povezanosti s metaboličkim sindromom, posebno u žena, kao što su: socio-ekonomski status, poremećaj spavanja ili utjecaj prethodnih trudnoća, planiraju se prikupiti putem intervjua s pacijentima, što je brz, jednostavan i jeftin način prikupljanja podataka.
- 2) Pokazati da s obzirom na klasične komponente toga sindroma, u koje prema definiciji spadaju: koncentracija glukoze u krvi natašte, obujam struka, ITM te lipidna obilježja HDL-kolesterol i trigliceridi, metabolički sindrom kod žena menopauzalne dobi s dijagnozom hipertenzije ima određene specifičnosti (u graničnim, *cut-off* vrijednostima i zastupljenosti pojedinih komponenti u sindromu) u odnosu na konvencionalnu IDF definiciju, uzetu za istraživanje, a nastalu na temelju značajki pacijenata u općoj populaciji.
- 3) Pokazati da je navedenim istraživačkim pristupom moguće steći uvid u klinički kontekst hipertenzije kao izolirane bolesti te hipertenzije u sastavu metaboličkog sindroma, tj. u povezanost metaboličkog sindroma s drugim komorbiditetnim stanjima i poremećajima, a što inače nije moguće primjenom klasičnih istraživačkih metoda i pristupa. Na taj način, istraživanje metaboličkog sindroma može se i unaprijediti.

- 4) Pokazati da se takvim pristupom, posebno s obzirom na mogućnost primjene različitih *data mining* algoritama i drugih računalnih metoda za obradu velikog broja podataka, mogu izlučiti i biomarkeri i pravila koja bi mogla poslužiti kao zamjena standardnoj definiciji metaboličkog sindroma pomoću bodovnog (*score*) sustava, čime bi se prepoznavanje i selekcija pacijenata s metaboličkim sindromom bitno olakšala. Ti „zamjenski“ biomarkeri i pravila (kao što su npr. rutinski laboratorijski nalazi, različiti od onih koji čine sastavni dio konvencionalnih definicija metaboličkog sindroma) mogli bi biti osobito korisni doktorima opće/obiteljske medicine u njihovom radu jer bi im omogućili jednostavno i brzo prepoznavanje pacijenata suspektnih na metabolički sindrom i to na temelju jednostavnih kliničkih obilježja, a ovisno o dostupnosti tih obilježja u pojedinim fazama skrbi za pacijente, što bi imalo za rezultat i učinkovitije planiranje preventivnih mjera. Vjerodostojnost ovoga cilja temelji se i na preliminarnim rezultatima mentorice rada.

## **Očekivani znanstveni doprinos rada**

Znanstveni doprinos očekuje se u novim znanjima o metaboličkom sindromu kod žena u menopauzalnoj dobi kojima je postavljena dijagnoza hipertenzije. Očekuje se da će ta nova znanja proizaći iz podataka koji se standardno bilježe u eZZ u općoj/obiteljskoj medicini te iz dodatnih podataka koji prema dosadašnjim istraživanjima pokazuju povezanost s metaboličkim sindromom. Ujedno, ta će nova znanja moći poslužiti dogradnji i unapređivanju eZZ-a radi znanstvenih i stručnih istraživanja vezanih uz metabolički sindrom, što je jedan od svjetski važnih medicinsko-informatičkih, ali i kliničkih, odnosno javno-zdravstvenih izazova.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Opis istraživanja

Presječno istraživanje.

Istraživanje je obavljeno u odjelu opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Županja, u Vukovarsko-Srijemskoj županiji, jugoistočna Hrvatska. To je jedna od županija u RH s najvećom prevalencijom dijabetesa tipa 2 (94). Tip naselja je manji grad (oko 12 000 stanovnika) s ruralnim okruženjem gdje su žene uglavnom kućanice. Stručno vijeće Doma zdravlja Županja odobrilo je istraživanje.

Podaci su prikupljeni u šest ordinacija opće/obiteljske medicine koje rade na istoj lokaciji, u Domu zdravlja Županja, gdje je i pristupnik zaposlenik. Sve te ordinacije nalaze se u ugovornom odnosu s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje, u svojstvu koncesionara. To znači da su svi liječnici, voditelji ambulanata, specijalisti opće/obiteljske medicine s dugogodišnjim iskustvom u radu. Smatra se da ispitanici koji rade na istom lokalitetu te su organizirani u zajedničku grupnu praksu, imaju i sličan pristup dijagnosticiranju te rabe zajedničku stručnu terminologiju, čime se postiže uniformnost pojmova i značenja podataka (18).

Plan istraživanja bio je da se primjenom odgovarajućih *data mining* i drugih računalnih metoda za obradu velikih skupina podataka, na podatke uzete iz eZZ navedenih praksi opće/obiteljske medicine, dopunjene informacijama dobivenim intervjuom s ispitanicima, utvrde važne kliničke i socio-demografske razlike između žena menopauzalne dobi koje imaju ili izoliranu hipertenziju ili hipertenziju kao sastavni dio MS.

To je prvo istraživanje u RH u kojemu su kao podaci gotovo isključivo korišteni podaci uzeti iz eZZ PZZ i opće/obiteljske medicine. Jedan od osnovnih ciljeva je i bio da se ispita mogućnost korištenja podataka uzetih iz eZZ u svrhu istraživanja (sekundarna primjena podataka iz eZZ). Rezultati istraživanja pomoći će unapređenju eZZ u PZZ i općoj/obiteljskoj medicini u RH. Ovo istraživanje dobilo je odobrenje za provođenje od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku (Klasa: 602-04/16-08/15).

## 4.2. Ispitanici

Ispitanike su činile žene u dobi 50-55 godina. To je razdoblje menopauzalnog prijelaza, kada se očekuje da većina žena započne menopauzu (88). Drugi kriterij za izbor ispitanika bio je dijagnoza hipertenzije, s tim da propisivanje antihipertenzivnih lijekova traje dulje od tri mjeseca, što se može smatrati prisustvom trajne hipertenzije. Iz navedenih šest ordinacija opće/obiteljske medicine, u kojima je rađeno istraživanje, uzete su gotovo sve žene koje su zadovoljavale te uvjete. Broj ispitanica je iznosio nešto više od 200 te je zaokružen na 200. Sve ispitanice dale su svoj pismeni informirani pristanak. U tom uzorku ispitanica, identificirane su one koje su zadovoljavale i kriterije za MS. U tu svrhu primjenjena je definicija MS Međunarodne Federacije za dijabetes, IDF (*International Diabetes Federation*) (95). Odabrali smo tu definiciju jer je u općoj uporabi u našoj sredini, jednostavna je za primjenu i ima visoku osjetljivost za otkrivanje žena s MS. Prema toj definiciji, u ispitivanom uzorku od 200 ispitanica, njih 131 (65.5%) imalo je MS.

IDF definicija metaboličkog sindroma, opcija za žene:

Obujam struka  $\geq 80$  cm + 2 od 4 kriterija:

- 1) Dg hipertenzije
- 2) TG > 1.70 mmol/L
- 3) HDL < 1.3 mmol/L
- 4) Glukoza u krvi natašte  $\geq 5.6$  mmol/L or dg dijabetesa tipa 2

## 4.3. Podaci

Prikupljeno je ukupno 62 obilježja: 51 obilježja iz eZZ i dodatnih 11 obilježja dobivenih intervjuom s ispitanicama ili dodatnim mjerenjima (Tablica 4.1.).

Podaci uzeti iz eZZ bili su samo relativno dobro strukturirani podaci i to: podaci o dijagnozama bolesti, lijekovima u dugotrajnoj primjeni, demografski podaci te podaci o laboratorijskim nalazima uzetim iz panela kroničnih bolesti ili panela laboratorijskih nalaza izrađenih u laboratoriju PZZ, koji su dobiveni tijekom preventivnih ili rutinskih kontrolnih pregleda pacijenata te nisu stariji od godinu dana. Dijagnoze bolesti su kodirane prema 10. reviziji

Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih stanja, ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*).

Strukturirani podaci se sustavno upisuju u eZZ, čime se osigurava kompletnost i istoznačnost podataka.

Podaci uzeti iz eZZ su se odnosili na sljedeća obilježja (Tablica 4.1.):

- dob
- trajanje hipertenzije
- stupanj postignute kontrole hipertenzije
- antihipertenzivne lijekove
- prisustvo dijabetesa, zajedno sa značajkama te bolesti: trajanje, način liječenja, prisutnost mikro- i/ili makro-vaskularnih komplikacija
- dijagnoze drugih kroničnih bolesti ili kliničkih stanja (ko-morbiditeta)
- lijekovi u dugotrajnoj uporabi (dulje od 3 mj.)
- rezultati laboratorijskih pretraga važni za istraživačku temu

Podaci koji nisu bili sustavno bilježeni u eZZ, a za koje postoje podaci u objavljenim radovima da su povezani s MS, posebno kod žena, dobiveni su putem intervjua i dodatnim mjerenjima, kao što antropometrijska mjerenja te testiranje pomoću standardiziranog upitnika za poremećaj spavanja.

Ti podaci su se odnosili na sljedeća obilježja (Tablica 4.1., sjenčano):

- obujam struka (cm)
- visinu, tjelesnu masu, za izračun indeksa tjelesne mase (ITM) (kg/m<sup>2</sup>)
- pušački status
- konzumiranje alkoholnih pića
- obiteljsku anamnezu o ranom nastupu KV bolesti
- društveno-ekonomski status
- trajanje menopauze
- broj poroda
- broj pobačaja
- poremećaj spavanja
- dob kada je žena dobila prekomjernu tjelesnu masu ili je postala pretila
- samoprocjena stupnja tjelesne aktivnosti

Podaci prikupljeni za analizu bili su numerički (brojčani) i nominalni (kategorički). Nominalni podaci su prije analize transformirani ili u nominalni (u kategorije numeričkih ili nominalnih podataka) ili u binarni kod (da/ne) (Tablica 4.1.).

Tablica 4.1. Popis obilježja

	Obilježja	Opis obilježja
dob	dob (godine)	Numerička <50, 55>
Hipdu	hipertenzija duljina trajanja (godine)	Nominalna {<5, 5-10, >10}
Hipre	hipertenzija regulacija	Binarna {dobra/ne}
Hiptr	terapija hipertenzije lijekovima (broj lijekova)	Nominalna {0, 1, 2, 3, >3}
DGDM	Dg Diabetes mellitus tip 2	Binarna {Da/Ne}
DMdu	Dijabetes duljina trajanja (godine)	Nominalna {0, <5, 5-10, >10}
DMtr	Dijabetes terapija (oralni antidijabetici, oralni antidijabetici+inzulin, inzulin)	Nominalna {ne, ili, ili/i, i}
DMko	Dijabetes komplikacije: makrovaskularne (koronarna srčana bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest) i mikrovaskularne (retinopatija, proteinurija, nefropatija, dijabetičko stopalo)	Nominalna {ne, mak, mik}
Krres	kronične bolesti donjeg dijela respiratornog sustava (astma, KOPB)	Binarna {Da/Ne}
alres	alergijske respiratorne bolesti (rinitis)	Binarna {Da/Ne}
Krsr	kronična srčana bolest (srčano zatajenje, kardiomiopatija)	Binarna {Da/Ne}
Kor	koronarna srčana bolest (angina, infarkt miokarda, revaskularizacija)	Binarna {Da/Ne}
CV	cerebrovaskularna bolest (transitorna ishemijaska ataka, cerebrovaskularni inzult, dokazana karotidna ateroskleroza)	Binarna {Da/Ne}
PAB	periferna arterijska bolest	Binarna {Da/Ne}
GI	bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta (refluksna bolest, gastritis, duodenalni ulkus)	Binarna {Da/Ne}



Uper	kronične upalne bolesti crijeva (Crohn-ova b., ulcerozni kolitis)	Binarna {Da/Ne}
jetr	kronične bolesti jetre (kronični virusni hepatitis, ciroza)	Binarna {Da/Ne}
mal	maligne bolesti (izuzimajući pacijente u terminalnoj fazi bolesti i pod sistemskom terapijom)	Binarna {Da/Ne}
ost	osteoporoza	Binarna {Da/Ne}
OA	osteo-artritis	Binarna {Da/Ne}
auto	autoimune bolesti – kolagenoze (Reumatoidni artritis, Spondilo-artritis, Sistemski lupus, Sistemska skleroza, Mješana bolest vezivnog tkiva, Dermatomiozitis)	Binarna {Da/Ne}
Uro	kronične bolesti urogenitalnog trakta (kr cistitis, pijelonefritis)	Binarna {Da/Ne}
kogn	Dg kognitivnih poremećaja/demencije	Binarna {Da/Ne}
štit	endokrine bolesti (bolesti štitne žlezde)	Binarna {Da/Ne}
depr	Dg anksioznosti / depresije	Binarna {Da/Ne}
psih	Dg psihotične bolesti	Binarna {Da/Ne}
derm	kronične kožne bolesti (psorijaza, kronični ekcem)	Binarna {Da/Ne}
krbol	ukupni broj kroničnih bolesti	Numerička <1, 10>
sta	statini (≥ 3 mjeseca)	Binarna {Da/Ne}
BB	beta-blokatori (≥ 3 mjeseca)	Binarna {Da/Ne}
anko	antikoagulantni lijekovi (≥ 3 mjeseca)	Binarna {Da/Ne}
anal	analgetici/nesteroidni protuupalni lijekovi (učestala primjena: ≥ 3 mjeseca u zadnjoj godini)	Binarna {Da/Ne}
anbi	antibiotici (≥ 2 puta godišnje)	Binarna {Da/Ne}
met	metformin (≥ 3 mjeseca)	Binarna {Da/Ne}
ace	ACE-inhibitori (receptor antagonisti) ≥ 3 mjeseca	Binarna {Da/Ne}

lij	ukupan broj lijekova za oralnu primjenu	Numerička <1, 9>
Glu	glukoza u krvi natašte	Numerička <4.00, 13.00>
TG	trigliceridi	Numerička <0.42, 4.49>
Kol	ukupni kolesterol	Numerička <3.50, 8.20>
LDL	LDL-kolesterol	Numerička <1.02, 5.79>
HDL	HDL-kolesterol	Numerička <0.80, 2.60>
kre	serumski kreatinin	Numerička <43.00, 110.00>
GF	stupanj glomerularne filtracije (MDRD on-line kalkulator)	Numerička <40.9, 143.3>
Le	broj leukocita	Numerička <3.90, 11.50>
CRP	C-reaktivni protein	Numerička <0.20, 11.50>
Mo	Monociti % (u diferencijalnoj krvnoj slici) (DKS)	Numerička <0.00, 7.00>
Limf	Limfociti % DKS	Numerička <5.00, 48.00>
Er	broj eritrocita	Numerička <3.66, 5.80>
Hb	hemoglobin	Numerička <106.00, 155.00>
Htc	hematokrit	Numerička <0.29, 0.50>
Fe	serumsko željezo	Numerička <6.30, 26.80>
stru	obujam struka (cm)	Numerička <78, 120>
ITM	ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Numerička <21.11, 38.28>
puš	pušenje cigareta (da, ranije, ne)	Nominalna {Da, ran, Ne}
alk	uzimanje alkohola	Binarna {Da/Ne}
anam	obiteljska anamneza o ranom nastupu KVB (otac, brat <60; majka,sestra <65)	Binarna {Da/Ne}
soc	socio-ekonomski status (dobar, srednji, loš)	Nominalna {d, sr, l}
meno	trajanje menopauze (godine)	Nominalna {ne, <1, 1-3, >3}
por	broj poroda	Numerička <1, 5>
abor	broj abortusa	Numerička <0, 2>
spav	kvaliteta spavanja (dobra,loša)	Binarna {d, l}
fiz	samoprocjena fizičke aktivnosti (slaba, srednja, dobra)	Nominalna {sl, sr, d}

Samo za pretile žene i žene s prekomjernom tjelesnom masom, uzet je i podatak o dobi kada su se počele debljati (mlađa < 35, mlađa/srednja 35-44 te srednja > 44).

## Metode

Tjelesna masa, izražena kao ITM, kategorizirana je prema klasifikaciji SZO (45).

- ITM < 18.5 - malnutricija
- ITM 18.5 - 24.9 - normalna tjelesna masa
- ITM 25.0 - 29.9 - prekomjerna tjelesna masa
- ITM  $\geq$  30 - pretilost

Stupanj glomerularne filtracije, GFR (*glomerular filtration rate*), mjera bubrežne funkcije, dobivena je putem on-line kalkulatora, koji za taj izračun rabi MDRD formulu, dobivenu na osnovi studije o promjeni dijetne ishrane kod bolesnika s kroničnim bubrežnim bolestima (*The Modification of Diet in Renal Disease Study*) (96). Za izračun GFR pomoću MDRD formule potrebni su podaci o dobi, spolu i vrijednostima serumskog kreatinina.

## MDRD formula

$$GF \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{dob})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ako } \check{Z})$$

Za procjenu normalnih vrijednosti glukoze u krvi natašte, odnosno postavljanje dijagnoze pre-dijabetesa i dijabetesa tipa 2, korištene su smjernice Europskog kardiološkog društva i Europske udruge za istraživanje dijabetesa (ESC/EASD), 2013 (97).

Dijagnoza dijabetesa	Dijagnoza pre-dijabetesa
- Glukoza u krvi natašte (mmol/L) - $\geq 7.0$	- Poremećaj glikemije natašte - Glukoza u krvi natašte (mmol/L) - $\geq 6.1 < 7.0$ - i/ili Poremećaj tolerancije glukoze
- Glukoza postprandijalno (2h nakon doručka) ili 2h nakon standardnog oralnog testa opterećenja - $\geq 11.1$	- Glukoza postprandijalno (2h nakon doručka) ili 2h nakon standardnog oralnog testa opterećenja - $\geq 7.8 < 11.1$

Za procjenu normalnih/povišenih vrijednosti lipida u krvi, korištene su preporuke Europskog kardiološkog društva i Europske udruge za aterosklerozu (ESC/EAS), 2011 (98).

Ukupni kolesterol <5.0 mmol/L

LDL-kolesterol  $\leq$ 3.0 mmol/L

HDL-kolesterol  $\geq$ 1.2 mmol/L za Ž i 1.0 za M

Trigliceridi  $\leq$  1.7 mmol/L

Dodatni podaci uzeti su od ispitanica putem novoformiranog upitnika. Pitanja su bila zatvorenog tipa, s odgovorima formuliranim prema Tablici 5.1. Cilj upitnika bio je jednostavnost primjene i mogućnost brzog i nedvosmislenog dobivanja odgovora.

Poremećaj spavanja ispitan je standardnim testom za opći poremećaj spavanja, Pittsburgovim indeksom kvalitete spavanja (*Pittsburg Sleep Quality index*) (99).

Pittsburgh indeks kvalitete spavanja (*PSQI*) je upitnik kojim se pristupa poremećajima i kvaliteti sna tijekom jednog mjeseca. Klinička svojstva PSQI-a sugeriraju vrijednost ovoga testa, kako u psihijatrijskoj praksi, tako i u istraživačkim aktivnostima. Upitnik se sastoji od 19 čestica iz kojih proizlazi 7 komponenti kojima se ocjenjuju: učinkovitost spavanja, subjektivna kvaliteta sna, trajanje sna, latencija sna, poremećaji spavanja, uporaba lijekova za spavanje i disfunkcionalnost tijekom dana. Ispitanik ocjenjuje svako od 7 područja spavanja na Likertovoj skali od 0 do 3. Ukupan zbroj od 5 ili više upućuje na „lošeg spavača“. U razlikovanju dobrih i loših spavača upitnik ima dijagnostičku osjetljivost od 89.6 % i specifičnost od 86.5 % (99).

#### **4.4. Statističke i računalne metode**

U istraživanju su korištene statističke metode i metode strojnog učenja i traženja povezanosti među podacima (*data mining*).

Za postizanje ciljeva 1 i 2, tražile su se razlike u obilježjima među podskupinama žena s hipertenzijom i onih koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom. Pri tome se za numeričke podatke rabio Welchov t-test za dva nezavisna uzorka, dok se za kategoričke podatke rabio Pearsonov  $\chi^2$  - test za testiranje nezavisnosti dviju varijabli.

Welchov t-test za testiranje dva nezavisna uzorka još se naziva i t-test za nejednake varijance (100). Općenito, t-test se rabi za testiranje hipoteze jesu li srednje vrijednosti dva uzorka, uzeta iz populacije s normalnom raspodjelom, jednake. Welchov t-test je točniji od standardnog Studentovog t-testa ako se pretpostavlja da će veličine uzoraka i njihove varijance (standardne devijacije) biti nejednake. Naime, za testiranje nul-hipoteze, t-statistika nam pomaže odrediti stupanj slobode (omogućuje određivanje značajnost razlike, tj. p-vrijednost). Ako se pretpostavlja da varijance dvaju uzoraka nisu jednake, primjenom Welchovog t-testa se omogućuje dodatno usklađivanje stupnjeva slobode.

Dakle, Welchov t-test se rabi za testiranje nul-hipoteze da dva uzorka imaju jednake srednje vrijednosti, ali su njihove varijance različite. Prihvatanjem nul-hipoteze (uz razinu značajnosti  $p > 0.05$ ), zaključujemo da su srednje vrijednosti dva uzorka jednake. Drugim riječima, odbacivanjem nul-hipoteze zaključujemo da su srednje vrijednosti dva uzorka različite na razini statističke greške manje ili jednake 5% ( $p \leq 0.05$ ).

Pearsonov  $\chi^2$  - test nezavisnosti dviju kategoričkih varijabli je tradicionalna statistička metoda kojom se testira jesu li ta dva obilježja nezavisna ili nisu. Ako je dobivena p vrijednost  $< 0.05$ , odbacujemo nul-hipotezu, odnosno zaključujemo da između njih postoji povezanost.

Razlika u učestalosti pojedinih odabranih numeričkih i kategoričkih obilježja, između dvije formirane skupine ispitanica, onih s dijagnozom hipertenzije i onih koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom, prikazana je grafički pomoću box-plot i stupčastih dijagrama, što su uobičajene metode grafičkog prikazivanja podataka, koje su doktori opće/obiteljske medicine navikli rabiti te su lake za čitanje.

Za postizanje ciljeva 3-4, rabile su se sljedeće metode: Youden indeks za izračunavanje graničnih vrijednosti numeričkih varijabli te metode traženja pravila u podacima, kao što su stabla odlučivanja (*Decision Trees*) i GRI algoritam (modifikacija osnovnog *a priori* algoritma). Traženje pravila u podacima uslijedilo je nakon što smo iz osnovnog skupa podataka uklonili obilježja koja čine sastavni dio definicije metaboličkog sindroma, čime smo omogućili vidljivost drugih obilježja povezanih s metaboličkim sindromom.

Izračun graničnih (*cut-off*) vrijednosti numeričkih varijabli pomoću Youden metode se temelji na primjeni Youden indeksa:

$$YI(c)(J) = \max_c (Se(c) + Sp(c) - 1) \quad (100).$$

Ta metoda spada među metode strojnog učenja podataka i jedna je od novijih mjera kojom se određuje dijagnostička upotrebljivost nekog biomarkera u sposobnosti razlikovanja

(diskriminacije) između ciljne skupine ispitanika (u ovom slučaju žene koje imaju i hipertenziju i metabolički sindrom) i kontrolne skupine ispitanika (žene koje imaju samo hipertenziju). Za razliku od npr. ROC krivulje, ta metoda omogućuje nalaženje optimalne *cut-off* vrijednosti za biomarkere predstavljene kontinuiranim numeričkim varijablama.

Prednost ove metode je u tome što omogućuje točniju klasifikaciju numeričkih varijabli u dvije skupine jer se temelji na maksimalnoj vrijednosti zbroja mjera osjetljivosti i specifičnosti testa. Obilježje „c“ može se razumjeti kao mjera optimalne granične vrijednosti (*cut-off*). Mjera točnosti klasifikacije pomoću obilježja „c“ se izražava kao raspon „J“ [0,1], gdje vrijednost 1 znači da dobivena *cut-off* vrijednost omogućuje da se svi (100%) pacijenti klasificiraju u jednu od dviju skupina, dok vrijednost 0 znači da se pomoću dobivene granične (*cut-off*) vrijednosti uopće ne može izvršiti takva klasifikacija (tj. broj klasificiranih pacijenata je 0).

### Mjere osjetljivosti i specifičnosti testa:

Stvarno (*True*) - Pozitivan primjer (TP) : bolesna osoba pravilno klasificirana kao bolesna

Stvarno (*True*) - Negativan primjer (TN) : zdrava osoba pravilno klasificirana kao zdrava

Lažno (*False*) - Pozitivan primjer (FP) : zdrava osoba nepravilno klasificirana kao bolesna

Lažno (*False*) - Negativan primjer (FN) : bolesna osoba nepravilno klasificirana kao zdrava

( ) = ( + )  
 ( ) = ( + )  
 ( ) = ( + )  
 č ( ) = ( + )

Stabla odlučivanja (*Decision Trees*) je strojna metoda učenja podataka koja omogućuje strukturiranu klasifikaciju podataka (prikazanu u obliku dijagrama) te se može lako preinačiti u pravila koja pomažu donošenje odluka (102). U ovom radu primjenjen je C5.0 algoritam, napredna *Decision Trees* tehnika koja se odlikuje po većoj točnosti odabranih pravila (i pogodnih primjera) i manjem broju formiranih pravila, nego neke starije tehnike (103).

*A priori rules* je metoda strojnog traženja pravila u podacima koja se temelji na traženju skupina (uzoraka) varijabli i ispitivanju njihove povezanosti pomoću Booleve algebre (Booleova asocijacijska pravila) (102). GRI algoritam sličan je *a priori* algoritmu, s tom razlikom što osim numeričkih, može obrađivati i kategoričke podatke, te da je izlazni rezultat uvijek prikazan u kategoričkim vrijednostima (102). GRI algoritam ekstrahira samo pravila s visokim stupnjem informativnog sadržaja (samo relevantna pravila), jer se temelji na indeksu koji uzima u obzir obje bazične mjere asocijacijskih pravila: općenitost (što omogućuje podršku u odlučivanju) i točnost (specifičnost za određeno pravilo).

U obradi podataka sudjelovala je skupina informatičara iz međunarodne mreže za HCI/KDD (*Human-Computer Interaction/ Knowledge Discovery in Databases*), čiji je mentorica član. Ta skupina djeluje u okviru Tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Košicama, Slovačka, pod vodstvom prof. dr. sc. Jana Paraliča.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Razlike u obilježjima između žena s hipertenzijom i žena koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom

Posebno su analizirane razlike u numeričkim (Tablica 5.1.) i kategoričkim (Tablica 5.2.) obilježjima.

#### 5.1.1. Razlike u numeričkim obilježjima

Tablica 5.1. Rezultati analize razlika u numeričkim obilježjima među ženama s hipertenzijom i ženama s hipertenzijom i metaboličkim sindromom

Obilježje	Srednja vrijednost (±Standardna Devijacija)		Varijanca		Welchov t-test za dva uzorka
	MS (da)	MS (ne)	MS (da)	MS (ne)	p-vrijednost
dob*	52.79±1.977	52.07±2.024	3.908	4.098	0.0182
Hipdu	1.763±0.593	1.333±0.533	0.351	0.284	p < 0,001
Krbol	5.214±1.445	4.304±1.458	2.092	2.127	p < 0,001
lij	4.321±1.618	3.565±1.728	2.619	2.985	p < 0,001
Glu	5.924±1.031	5.333±0.402	1.063	0.161	p < 0,001
TG	1.939±0.581	1.434±0.304	0.338	0.092	6.626e-14
Kol	6.315±0.885	5.25±0.735	0.783	0.541	4.111e-16
LDL	3.366±1.023	2.552±0.824	1.046	0.680	7.527e-09
HDL	1.346±1.147	1.306±0.680	0.835	0.108	0.4678
kre	79.75±11.545	75.81±12.534	133.282	157.096	0.03193
GF	71.44±13.102	74.71±15.537	171.657	241.402	0.1383
Le	6.676±1.488	6.777±1.349	2.213	1.820	0.6278



CRP	3.295±1.575	2.57±1.275	2.481	1.625	p < 0,001
Mo	3.023±1.551	3.043±1.288	2.407	1.660	0.9205
Limf	22.61±7.928	20.54±4.337	62.855	18.811	0.01772
Er	4.641±0.361	4.521±0.395	0.130	0.156	0.03844
Hb	136±9.127	133.7±8.375	83.307	70.137	0.06969
Htc	0.3899±0.043	0.3733±0.033	0.002	0.001	p < 0,001
Fe	16.16±3.338	15.38±2.614	11.143	6.832	0.07358
stru	93.48±8.639	84.74±5.280	74.636	27.872	5.194e-16
ITM	29.02±3.670	24.76±2.606	13.467	6.790	<2.2e-16
por	2.023±0.956	1.884±0.932	0.915	0.869	0.3227
abor	0.1832±0.443	0.2174±0.481	0.197	0.231	0.6246

\* Obilježja s nađenom značajnom razlikom

Za podskupinu od 15 numeričkih obilježja (Tablica 5.1. sjenčano) je pomoću Welchovog t-testa utvrđeno da se značajno razlikuju kod žena koje imaju hipertenziju i MS (N=131) u odnosu na žene koje imaju samo hipertenziju (N=69). Ta obilježja su: dob, duljina trajanja hipertenzije, broj kroničnih bolesti, ukupni broj lijekova za oralnu primjenu, glukoza u krvi natašte, trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, kreatinin, CRP, % limfocita u DKS, broj eritrocita, hematokrit, obujam struka i ITM.

Obilježja za koja nije utvrđena značajna razlika su: HDL-kolesterol, stupanj glomerularne filtracije, ukupni broj leukocita, % monocita u DKS, hemoglobin, serumsko željezo, broj poroda i broj pobačaja.

### 5.1.2. Razlike u kategoričkim obilježjima

Tablica 5.2. Rezultati analize razlika u kategoričkim obilježja među ženama s hipertenzijom i ženama koje osim hipertenzije imaju i metabolički sindrom

Obilježje	p-vrijednost
Hipdu	p < 0,001
Hipre	0.01481
DGDM	4.043e-07
DMdu	2.109e-09*
DMtr	2.452e-10*
DMko	0.0211*
Krres	0.6319
alres	0.9653
Krsr	0.004887*
Kor	p < 0,001
CV	1*
PAB	0.5352
GI	0.9406
Upcr	0.03989
jetr	0.4987
mal	0.2317
ost	0.4543
OA	0.4277
auto	1*

Obilježje	p-vrijednost
Uro	0.8019
kogn	p < 0,001
štit	0.2198
depr	p < 0,001
derm	0.207*
sta	3.468e-14
BB	1.542e-05
anko	0.6943*
anal	0.09414
anbi	0.3154
met	3.789e-07
ace	1
puš	0.2241
alk	0.09775
anam	0.07321
soc	0.2193*
meno	0.001047*
spav	p < 0,001
fiz	0.8679

\* Fisherov egzakti test (kada je broj ispitanika bio manji od 5)

Od kategoričkih obilježja, značajne razlike kod žena s hipertenzijom i MS (N=69) u odnosu na žene koje imaju samo hipertenziju (N=131) su nađene za sljedeća obilježja: duljina trajanja hipertenzije, regulacija hipertenzije, dijagnoza dijabetesa tipa 2, duljina trajanja dijabetesa, način liječenja dijabetesa, komplikacije dijabetesa, kronično srčano zatajenje i miokardiopatija, koronarna bolest srca, upalne bolesti crijeva, kognitivne promjene i demencija, depresija, uzimanje statina, beta-blokatora i metformina, vrijeme od menopauze i poremećaji spavanja (Tablica 5.2. sjenčano).

Kategorička obilježja za koje nije utvrđena značajna razlika su: kronične bolesti donjeg dijela respiratornog trakta, alergijske bolesti (kronični rinitis), cerebrovaskularne bolesti, periferna arterijska bolest, bolesti gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, kronične jetrene bolesti, maligne bolesti, osteoporoza, osteoartritis, autoimune sistemske bolesti, kronične bolesti urogenitalnog trakta, bolesti štitne žlijezde, kronične kožne bolesti, uzimanje antikoagulantnih lijekova, analgetika, antibiotika i ACE-inhibitora, kao i pušenje, uzimanje alkohola, obiteljska anamneza o ranom nastupu KV bolesti te socio-ekonomski status (Tablica 5.2. nesjenčano).

## 5.2. Granične vrijednosti numeričkih obilježja

Tablica 5.3. Granične vrijednosti (*cut off*) numeričkih obilježja za metabolički sindrom dobivene Youden metodom

Obilježje	Granična vrijednosti	Osjetljivost	Specifičnost	Pozitivna prediktivna vrijednost	Negativna prediktivna vrijednost	Lažno pozitivni	Lažno negativni
dob	55	0.290	0.899	0.844	0.400	7	93
Hipdu	2	0.679	0.696	0.809	0.533	21	42
Krbol	5	0.702	0.580	0.760	0.506	29	39
lij	3	0.870	0.348	0.717	0.585	45	17
kre	77	0.595	0.623	0.750	0.448	26	53
CRP	2.3	0.733	0.565	0.762	0.527	30	35
Er	4.51	0.656	0.551	0.735	0.458	31	45
ITM	25.51	0.855	0.797	0.889	0.743	14	19
Kol	6	0.740	0.754	0.851	0.605	17	34
stru	89	0.740	0.797	0.874	0.618	14	34
TG	1.7	0.718	0.942	0.959	0.637	4	37
LDL	3.1	0.573	0.870	0.893	0.517	9	56
Glu	5.7	0.542	0.884	0.899	0.504	8	60
Htc	0.41	0.359	0.855	0.825	0.413	10	84
Limf	25	0.244	0.928	0.865	0.393	5	99

Granične vrijednosti (*cut off*) numeričkih obilježja, dobivenih u Tablici 5.1. kao statistički značajne, koje najtočnije moguće razlikuju žene s hipertenzijom i MS od žena koje imaju hipertenziju, prikazane su u Tablici 5.3.

Vidljivo je da obilježja: ITM, obujam struka, ukupni kolesterol i trigliceridi, imaju najtočnije granične vrijednosti (*cut off*) s obzirom na dobar odnos statističkih mjera osjetljivosti i specifičnosti te PPV i NPV, kao i broja lažno negativnih primjera.

Nadalje je vidljivo da su granične vrijednosti (*cut off*) obilježja: LDL-kolesterol i glukoza u krvi natašte, manje odgovarajuće za razlikovanje hipertenzivnih žena koje osim toga imaju i MS, s obzirom na lošije mjere „osjetljivost“ i „lažno negativni primjeri“.

Obilježja: hematokrit i limfociti % u DKS, pokazuju dobru PPV, a na račun velikog broja lažno negativnih primjera.

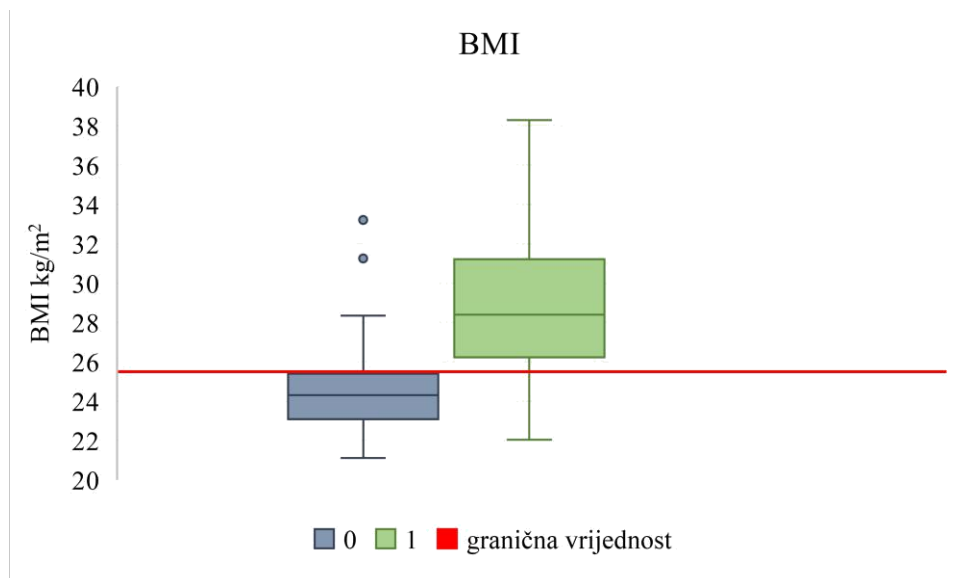
### **5.3. Grafički prikaz značajnih razlika u nekim izabranim obilježjima**

Izabrana su obilježja za koje grafički prikazi rezultata analize razlika omogućuju zanimljive i nove podatke. Numerička obilježja su prikazani kao *box-plot* dijagrami, a kategorička obilježja kao stupčasti dijagrami.

#### **5.3.1. Numerička obilježja (*box-plot* dijagrami)**

Obilježja koja opisuju antropometrijske mjere, ITM i obujam struka, pokazuju značajno veće srednje vrijednosti kod žena s hipertenzijom i MS, nego kod žena koje imaju samo hipertenziju (Slike 5.1. i 5.2.).

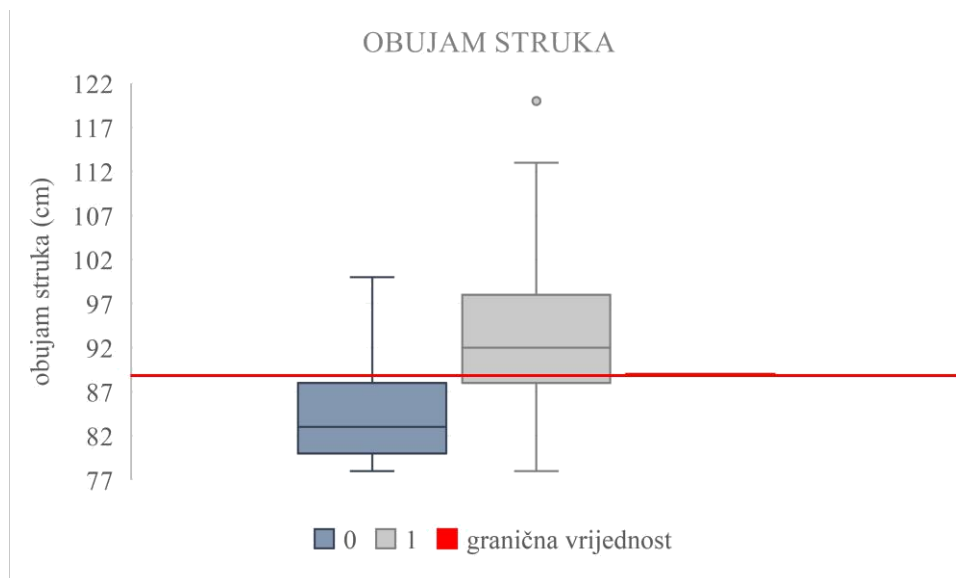
Velika većina žena s hipertenzijom i MS ima ITM iznad dobivene granične (*cut off*) vrijednosti od 25.5, što znači da spadaju u kategorije prekomjerne tjelesne mase (ITM 25-29.9) ili pretilosti (ITM  $\geq$  30), dok velika većina žena koje imaju samo hipertenziju, ima ITM ispod te granične vrijednosti, što znači da spadaju u kategoriju normalne tjelesne mase. Samo mali broj tih žena ima prekomjernu tjelesnu masu, a sporadično su i pretile (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “ITM” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama s hipertenzijom i metaboličkim sindromom (“1”)

Velika većina žena s hipertenzijom i MS ima obujam struka iznad dobivene granične vrijednosti za tu populacijsku skupinu (89 cm), ali mali dio njih ima i obujam struka manji od te granične vrijednosti. Većina žena koja ima samo hipertenziju ima vrijednosti obujma struka preko 80 cm, a mali dio njih ima i vrijednosti koje dosežu i prelaze graničnu vrijednost od 89 cm (Slika 5.2.).

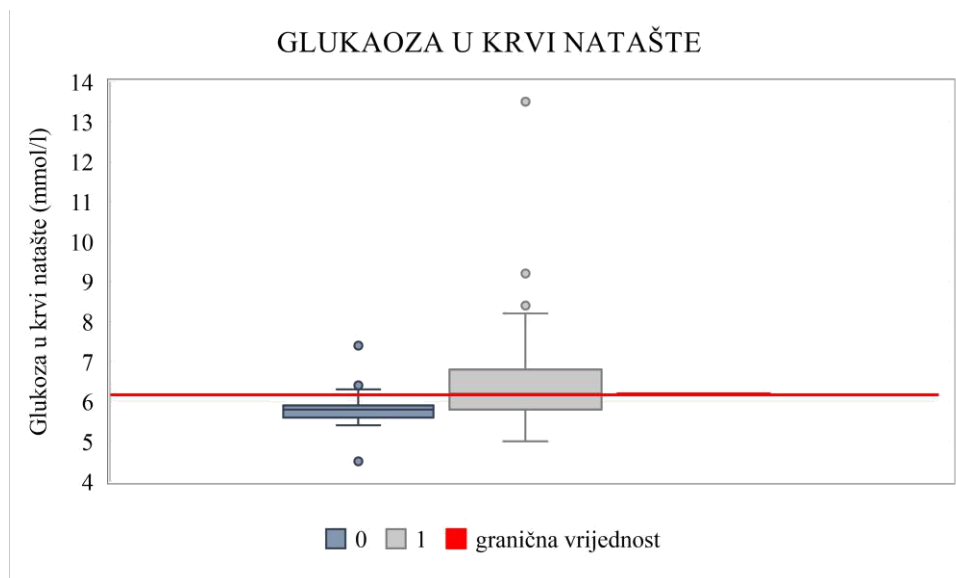
Na svim slikama 5.1. – 5.9., crvena linija označava graničnu (*cut-off*) vrijednost dobivenu Youden metodom (Tablica 5.3.).



Slika 5.2. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “obujam struka” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

Na Slici 5.3. vidljivo je da je raspodjela vrijednosti glukoze u krvi natašte, kod žena s hipertenzijom i MS, takva da oko polovina njih ima vrijednosti koje su iznad granične (*cut off*) vrijednosti od 5.6 mmol/L, a oko polovina ih ima vrijednosti ispod te granične vrijednosti. Neke od tih žena imaju vrijednosti glukoze u krvi natašte koje dosežu ili prelaze vrijednost od 7.0 mmol/L (granica za dijabetes).

Većina žena koje imaju samo hipertenziju imaju vrijednosti glukoze u krvi natašte ispod granične (*cut off*) vrijednosti od 5.6 mmol/L.



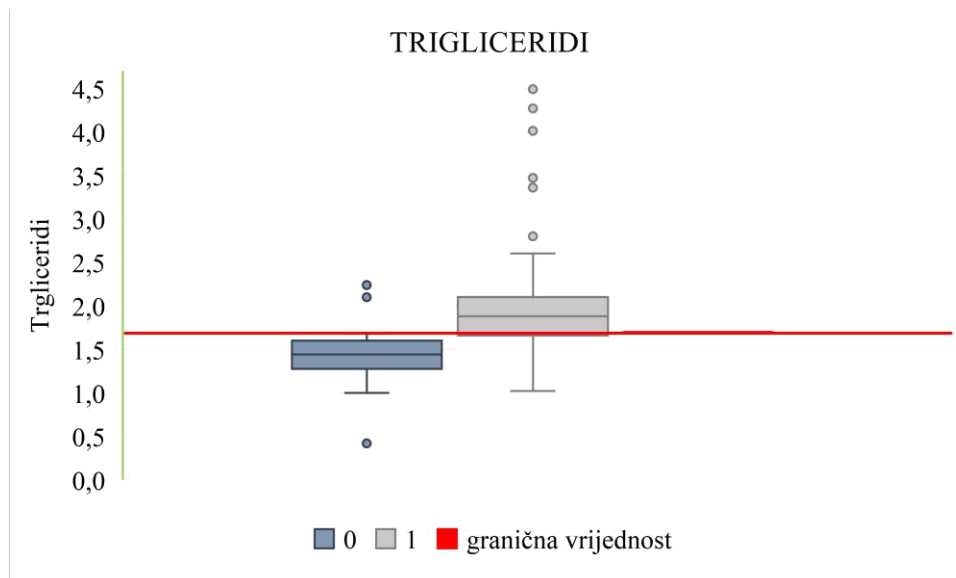
Slika 5.3. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “glukoza u krvi natašte” (medijan i interkvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

Raspodjela vrijednosti lipidnih obilježja koji čine komponente MS, triglicerida i HDL-kolesterola, među ženama s hipertenzijom i MS i ženama koje imaju samo hipertenziju, prikazuju slike 5.4. i 5.5.

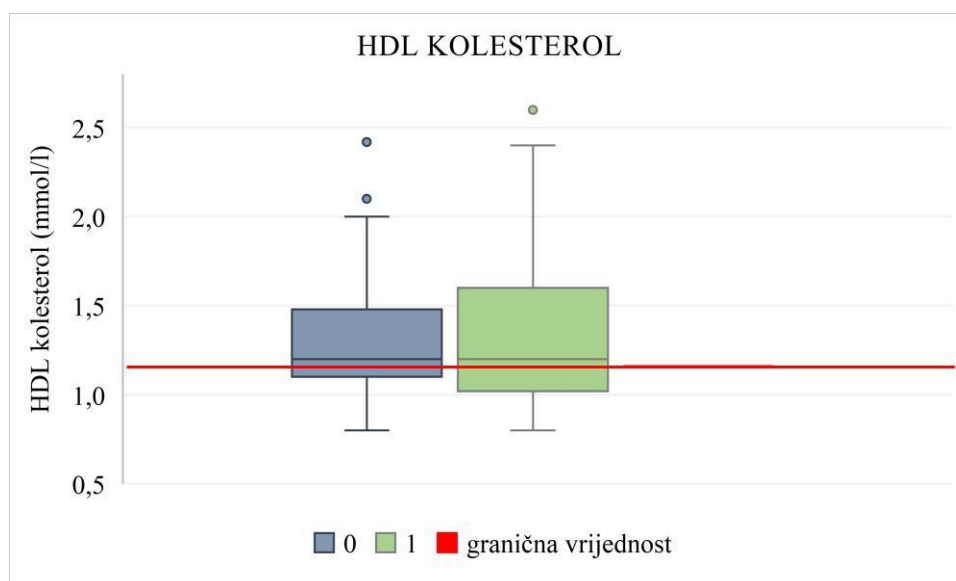
Dobivena granična (*cut off*) vrijednost za trigliceride od 1.7 mmol/L dobro odjeljuje žene koje uz hipertenziju imaju i MS, od žena koje imaju samo hipertenziju (Slika 5.4.). To znači da kod većine žena s hipertenzijom i MS, vrijednosti triglicerida prelaze dobivenu graničnu (*cut off*) vrijednost od 1.7 mmol/L, dok su kod gotovo svih žena koje imaju samo hipertenziju vrijednosti triglicerida ispod te granične vrijednosti (Slika 5.4.).

Za raspodjelu HDL-kolesterola vidljivo je da ta raspodjela pokazuje veću varijabilnost u skupini žena s hipertenzijom i MS nego u skupini žena koje imaju samo hipertenziju i to s većim pomakom prema višim vrijednostima HDL-kolesterola, iako su srednje vrijednosti (medijani) vrlo slični (Slika 5.5.).





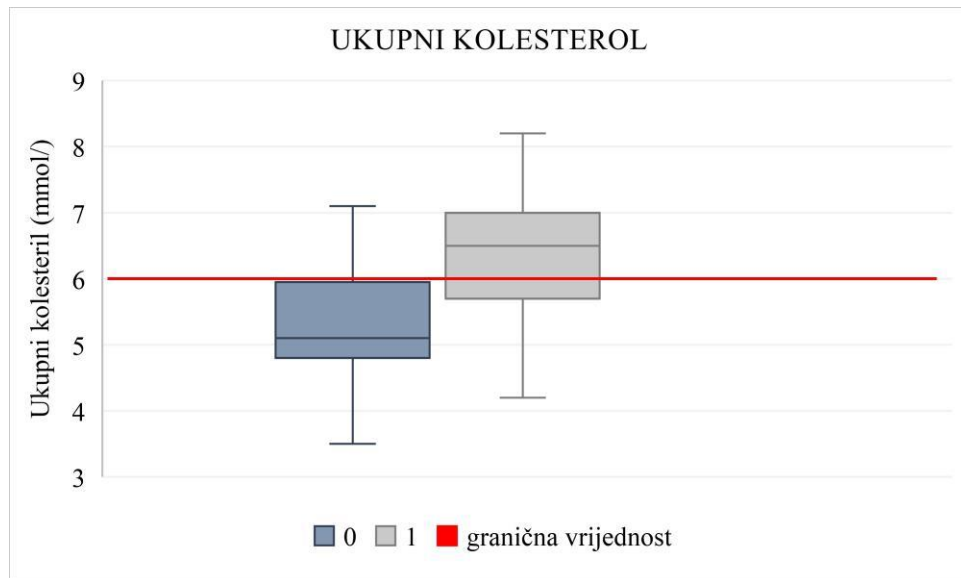
Slika 5.4. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “trigliceridi” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)



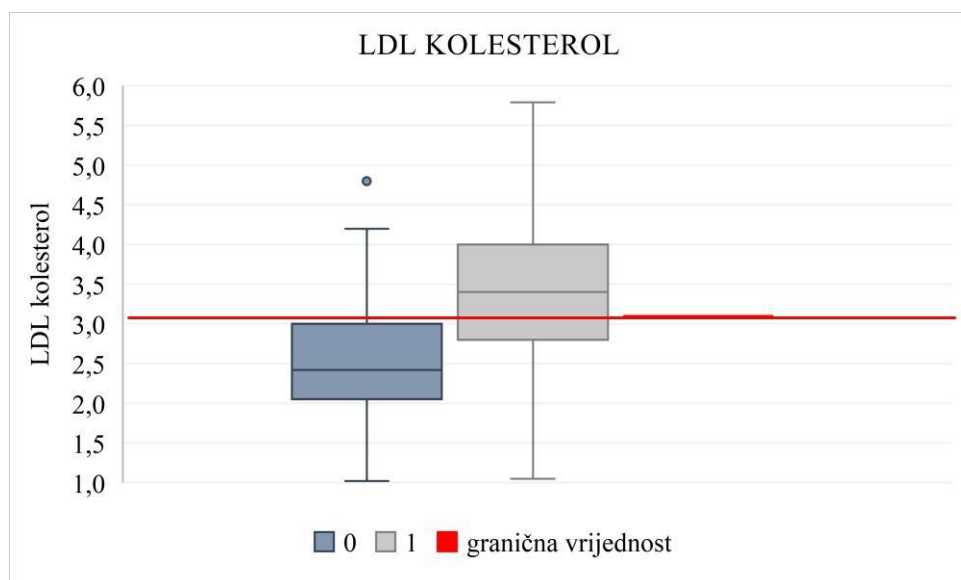
Slika 5.5. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “HDL-kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

Za lipidna obilježja, “ukupni kolesterol” i “LDL-kolesterol”, za većinu ispitanica s hipertenzijom i MS, vrijednosti su značajno veće nego kod žena koje imaju samo hipertenziju, tako da dobivene granične vrijednosti od 6.0 i 3.1 mmol/L, za ukupni odnosno LDL-kolesterol,

relativno dobro odjeljuju žene koje imaju hipertenziju i MS od onih koje imaju samo hipertenziju. Pri tome je diskriminacija pomoću ukupnog kolesterola bolja jer je srednja vrijednost (medijan) za taj parameter puno veća od granične (*cut off*) vrijednosti, dok su te vrijednosti za LDL-kolesterol podudarne (slike 5.6. i 5.7.).

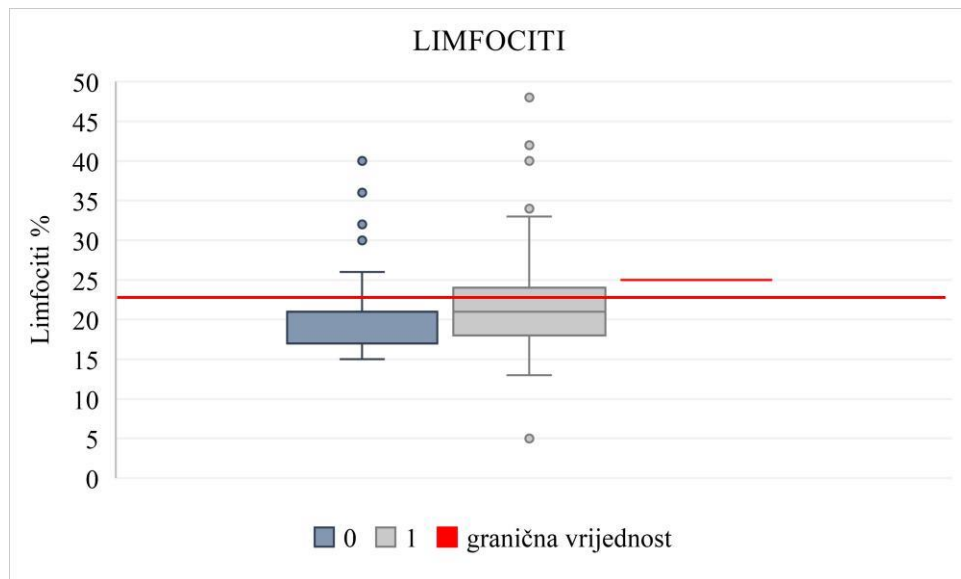


Slika 5.6. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “ukupni kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

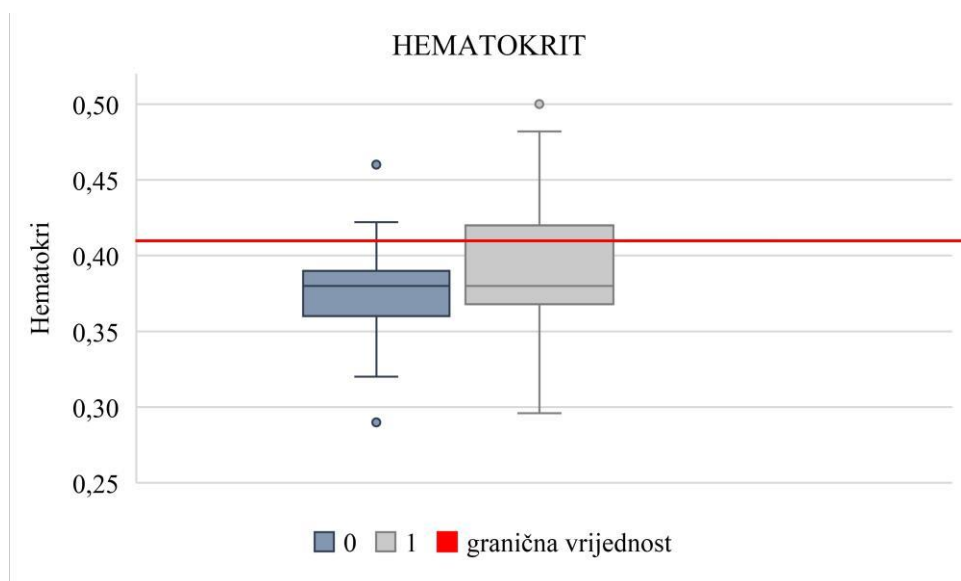


Slika 5.7. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “LDL-kolesterol” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

Slike 5.8. i 5.9. pokazuju razliku raspodjele vrijednosti obilježja “limfociti % u DKS” i “hematokrit”, pokazatelja upale i imunosne reakcije, odnosno viskoziteta krvi. Oba obilježja imaju sličnu raspodjelu, tj. iako su im srednje vrijednosti (medijani) slični u obje promatrane skupine ispitanica, veća varijabilnost je kod žena s MS nego kod žena bez toga sindroma. Dobivene granične (*cut off*) vrijednosti mogu relativno dobro odijeliti samo dio žena koje uz hipertenziju imaju i MS, i to one s najvišim vrijednostima u raspodjeli, od žena koje imaju samo hipertenziju.



Slika 5.8. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja ”limfociti % u diferencijanoj krvnoj slici” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

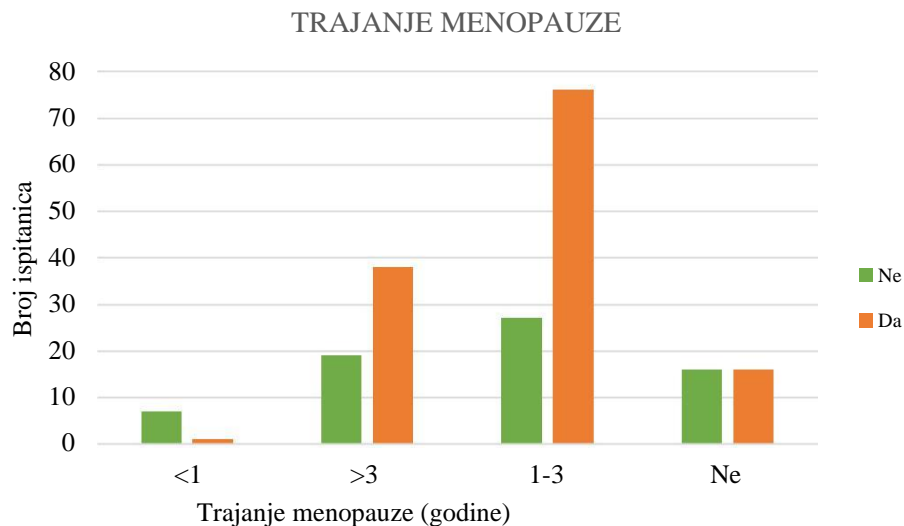


Slika 5.9. Razlika u raspodjeli vrijednosti obilježja “hematokrit” (medijan i inter-kvartilni raspon) među ženama s hipertenzijom (“0”) i ženama koje uz hipertenziju imaju i metabolički sindrom (“1”)

### 5.3.2. Kategorička obilježja (stupčasti dijagrami)

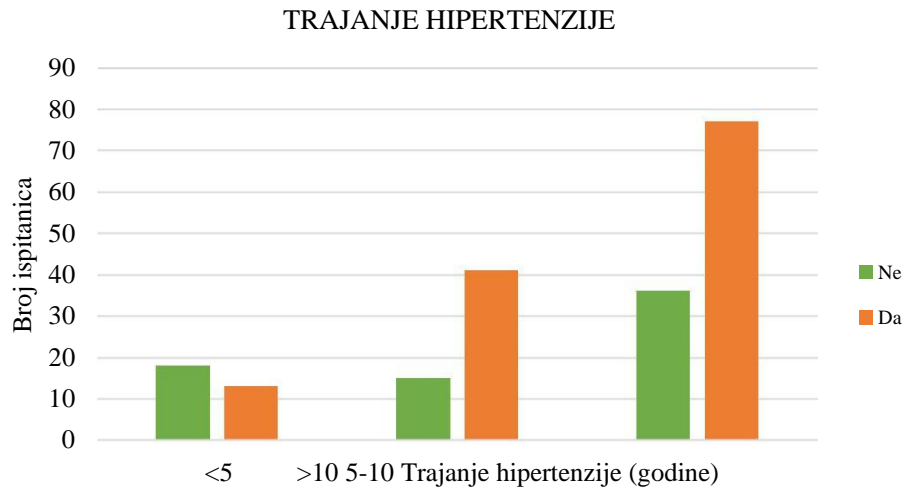
Dijagrami na slikama 5.10. – 5.13. pokazuju odnos između vremena nastupa menopauze, trajanja hipertenzije i dijabetesa te prisustva dijagnoze dijabetesa i pojavnosti MS kod hipertenzivnih perimenopauzalnih žena.

Slika 5.10. pokazuje da je potrebno vrijeme od 1-3 godine nakon nastupa menopauze da bi došlo do promjene, od ravnomjerne raspodjele u učestalosti hipertenzije kao samostalne bolesti i hipertenzije u sklopu MS, kakva postoji kod žena prije menopauze (oznaka “Ne”), prema raspodjeli s predominacijom hipertenzije u sklopu MS.



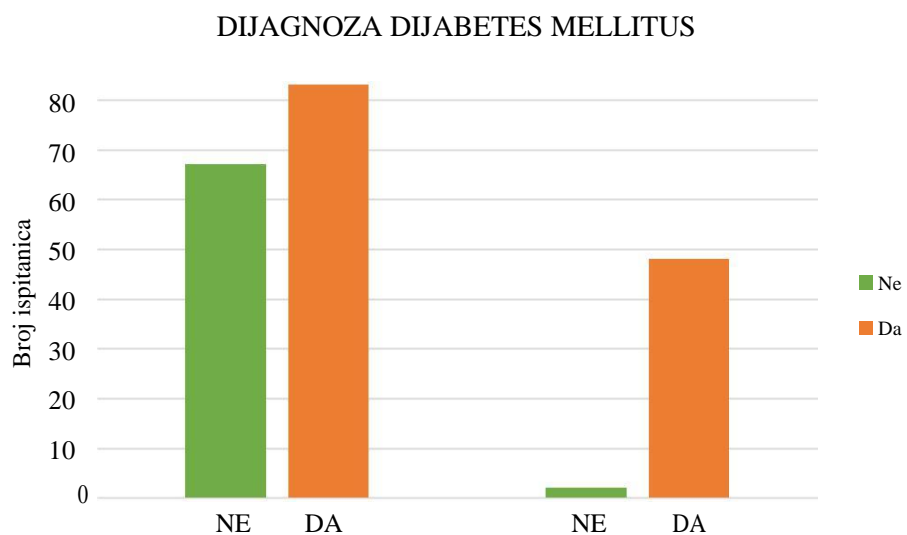
Slika 5.10. Razlike u raspodjeli obilježja “vrijeme prošlo od menopauze” (godine) između žena s hipertenzijom (bijeli stupci) i žena s hipertenzijom i metaboličkim sindromom. Oznaka “Ne” znači da menostauza još nije nastupila.

Slika 5.11. pokazuje razliku raspodjele obilježja “trajanje hipertenzije” među ženama s i bez metaboličkog sindroma. Dodatni podatak koju ovaj dijagram omogućuje je da unutar razdoblja do 5 godina trajanja hipertenzije, dolazi do obrata od predominacije izolirane hipertenzije do predominacije hipertenzije u kombinaciji s metaboličkim sindromom.



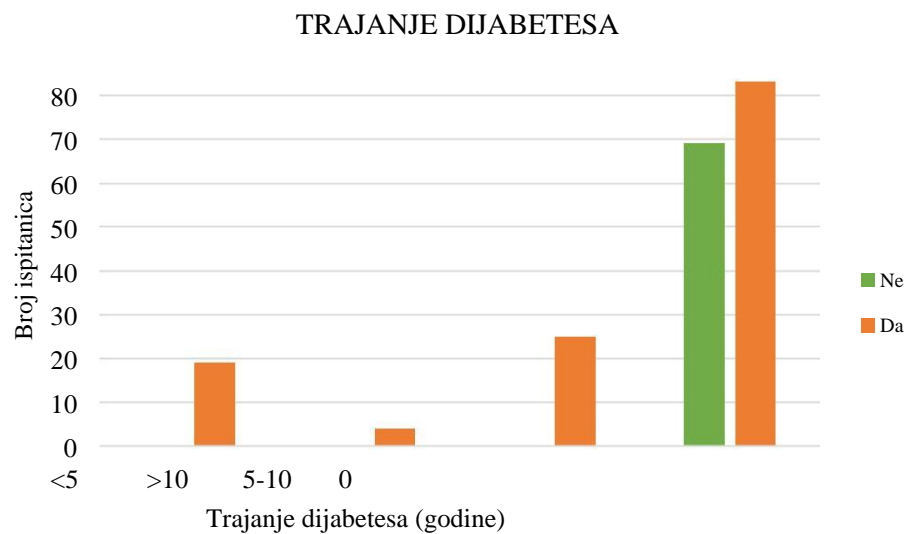
Slika 5.11. Razlike u raspodjeli obilježja “trajanje hipertenzije” (godine) među ženama s hipertenzijom (bijeli stupci) i ženama s hipertenzijom i MS.

Slika 5.12. zorno prikazuje da hipertenzivne žene u dobi oko menopauze kojima je utvrđen dijabetes, imaju puno veću prostorciju onih s MS nego hipertenzivne žene bez dijabetesa.



Slika 5.12. Razlike u raspodjeli obilježja “dg dijabetesa tipa 2” (Ne, Da) među ženama s hipertenzijom (bijeli stupci) i ženama s hipertenzijom i metaboličkim sindromom

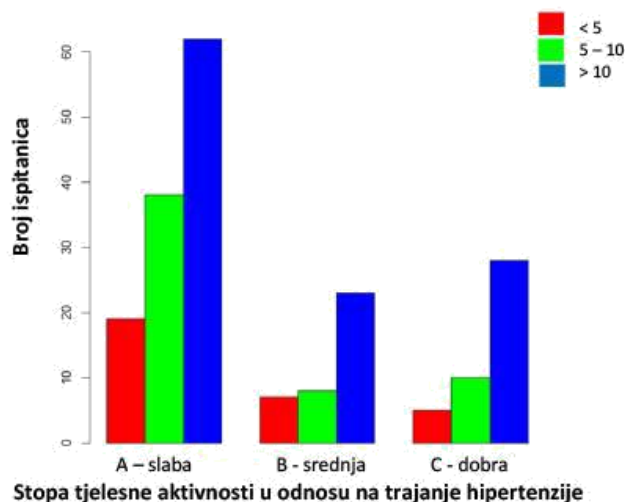
Slika 5.13. prikazuje odnos raspodjele obilježja “trajanje dijabetesa” između hipertenzivnih žena koje imaju i koje nemaju MS. Vidljivo je da hipertenzivne žene s novootkrivenim dijabetesom (trajanje dijabetesa 0 godina) imaju podjednaku proporciju onih koje imaju izoliranu hipertenziju (bijeli stupac) i onih koje uz hipertenziju imaju i MS (sivi stupac). S duljim trajanjem dijabetesa (<5, >5 i > 10 godina), sve žene s dijabetesom imaju također i MS (sivi stupci).



Slika 5.13. Razlike u raspodjeli obilježja “trajanje dijabetesa” (godine) među ženama s hipertenzijom (bijeli stupci) i ženama s hipertenzijom i metaboličkim sindromom

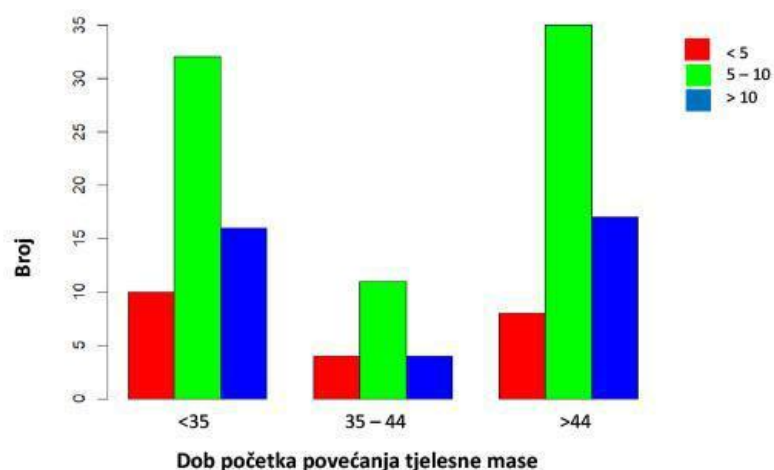
### 5.3.3. Grafički prikaz povezanosti raspodjele između dva nominalna obilježja

Slika 5.14. vizualno prikazuje odnos raspodjela obilježja “trajanje hipertenzije” (<5, 5-10 i > 10 godina) i “stupanj tjelesne aktivnosti” (A - slaba, B - srednja i C - dobra). Vidljivo je da postoji podjednaka raspodjela prema trajanju hipertenzije u sva tri stupnja tjelesne aktivnosti, tj. nema povezanosti između trajanja hipertenzije i stupnja tjelesne aktivnosti (Pearsonova linearna korelacija,  $p=0.4961$ ).



Slika 5.14. Povezanost raspodjela vrijednosti obilježja „duljina trajanje hipertenzije“ i „stupanj tjelesne aktivnosti“

Slika 5.15. zorno prikazuje da najviše žena s duljim trajanjem hipertenzije, dulje od 5 i osobito dulje od 10 godina, ima u skupini žena koje su se rano počele debljati (prije 35 godine života) i u skupini žena koje su se počele debljati u vrijeme pred menopauzu (nakon 44. godine života). Rezultat analize linearne korelacije (Pearsonov koeficijent linearne korelacije) pokazao je da ne postoji povezanost između raspodjela ta dva obilježja ( $p=0.9137$ ).



Slika 5.15. Povezanost raspodjela vrijednosti obilježja „trajanje hipertenzije“ i „dob pojave prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti“

#### 5.4. Rezultati traženja pravila u podacima

Za traženje pravila u podacima korištene su dvije metode strojne obrade podataka: stabla odlučivanja (*Decision Trees*) i GRI algoritam.

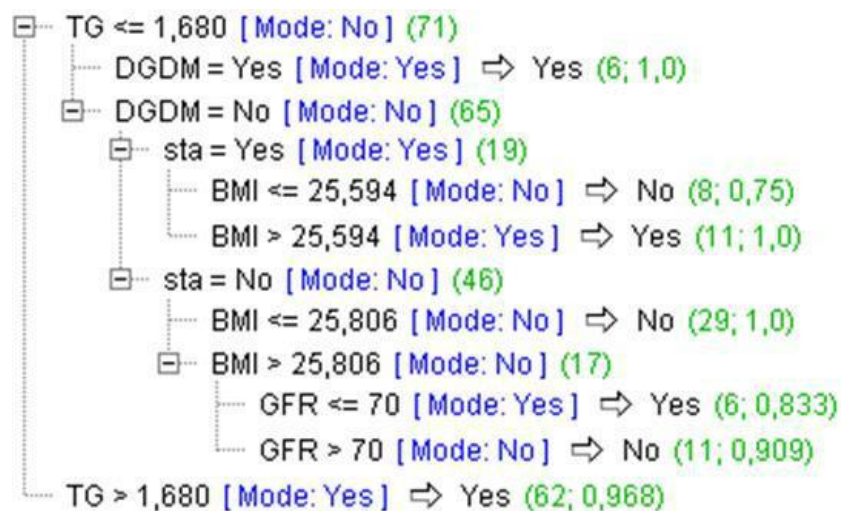
Traženje pravila u podacima uslijedilo je nakon što su iz osnovnog skupa podataka uklonjena obilježja koja čine sastavni dio korištene definicije MS, ili su s njom usko povezana.

#### 5.4.1. Stabla odlučivanja (Decision Trees)

Izrađene su dvije verzije dijagrama u obliku Stabla odlučivanja (Tablice 5.4. i 5.5.).

U prvoj verziji (Tablica 5.4.) korišteni su svi podaci, od toga 70% podataka za učenje pravila (*training*). Ukupna točnost toga dijagrama je 91.04% (91.04% točno pogodjenih primjera i 8.96% pogrešno pogodjenih primjera).

Tablica 5.4. Dijagram Stablo odlučivanja, svi podaci



Iz dijagrama prikazanog u Tablici 5.4. se mogu izlučiti sljedeća pravila:

#### Metabolički sindrom postoji:

1) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (nađeno kod 71 osoba)

I postoji Dg Dijabetesa tipa 2

To pravilo nađeno je kod 6 osoba, sve imaju MS pa je točnost (*confidence*) pogađanja osoba pomoću toga pravila 100%.



2) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (71 osoba)

I ne postoji DG Dijabetesa (65 osoba)

I u terapiji su statini (19 osoba)

I ITM  $\leq 25.59$

To pravilo nađeno je kod 8 osoba, nemaju sve MS, točnost pravila je 75%.

3) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (71 osoba)

I ne postoji DG Dijabetesa (65 osoba)

I u terapiji su statini (19 osoba)

I ITM  $> 25.59$

To pravilo nađeno je kod 11 osoba, sve imaju MS, točnost pogađanja osoba je 100%.

4) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (71 osoba)

I ne postoji DG Dijabetesa (65 osoba)

I u terapiji nisu statini (46 osoba)

I ITM  $\leq 25.81$

To pravilo nađeno je kod 29 osoba, sve imaju MS, točnost pravila 100%.

5) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (71 osoba)

I ne postoji DG Dijabetesa (65 osoba)

I u terapiji nisu statini (46 osoba)

I ITM  $> 25.81$  (17 osoba)

I stupanj GF  $\leq 70$

To pravilo nađeno je kod 6 osoba, nemaju sve MS, točnost pravila 83.3%

6) AKO su trigliceridi  $\leq 1.68$  mmol/L (71 osoba)

I ne postoji DG Dijabetesa (65 osoba)

I u terapiji nisu statini (46 osoba)

I ITM  $> 25.81$  (17 osoba)

I stupanj GF  $> 70$

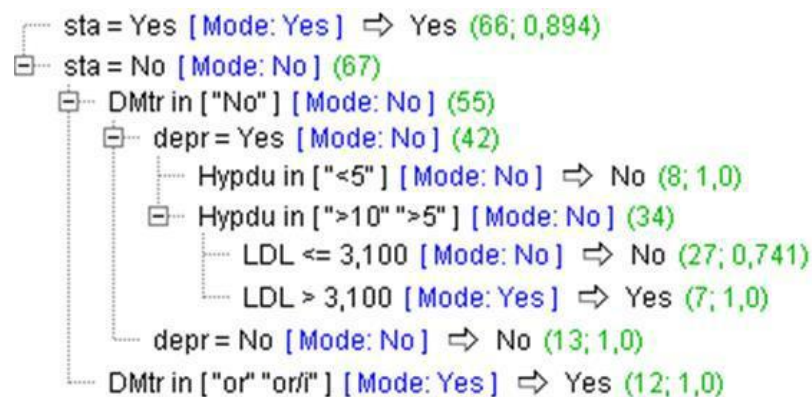
To pravilo nađeno je kod 11 osoba, nemaju sve MS, točnost pravila 90.9%

7) AKO su trigliceridi > 1.68 mmol/L

To pravilo nađeno je kod 62 osobe, nemaju sve MS, točnost pravila 96.8%

U drugoj verziji dijagrama Stabla odlučivanja (Tablica 5.5.), iz osnovnog skupa podataka su isključena obilježja koja čine definiciju MS: obujam struka, ITM, trigliceridi, HDL-kolesterol i glukoza u krvi natašte. Ukupna točnost toga dijagrama je 89.55% (89.55% točno pogodjenih primjera i 10.45% pogrešno pogodjenih primjera).

Tablica 5.5. Dijagram Stablo odlučivanja, iz osnovnog skupa podataka isključena obilježja usko povezani s definicijom metaboličkog sindroma: obujam struka, ITM, trigliceridi, HDL-kolesterol, glukoza u krvi natašte



Iz dijagrama prikazanog u Tablici 5.5. mogu se izlučiti sljedeća pravila:

### **Metabolički sindrom postoji:**

1) AKO su u terapiji statini

To pravilo nađeno je kod 66 ispitanica, nemaju sve MS, točnost pravila je 89.4%

2) AKO u terapiji nisu statini (67 osoba)

I postoji dijabetes na terapiji oralnim lijekovima ili oralnim lijekovima i inzulinom

To pravilo nađeno je kod 12 osoba, sve imaju MS, točnost pravila je 100%.

- 3) AKO u terapiji nisu statini (67 osoba)  
I postoji dijabetes bez primjene medikamentozne terapije (55 osoba)  
I postoji dg anksioznosti/depresije (42 osobe)  
I trajanje hipertenzije je < 5 godina  
To pravilo nađeno je kod 8 osoba, sve imaju MS, točnost pravila je 100%.
- 4) AKO u terapiji nisu statini (67 osoba)  
I postoji dijabetes bez primjene medikamentozne terapije (55 osoba)  
I postoji dg depresije (42 osobe)  
I trajanje hipertenzije je > 5 i > 10 godina (34 osobe)  
I LDL-kolesterol  $\leq 3.1$  mmol/L  
To pravilo nađeno je kod 27 ispitanica, nemaju sve MS, točnost pravila je 74.1%
- 5) AKO u terapiji nisu statini (67 osoba)  
I postoji dijabetes bez primjene medikamentozne terapije (55 osoba)  
I postoji dg depresije (42 osobe)  
I trajanje hipertenzije je > 5 i > 10 godina (34 osobe)  
I LDL-kolesterol > 3.1 mmol/L  
To pravilo nađeno je kod 7 osoba, sve imaju MS, točnost pravila je 100%
- 6) AKO u terapiji nisu statini (67 osoba)  
I postoji dijabetes bez primjene medikamentozne terapije (55 osoba)  
I ne postoji dijagnoza depresije  
To pravilo nađeno je kod 13 osoba, sve imaju MS, točnost pravila je 100%

#### **5.4.2. GRI algoritam**

Traženje pravila u podacima pomoću GRI algoritma je uslijedilo nakon isključenja, iz osnovnog skupa podataka, obilježja usko povezanih s definicijom MS: obujam struka, ITM, glukoza u krvi natašte, trigliceridi, HDL-kolesterol i dijagnoza dijabetesa tipa 2 (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Rezultati analize pomoću GRI algoritma

Pravilo				Broj primjera	Točnost prepoznavanja		
1)	Kol > 6.35	i	DMko = Ne	i	LDL > 2.95	51	100.00 %
2)	Kol > 6.35	i	ace = Da	i	LDL > 2.95	50	100.00 %
3)	Kol > 6.35	i	depr = Da	i	LDL > 2.95	50	100.00 %
4)	sta = Da	i	LDL > 3.05	i	Fe > 14.35	50	100.00 %
5)	sta = Da	i	Kol > 6.35	i	anal = Da	46	100.00 %
6)	OA = Da	i	Kol > 6.25	i	GF < 85.40	46	100.00 %
7)	anal = Da	i	Kol > 6.45	i	GF < 85.40	45	100.00 %
8)	OA = Da	i	Kol > 6.25	i	kre > 68.5	45	100.00 %
9)	Hipre = nije dobra	i	Kol > 6.35	i	GF < 85.40	45	100.00 %
10)	OA = Da	i	Kol > 6.25	i	sta = Da	44	100.00 %
11)	Hipre = nije dobra	i	Kol > 6.35	i	sta = Da	44	100.00 %
12)	Hipre = nije dobra	i	sta = Da	i	Kol > 6.35	44	100.00 %
13)	Hipre = nije dobra	i	BB = DA	i	Kol > 5.95	40	100.00 %
14)	DMtr = Ne	i	sta = Da	i	Kol > 6.35	42	97.62 %
15)	DMdu = 0	i	sta = Da	i	Kol > 6.35	41	97.56 %
16)	DMtr = Ne	i	Kol > 6.85	i	anal = Da	30	100.00 %
17)	DMtr = Ne	i	anal = Da	i	Kol > 6.85	30	100.00 %
18)	DMdu = 0	i	Kol > 6.85	i	anal = Da	30	100.00 %
19)	DMdu = 0	i	anal = Da	i	Kol > 6.85	30	100.00 %
20)	Hipre = nije dobra	i	DMtr = Ne	i	Kol > 6.85	29	100.00 %
21)	Hipre = nije dobra	i	DMdu = 0	i	Kol > 6.85	29	100.00 %
22)	DMtr = Ne	i	Kol > 6.85	i	OA = Da	28	100.00 %
23)	DMdu = 0	i	Kol > 6.85	i	OA = Da	28	100.00 %

24) DMtr = Ne	i	Kol > 6.85	i	DMko = Ne	36	97.22 %
25) DMdu = 0	i	Kol > 6.85	i	DMko = Ne	36	97.22 %
26) DMdu = 0	i	Kol > 6.85	i	DMtr = Ne	36	97.22 %
27) DMdu = 0	i	DMko = Ne	i	Kol > 6.85	36	97.22 %
28) DMdu = 0	i	DMtr = Ne	i	Kol > 6.85	36	97.22 %
29) Hipdu = >5	i	Hipre = dobra	i	DMtr = or	24	100.00 %
30) Hipdu = >10	i	sta = Da	i	kre > 68.5	24	100.00 %
31) Hipdu = >10	i	depr = Da	i	LDL > 3.05	24	100.00 %
32) Hipdu = >10	i	sta = Da	i	LDL > 3.05	23	100.00 %
33) Hipdu = >10	i	krbol > 4.5	i	soc = sr	23	100.00 %
34) DMdu = 0	i	ace = Da	i	Kol > 6.85	32	96.88 %
35) DMdu = 0	i	BB = Da	i	Kol > 5.95	31	96.77 %
36) DMdu = 0	i	derm = Ne	i	Kol > 6.85	31	96.77 %
37) DMdu = 0	i	depr = Da	i	Kol > 6.85	31	96.77 %
38) Hipdu = >10	i	anal = Da	i	LDL > 3.15	22	100.00 %
39) Hipdu = >10	i	Krbol > 4.5	i	Hipre = Normal	22	100.00 %
40) Hipdu = >10	i	depr = Da	i	Kol > 6.25	22	100.00 %
41) Hipdu = >10	i	OA = Da	i	LDL > 3.05	22	100.00 %
42) Hipdu = >10	i	ace = Da	i	LDL > 3.05	21	100.00 %
43) Hipdu = >10	i	anal = Da	i	Kol > 6.45	21	100.00 %
44) Hipdu = >10	i	derm = Ne	i	LDL > 3.15	21	100.00 %
45) Hipdu = >10	i	GI = Da	i	Kol > 4.85	21	100.00 %
46) Hipdu = >10	i	DMko = Ne	i	Kol > 6.25	21	100.00 %
47) Hipdu = >10	i	ace = Da	i	Kol > 6.25	20	100.00 %
48) Hipdu = >10	i	sta = Da	i	Kol > 6.25	20	100.00 %
49) Hipdu = >10	i	derm = Ne	i	Kol > 6.45	20	100.00 %
50) Hipdu = >10	i	OA = Da	i	Kol > 6.25	20	100.00 %
51) Hipdu = >10	i	OA = Da	i	krbol > 4.5	26	96.15 %

52) Hipdu = >10	i	depr = Da	i	krbol > 4.5	25	96.00 %
53) Hipdu = >10	i	DMko = Ne	i	krbol > 4.5	24	95.83 %
54) DMdu = 0	i	alre = Da	i	sta = Da	22	95.45 %
55) Hipdu = >10	i	derm = Ne	i	krbol > 4.5	21	95.24 %
56) DMdu = 0	i	PAB = Da	i	Kol > 6.15	21	95.24 %
57) DMdu = 0	i	GI = Da	i	Kol > 6.85	21	95.24 %
58) DMdu = 0	i	štit = Da	i	sta = Da	21	95.24 %

Pravila navedena u Tablici 5.6. predstavljena su kombinacijom triju obilježja i njihovih određenih vrijednosti. Većina pravila sadrži obilježje koje ukazuju na povišeni ukupni i/ili LDL-kolesterol te primjenu statina u terapiji kao pokazatelje prisustva MS kod hipertenzivnih žena menopauzalne dobi. Velik dio tih pravila sadrži obilježje koje ukazuju na važnost novootkrivenog dijabetesa (obilježje DMdu=0) ili rane faze dijabetesa u kojoj još nije potrebna medikamentozna terapija (obilježje DMtr=Ne). Također veliki dio pravila kao obavezan dio sadrži obilježje koji ukazuje na hipertenziju dugog trajanja (pretežno dulje od 10 godina).

Neka pravila, u odnosu na prethodne rezultate, donose nove informacije o fenotipskim značajkama hipertenzivnih žena menopauzalne dobi s MS. Tako se češće pojavljuju obilježja koja ukazuju na primjenu analgetika (obilježje anal) (pravila br.5, 16-19, 38 i 43), na prisusvo osteo-artritisa (obilježje OA) (pravila br. 6, 8, 10, 41, 50 i 51), na lošu regulaciju hipertenzije (obilježje Hipre=nije dobra) (pravila br. 9, 11-13, 20 i 21) te na prisustvo više kroničnih bolesti (obilježje krbol >4.5) (pravila br. 33, 39, 51, 52, 53 i 55).

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Zbirni prikaz rezultata

U ispitivanom uzorku od 200 žena s hipertenzijom, dobi 50-55 godina, a to je dob tipična za menopauzalnu tranziciju, oko dvije trećine (N=131) njih, prema IDF kriterijima, imalo je i MS. Ta učestalost je mnogo veća od one za opću populaciju, ali i za populaciju žena menopauzalne dobi (67, 89). Takva velika učestalost MS, u ovom uzorku ispitanika, može biti posljedica primijenjene IDF definicije MS koja podrazumijeva i osobe s dijabetesom jer podaci govore da se MS može naći u oko 80% osoba s dijabetesom (69, 95). U ispitivanom uzorku od ukupno 200 žena, njih 55 (27.5%) su imale dijabetes, od čega su 53 imale i MS. Također, na to je mogla utjecati i prisutnost hipertenzije, kod svih ispitivanih žena jer su dosadašnje studije pokazale da se kod hipertoničara, ovisno o značajkama populacije kao što su dob, spol i stupanj kontrole hipertenzije, MS može naći u 30%-40% do preko 60% osoba (104, 105).

Prema očekivanjima, dvije skupine hipertenzivnih žena su se bitno razlikovale po prisustvu drugih komponenti MS, osim hipertenzije, kao što su: glukoza u krvi natašte, trigliceridi, ITM i obujam struka, dok značajna razlika nije nađena jedino za obilježje HDL-kolesterol (Tablica 5.1.). Ti rezultati ukazuju na specifičnost ove skupine ispitivanih žena s obzirom na pojavnost i značajke MS, što se nadalje potvrđuje i nađenim graničnim *cut off* vrijednostima, koje samo djelomično odgovaraju onima navedenim u IDF definiciji, primijenjenoj u istraživanju (Tablica 5.3.).

Ovdje primijenjen istraživački pristup, temeljen na analizi velikog broja lako dostupnih obilježja, omogućio je stjecanje uvida i u druge značajke te specifične skupine žena, kao što su neka druga hematološka i biokemijska obilježja, koja nisu zastupljena u konvencionalnoj definiciji, ali su povezana s MS, te komorbiditetna stanja, tipična za tu specifičnu skupinu žena, koju karakterizira visok KV rizik, a koji sa sobom nosi kombinacija hipertenzije i MS (Tablice 5.1.–5.3. i 5.4.–5.6.). Grafički prikaz odnosa između pojedinih obilježja (Slike 5.1.–5.15.) omogućio je dodatni, detaljniji uvid u odnos između hipertenzije, prekomjerne tjelesne mase/pretilosti i abdominalne pretilosti, a što je inače moguće samo pomoću longitudinalnih praćenja.

## 6.2. Prikaz rezultata analize obilježja vezanih uz definiciju metaboličkog sindroma

### 6.2.1. Glukoza u krvi natašte

Nađena granična *cut off* vrijednost od 5.7 mmol/L za obilježje Glukoza u krvi natašte, u ovoj specifičnoj skupini ispitanica s MS, koje sve imaju hipertenziju, podudara se s graničnom vrijednosti od 5.6 mmol/L, navedenoj u IDF definiciji, a koja je nastala na temelju rezultata istraživanja u općoj populaciji (Tablica 5.3.) (95). Međutim, unatoč dobroj podudarnosti s konvencionalnom definicijom, ta granična vrijednost ne može služiti za odjeljivanje hipertenzivnih žena, dobi 50-55 godina, s obzirom na to imaju li ili nemaju MS, što naglašava da ta specifična populacijska skupina sastavljena od hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze ima i posebne značajke MS. To je vidljivo iz rezultata analize granične *cut off* vrijednosti toga obilježja koji su, temeljeno na predominantnom broju lažno negativnih dijagnoza, pokazali da znatan dio žena s MS ima normalne (ispod granične vrijednosti od 5.7 mmol/L), a ne, kako bi se očekivalo, povišene vrijednosti glukoze u krvi natašte (iznad te granične vrijednosti) (Tablica 5.3.) (Slika 5.3.). Naime, skupina žena s hipertenzijom i MS pokazuje puno veću varijabilnost u vrijednostima glukoze u krvi natašte od skupine žena s izoliranom hipertenzijom. Dok žene s izoliranom hipertenzijom imaju uglavnom normalne vrijednosti glukoze u krvi natašte (vrijednosti unutar 1SD  $5.33 \pm 0.40$  ili 4.93-5.73 mmol/L), kod žena s hipertenzijom i MS te vrijednosti variraju, od normalnih, preko povišenih, do vrijednosti koje odgovaraju onima za dijabetes (vrijednosti unutar 1SD  $5.92 \pm 1.03$  ili 4.89-6.95 mmol/L) (Tablica 5.1.) (Slika 5.3.). To znači da postoji i puno veća heterogenost skupine žena s hipertenzijom i MS s obzirom na stupanj poremećaja tolerancije glukoze. To se dijelom može objasniti time što je u ovome radu primijenjena IDF definicija MS koja uzima u obzir i već razvijeni dijabetes, a dijelom dobivenim rezultatima koji pokazuju da žene s hipertenzijom i MS imaju značajno veće vrijednosti ITM i obujma struka od žena s izoliranom hipertenzijom (Tablica 5.1.) (Slike 5.1. i 5.2.). Naime, temeljeno na prethodnom znanju, povećane vrijednosti i ITM i obujma struka pokazuju jaku povezanost s nastankom poremećaja glukoze u krvi na tašte (104, 105). To što dio žena s hipertenzijom i MS, bez obzira na to što imaju prekomjernu tjelesnu masu (ITM >

25) (Slika 5.1.) te značajno veće vrijednosti obujma struka, u odnosu na žene s izoliranom hipertenzijom (Slika 5.2.), ipak ima normalne vrijednosti glukoze u krvi natašte (Slika 5.3.) može se djelomično objasniti i podatkom da žene s MS, suprotno od muškaraca, češće pokazuju poremećaj tolerancije glukoze (postprandijalno ili nakon testa opterećenja), nego poremećaj glukoze u krvi natašte (106). Na osnovu dobivenih rezultata, može se zaključiti i to da su žene



srednje dobi (oko menopauze), koje imaju izoliranu hipertenziju, uglavnom normalne tjelesne mase (ITM<25) (Slika 5.1.) te da imaju i normalne, a ne povišene, vrijednosti glukoze u krvi na tašte (Slika 5.3.). Na taj način, grafički prikaz razlika u obilježju Glukoza u krvi natašte, između žena s hipertenzijom i žena koje osim hipertenzije imaju i MS, zorno prikazuje da hipertenzija, iako predstavlja stanje inzulinske rezistencije, tek ako se nalazi u kombinaciji s prekomjernom tjelesnom masom, daje veći stupanj inzulinske rezistencije, koji se može očitovati kao poremećaj tolerancije glukoze, odnosno i šire, kao skupina metaboličkih poremećaja koja obuhvaća i poremećaj lipida (107, 108). Zbirno uzevši, rezultati analize obilježja Glukoza u krvi na tašte, koji se temelje na primjeni kombinacije metoda, potvrđuju ono što se sve više nameće kao potreba u znanstvenim istraživanjima, a to je da se hipertenzija shvati, ne kao jedinstveni klinički entitet, nego kao heterogena bolest, na čije kliničke značajke utječu razlike s obzirom na to postoji li ili ne postoji prekomjerna tjelesna masa, odnosno s obzirom na razlike u dobi i spolu ispitanika (109).

### **6.2.2. Lipidne komponente metaboličkog sindroma: trigliceridi i HDL-kolesterol**

Od lipidnih komponenti koje čine metabolički sindrom, značajna razlika između hipertenzivnih žena s ili bez MS nađena je za trigliceride, ali ne i za HDL-kolesterol (Tablica 5.1.).

Iako najnovija saznanja ukazuju na to da poremećaji metabolizma lipida povezani s povišenjem triglicerida u krvi imaju i svoju genetsku podlogu, vrlo je važan doprinos okolinskih čimbenika (110). Na osnovu dosadašnjeg znanja, povišeni trigliceridi u krvi (iznad 95-te percentile za populaciju) uobičajeno prate stanja prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, abdominalne pretilosti i dijabetesa (111). Sve su to stanja koja u osnovi imaju inzulinsku rezistenciju, mehanizam koji se i smatra odgovornim za nastanak poremećaja metabolizma lipida, a koji u krajnjoj liniji dovode do povišenja triglicerida u krvi (112). U osnovi tih metaboličkih poremećaja se nalazi smanjen unos slobodnih masnih kiselina u masno tkivo, čime se povećava njihova raspoloživost u jetri, a time i sinteza VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) čestica, bogatih trigliceridima (112). Drugi češći okolinski čimbenici, povezani s povišenim trigliceridima u krvi, još si i konzumacija alkohola, neki lijekovi te smanjena bubrežna funkcija (111).

Ako se uzmu u obzir ta saznanja, tada nije teško razumjeti rezultate dobivene u ovome radu. Kako se u izabranom uzorku nalaze žene srednje do starije dobi kojima je, iako sve imaju

hipertenziju, još uvijek sačuvana bubrežna funkcija, o čemu svjedoče normalne vrijednosti kreatinina i stupnja GF, tada je jedini čimbenik odgovoran za nađenu razliku u vrijednostima triglicerida u krvi, između hipertenzivnih žena s ili bezMS, razlika u njihovoj tjelesnoj masi i obujmu struka (96, 111). Naime, eksperimentalni radovi su pokazali da jednak poremećaj metabolizma lipida postoji i u stanju pretilosti i u dijabetesu tipa 2, a da hipertenzija tome malo pridonosi (108). U skladu s tim saznanjima su i ovi rezultati koji pokazuju da su žene s hipertenzijom uglavnom normalne tjelesne mase te da, primjereno tome, imaju i normalne vrijednosti triglicerida, tj. ispod granične *cut off* vrijednosti za dijagnozu MS (Slika 5.4.) (98). Za razliku od njih, žene s hipertenzijom i MS u velikoj većini imaju povišene trigliceride, s vrijednostima iznad granične *cut off* vrijednosti za MS, što odgovara i značajkama tih žena, kao što su: prekomjerna tjelesna masa i/ili pretilost, značajno veće vrijednosti obujma struka i značajno veći udio osoba s dijabetesom (Tablice 5.1. i 5.2.) (Slike 5.1., 5.2. i 5.4).

Nađena granična *cut off* vrijednost za trigliceride od 1.7 mmol/L, koja u ovoj specifičnoj skupini ispitanica može služiti za dijagnosticiranje MS, upravo odgovara kriterijskoj vrijednosti za MS prema IDF definiciji, primijenjenoj u ovome radu, a to je ujedno i granica normalnih vrijednosti za trigliceride prema važećim smjernicama koje se temelje na procjeni povećanog KV rizika (95, 98). Ako se uzme u obzir i podatak da istu graničnu *cut off* vrijednost za trigliceride imaju i ostale važeće definicije MS, to znači da ta granična vrijednost pokazuje stabilnost neovisno o razlikama u istraživačkim pristupima i među populacijama, u smislu da dobro odjeljuje osobe s obzirom na to imaju li ili nemaju metaboličke poremećaje vezane uz opću i abdominalnu pretilost (64). Slično pokazuju i rezultati dobiveni u ovome radu jer s obzirom na visoku PPV (od 95.9%) nađene granične *cut off* vrijednosti za trigliceride od 1.7 mmol/L, ta granična vrijednost može služiti za točno prepoznavanje žena s MS, među hipertenzivnim ženama u dobi oko menopauze, s tim da, s obzirom na predominaciju broja lažno negativnih u odnosu na lažno pozitivne dijagnoze, jedan dio žena s MS ipak nema povišene trigliceride, tj. vrijednosti koje bi prelazile utvrđenu graničnu *cut off* vrijednost (Tablica 5.3.) (Slika 5.4.). Čini se da dobiveni rezultati ukazuju na zakonitost, već utvrđenu za muškarce, da se kombinacijom samo dva obilježja, a to su povećan obujam struka, iznad 90 cm za muškarce, i povišeni trigliceridi, iznad 2.0 mmol/L, mogu prepoznati osobe muškog spola koje imaju najveći rizik za razvoj koronarne bolesti i dijabetes tipa 2 (113). Naime, taj tzv. „hipertrigliceridemija-obujam struka“ indeks dobro odražava trijas aterogenih čimbenika, a to su hiperinzulinemija te povišeni aterogeni lipoproteini, apolipoprotein B i male guste čestice LDL-kolesterola. Slijedom ovih

dobivenih rezultata, buduća istraživanja trebalo bi usmjeriti na traženje takve zakonitosti kod menopauzalnih žena.

Dosadašnja istraživanja pružila su jasne dokaze o protektivnoj ulozi HDL-kolesterola u razvoju aterosklerotičnih KV bolesti koja podrazumijeva, ne samo ulogu HDL-kolesterola u reverznom transportu kolesterola iz makrofaga smještenih u intimi arterija u jetru, nego i druge zaštitne funkcije HDL-kolesterola, kao što su anti-oksidativna, anti-trombotička, protuupalna i protu-vazodilacijska (114). Zbog toga i smanjena koncentracija HDL-kolesterola u krvi izravno doprinosi ubrzanoj aterogenezi, a što su pokazale i brojne kliničke studije u kojima je nađena značajna negativna korelacija između koncentracije HDL-kolesterola u krvi i rizika nastanka koronarne bolesti srca (115). To obilježje je zbog toga i dodan bodovnom sustavu ESC/EAS, kao obavezan element procjene KV rizika (98).

Novija saznanja govore o tome da su metabolizam HDL-kolesterola i triglicerida usko povezani i to preko tzv. trigliceridima bogatih lipoproteina, produkata parcijalne degradacije VLDL-kolesterola, zbirno nazvanih ostatni lipoproteini (*remnants*) (116). Zbog toga se sniženi HDL-kolesterol i povišeni trigliceridi obično i nalaze skupa i to u sklopu aterogene dislipidemije vezane uz MS i dijabetes (116). No, ta povezanost nije linearna jer ovisi o ukupnom omjeru čestica u lipidnoj frakciji nazvanoj „*non-HDL-kolesterol*“ (ukupni kolesterol umanjen za HDL-kolesterol), a koja osim VLDL-kolesterola i ostatnih lipoproteina sadrži i LDL-kolesterol (116, 117). Naime, za razliku od triglicerida, koncentracija HDL-kolesterola ovisna je i o nekim drugim čimbenicima, osim onih usko povezanih s pretilosti, MS i dijabetesom, a to su npr. dob nastupa, kao i trajanje menopauze, stupanj tjelesne aktivnosti, način ishrane i neki lijekovi, kao što su beta-blokatori (87, 113).

Prikaz postojećeg znanja o odnosu triglicerida i HDL-kolesterola može pomoći u analizi dobivenih rezultata. Naime, za razliku od triglicerida, HDL-kolesterol nije pokazao značajnu razliku između hipertenzivnih žena s ili bez MS, s tim da su srednje vrijednosti toga obilježja bile približno podudarne, uz nešto veću varijabilnost vrijednosti nađenu kod žena s MS (Tablica 5.1.) (Slika 5.5.). Te dobivene srednje vrijednosti približno odgovaraju i kriterijskoj graničnoj vrijednosti za MS od 1.3 mmol/L, navedenoj u IDF definiciji metaboličkog sindroma (95). Usporedbom grafičkih prikaza analize razlika obilježja trigliceridi i HDL-kolesterol, vidljivo je da je komponenta „sniženi HDL-kolesterol“ zastupljena u manjem broju hipertenzivnih žena s MS nego komponenta „povišeni trigliceridi“, a da se istovremeno snižene vrijednosti HDL-kolesterola, u skladu s IDF definicijom MS, mogu naći i u dijelu žena s izoliranom hipertenzijom (iako su one gotovo sve normalne tjelesne mase) (Slike 5.4. i 5.5.). Ako se uzmu

u obzir dokazi o tome da je snižen HDL-kolesterol čimbenik koji direktno utječe na povećanje KV rizika, ti rezultati ujedno ukazuju na veliku heterogenost hipertenzivnih menopauzalnih žena s obzirom na KV rizik te naglašavaju potrebu za uvođenjem više individualiziranog pristupa u kliničkim istraživanjima o hipertenziji i MS.

### **6.2.3. Druga lipidna obilježja: ukupni kolesterol i LDL-kolesterol**

Ukupni kolesterol i LDL-kolesterol, iako poznati aterogeni lipidi, nisu komponente konvencionalnih definicija MS (64). Poznato je da je funkcija tih definicija prognostička, tj. da služe za procjenu rizika nastanka KV bolesti. To, dakle, ne znači da neka druga obilježja i njihove granične vrijednosti ne bi mogli biti sastavni dio rizičnog miljea definiranog kao MS. Novije spoznaje ukazuju na intenzivni intermedijarni metabolizam trigliceridima bogatih čestica, a to su VLDL lipoproteini, koji se sintetiziraju u jetri, te hilomikroni, nosači triglicerida iz crijeva koji se odvija u cirkulaciji pod utjecajem specifičnih enzima (116). Time nastaje čitav spektar novih čestica koje su veličinom manje sve manje, a povećava im se sadržaj kolesterola, što ih čini aterogenima. Tu posebno spadaju tzv. intermedijarne, IDL čestice, te „male guste“ (*small dense*) LDL čestice. Novije preporuke su stoga da se u procjeni KV rizika razmatraju sve aterogene čestice skupa, uključujući LDL, IDL i VLDL (113). To može biti osobito važno u stanjima u kojima osim poremećaja lipida (dislipidemije) vezanih uz MS, postoji i hiperkolesterolemija koju karakterizira povišeni ukupni kolesterol i LDL-kolesterol, kao što su hipertenzija i post-menopauza (40, 87).

Ta znanja objašnjavaju i dobivene rezultate koji su pokazali da hipertenzivne žene u dobi oko menopauze koje imaju i MS, imaju značajno više vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, u odnosu na žene s izoliranom hipertenzijom (Tablica 5.1.). Dobivene granične *cut off* vrijednosti od 6.0 i 3.1 mmol/L, za ukupni odnosno LDL-kolesterol, s obzirom na visoku PPV, mogu služiti za brzo prepoznavanje hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze koje bi mogle imati MS (Tablica 5.3.) (Slike 5.6. i 5.7.). Pri tome obilježje „ukupni kolesterol“, s obzirom na manji broj lažno negativnih dijagnoza, ima nešto bolju diskriminacijsku vrijednost od obilježja „LDL-kolesterol“.

#### 6.2.4. Antropometrijske mjere: ITM i obujam struka

Rezultati analize razlika pokazali su da žene s hipertenzijom i MS imaju značajno veće vrijednosti ITM i obujma struka nego žene s izoliranom hipertenzijom (Tablica 5.1.). Štoviše, nađene granične *cut off* vrijednosti tih mjera, s obzirom na povoljan odnos statističkih mjera PPV i NPV, što je posebno vidljivo za ITM, mogle bi se rabiti u rutinskoj praksi za relativno točno prepoznavanje žena s MS (Tablica 5.3.). Naime, kako je to zorno prikazano na slikama 5.1. i 5.2., većina žena s izoliranom hipertenzijom su normalne tjelesne mase, dok se MS može očekivati kod žena s prekomjernom tjelesnom masom (ITM >25), ako je njihov obujam struka veći od 85 cm (to je početna vrijednost raspona od 1SD,  $93.48 \pm 8.64$  ili  $84.84 - 102.12$  cm) (Tablica 5.1.), a vrlo vjerojatno, ako im je obujam struka 89 cm ili veći (Tablica 5.3.) (Slika 5.2.).

Prema dobivenim rezultatima, hipertenzivne žene menopauzalne dobi su posebno predisponirane za abdominalni tip pretilosti, što se može vidjeti iz podatka da čak i kod žena s izoliranom hipertenzijom obujam struka prelazi vrijednost od 80 cm (to je početna vrijednost raspona od 1SD,  $84.74 \pm 5.28$  ili  $79.46 - 90.02$ ), navedenu kao graničnu za MS prema IDF definiciji, upotrebjenoj u studiji (Tablica 5.1.) (Slika 5.2.). Ta predispozicija bi, prema postojećem znanju, mogla biti povezana s prisustvom hipertenzije, ali i s menopauzalnom dobi, na što ukazuje i podatak da su žene menopauzalne dobi posebno osjetljive na razvoj MS, više nego muškarci iste dobi (59, 63, 118). Dobiveni rezultati također pokazuju da granična *cut off* vrijednost ITM od 25.5 (koja znači prekomjernu tjelesnu masu) može služiti za dosta točno prepoznavanje hipertenzivnih žena koje imaju i MS, a što potvrđuje povoljan odnos mjera PPV i NPV (88.9% i 74.3%) te lažno negativnih i pozitivnih dijagnoza (Tablica 5.3.) (Slika 5.2.). Ti rezultati ukazuju na zaključak da samo abdominalna pretilost, bez povećane tjelesne mase, nije dovoljna da hipertenzivne žene zaista i dobiju MS. Ako se uzme u obzir podatak da tek sinergističko djelovanje povećane tjelesne mase i pretilosti s hipertenzijom, a ne samo povećana tjelesna masa i pretilost, značajno povećavaju CV rizik, kao i podatak da MS kod hipertenzivnih osoba značajno ubrzava razvoj ateroskleroze i oštećenja ciljnih organa, tada ti rezultati, iako indirektno, ukazuju na visok KV rizik koji sa sobom nosi skupina žena u dobi oko menopauze, koja uz hipertenziju ima i MS (119, 120).

### **6.3. Odnos između dobi nastupa menopauze, trajanja hipertenzije i dijabetesa te prisustva dijagnoze dijabetesa i metaboličkog sindroma, kod hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze**

Istraživački pristup primijenjen u ovome radu, koji se temelji na uporabi velikog broja lako dostupnih podataka te kombinaciji kompjuterskih metoda za obradu podataka, iako predstavlja presječno istraživanje, omogućio je puno važnih detalja o načinu djelovanja rizičnih čimbenika za razvoj MS u vrijeme menopauzalnog prijelaza, a što je posebno vidljivo na grafičkim prikazima tih rizičnih čimbenika (Slike 5.10. – 5.13.).

#### **6.3.1. Odnos između prisustva dijagnoze dijabetesa i trajanja dijabetesa i metaboličkog sindroma**

Na tim dijagramima se može vidjeti npr. da hipertenzivne žene bez dijabetesa imaju dosta ujednačenu proporciju onih s i bez MS, dok žene s dijabetesom u velikoj većini imaju i MS (Slika 5.12.). Nadalje, vidljivo je da ujednačena proporcija žena s ili bez MS postoji u skupini žena s novootkrivenim dijabetesom, tj. trajanja manje od godinu dana, dok s trajanjem dijabetesa duljim od jedne godine, sve žene stječu MS (Slika 5.13.). Drugim riječima, to znači da je kod hipertenzivnih menopauzalnih žena više onih s nego bez MS te da velik dio tih žena s MS pripada onima koje imaju dijabetes, s tim da bi vrijeme u kojemu dolazi do pojave dijabetesa također moglo biti ključno i za razvoj MS. Bi li to mogao biti istovremeni process, ili bi novonastali dijabetes mogao biti direktan predisponirajući čimbenik za razvoj MS, trebalo bi provjeriti u budućim prospektivnim studijama. U svakom slučaju, dobiveni rezultati odgovaraju podacima iz literature koji ukazuju na visoku učestalost MS kod žena s novootkrivenim dijabetesom, kao i podacima koji kažu da žene i muškarci rabe različite metaboličke puteve pri razvoju KV bolesti, s tim da su žene više sklone razvoju dijabetesa od muškaraca te više i rabe taj patogenski put, dok muškarci uobičajeno razvijaju KV bolesti preko MS (106,121).

### **6.3.2. Odnos između trajanja hipertenzije i metaboličkog sindroma**

Ovi rezultati ukazuju na to da bi i trajanje hipertenzije moglo bitno utjecati na nastanak MS, s tim da je potrebno 2-5 godina (granična *cut off* vrijednost je 2, uz dosta lažno negativnih rezultata) (Tablica 5.3.) da bi došlo do promjene, od predominacije izolirane hipertenzije, do predominacije hipertenzije povezane s MS (Slika 5.11.). Da dulje trajanje hipertenzije, kao čimbenik za razvoj MS, nije posljedica postupnog smanjenja stupnja tjelesne aktivnosti tijekom vremena govori Slika 5.14., nego da bi s duljim trajanjem hipertenzije povezano povećanje tjelesne mase, do kojega dolazi posebno u dobi neposredno pred menopauzu, od 44 godina i više, moglo biti čimbenik razvoja MS govori Slika 5.15. Naime, rana pojava pretilosti, tj. u dobi mlađoj od 35 godina (lijeva strana Slike 5.15.), može objasniti i ranu pojavu hipertenzije, odnosno dulje trajanje hipertenzije kod dijela menopauzalnih žena. S druge strane, dulje prethodno trajanje hipertenzije mogao bi biti onaj čimbenik koji je u dobi neposredno prije menopauze (44 godina i većoj) (desna strana Slike 5.15.) mogao utjecati na porast tjelesne mase, a time i na pojavu MS.

### **6.3.3. Odnos između dobi nastupa menopauze i metaboličkog sindroma**

Da bi i kronološka dob, kao i dob nastupa menopauze te trajanje post-menopauze, mogli biti povezani s pojavom MS kod žena, ili nekih od njegovih komponenti, govore podaci iz literature (122, 123). Prema rezultatima dobivenim u ovome radu, potrebno je vrijeme od nastupa menopauze od najmanje jedne godine, da bi došlo do promjene, od podjednake zastupljenosti žena s izoliranom hipertenzijom i hipertenzijom povezanom s MS, kakva postoji kod žena u dobi neposredno prije i nakon nastupa menopauze (stupci "ne" i "<1", Slika 5.10.), do predominacije žena s hipertenzijom i MS (stupac "1-3", Slika 5.10.). Srednja dob (medijan) nastupa menopauze, u ispitivanoj skupini žena, bila je 52.8 godina (Tablica 5.1.), dok su do dobi od 55 godina, kolika je i bila granica za probir žena u ovo istraživanje, gotovo sve žene doživjele menopauzu (što je vidljivo po visokoj PPV i malom broju lažno pozitivnih rezultata, Tablica 5.3.). S obzirom na podatak da kasna dob menopauzalnog prijelaza traje oko 3 godine prije nastupa menopauze, to znači da se odabirom dobi od 50-55 godina, kao kriterijem pozitivnog odabira ispitanica za istraživanje, upravo postigla visoka koncentracija žena koje se nalaze u svojoj kasnoj premenopauzalnoj ili ranoj post-menopauzalnoj dobi, što je i vrijeme najvećeg porasta učestalosti MS, a i prilično odgovara srednjoj dobi nastupa menopauze od 54

godine, utvrđenoj za žene u zemljama EU (88,122,123). Prema podacima iz literature, zbog toga što do porasta učestalosti MS dolazi već u doba kasnog menopauzalnog prijelaza, preventivne mjere kod žena potrebno je planirati već u to vrijeme (123).

#### **6.4. Druga obilježja povezana s metaboličkim sindromom kod hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze**

##### **6.4.1. Hematološka i biokemijska obilježja**

Naši rezultati sugeriraju dva nova biljega (biomarkera) za koje je potrebno u budućim istraživanjima utvrditi povezanost s MS, što bi moglo imati prediktivnu vrijednost barem u populaciji hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze. Jedan od tih mogućih biomarkera, predstavljen obilježjem postotak limfocita u DKS, pokazatelj je upale i aktivacije imunskog sustava i utvrđen je i u nekim prethodnim istraživanjima o MS (Tablica 5.1.) (124). Budući da smo u našem istraživanju za dijagnosticiranje MS rabili IDF definiciju MS koja uzima u obzir i dijabetičare s MS, taj poremećaj, kako to sugeriraju i rezultati drugih studija, mogao bi biti i pokazatelj povećanog stupnja patofizioloških poremećaja, koji sa sobom nose ko-egzistencija dijabetesa i MS, što znači i pokazatelj povećanog stupnja KV rizika (125, 126). S obzirom na dobre statističke mjere izračunate granične (cut-off) vrijednosti toga obilježja, kao što su visoka specifičnost i PPV, postotak limfocita u DKS veći od 25% može služiti kao prilično točan pokazatelj onih žena s hipertenzijom koje imaju i MS (Tablica 5.3.) (Slika 5.8.).

Od ranije je poznato da povećan broj leukocita u perifernoj krvnoj slici, kao pokazatelj upale, u pacijenata s dijabetesom i MS, može biti prediktor budućeg nastupa ishemijske bolesti srca (127). U tome smislu bi trebalo usmjeriti i buduća istraživanja o mogućoj prediktivnoj vrijednosti ovoga obilježja. S obzirom na visoku specifičnost (ali nisku osjetljivost) ovoga obilježja, moguće je da bi omjer toga i nekog drugog hematološkog obilježja (koji ima bolju osjetljivost), a kako su pokazali rezultati drugih istraživanja pa i našeg prethodnog istraživanja, mogao biti dobar instrument za dodatnu klasifikaciju KV rizika u toj populaciji žena (93, 128).

Za razliku od toga hematološkog obilježja, CRP, klasični pokazatelj upale i prihvaćeni prediktor povećanog KV rizika, iako je pokazao značajno veće prosječne vrijednosti kod žena s hipertenzijom i MS, nego kod žena koje imaju samo hipertenziju, ne bi mogao služiti, u ovoj specifičnoj populaciji, kao pokazatelj MS (na što ukazuje nedovoljna osjetljivost i specifičnost statističkih mjera za nađenu graničnu vrijednost toga obilježja) (Tablica 5.3.) (129).



Drugi potencijalni pokazatelj MS, ili povećanog KV rizika kod osoba s MS, posebno žena s hipertenzijom, prema našim rezultatima, mogao bi biti hematokrit i to iznad vrijednosti od 41% (Tablice 5.1. i 5.3.) (Slika 5.9.). Hematokrit je inače standardni laboratorijski nalaz, pokazatelj povećanog viskoziteta krvi, a prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, povećani viskozitet krvi je jedan od patofizioloških mehanizama koji se nalazi u podlozi razvoja komponenti MS (130). U prilog postojanju toga poremećaja, kod žena s MS u našem uzorku ispitanika, govori i nađena značajna razlika u vrijednostima obilježja koji ukazuje na povećani broj eritrocita u perifernoj krvi, iako to obilježje nije pogodno kao pokazatelj MS (Tablice 5.1. i 5.3.) (130). Na taj način, ovi rezultati, koji ističu navedene hematološke laboratorijske nalaze, ukazuju i na neke aspekte patofizioloških poremećaja povezanih s MS, kao što su upala i poremećaj reoloških svojstava krvi.

Od značaja je spomenuti da laboratorijske nalaze koji ukazuju na jetreno oštećenje, kao što su jetrene transaminaze i gama-glutamyl-transferaza (GGT), nismo uzeli u analizu jer za ta laboratorijska obilježja nismo imali kompletirane podatke, odnosno, takvi podaci nisu bili sustavno rađeni i bilježeni u EZZ. Iako je za jetrene poremećaje utvrđeno da se mogu smatrati sastavnim dijelom MS, a informacija o tome bi mogla unaprijediti dijagnostičke mogućnosti vezane za MS, ipak nije potrebno inzistirati na sustavnom upućivanju pacijenata na izradu toga obilježja jer, kao što naši rezultati pokazuju, za potrebe brze dijagnostike u ambulanti OM, moguće je saznati dovoljno o specifičnostima žena s MS i ako to obilježje nije prisutno u bazi podataka (131).

Značajna razlika, među ženama s i bez MS, nađena je za obilježje serumski kreatinin, ali ne i za obilježje GFR koji je međutim bolji pokazatelj blago narušene funkcije bubrega od prvoga obilježja, a ni jedan od tih obilježja nije se pokazao pogodnim kao pokazatelj MS (Tablice 5.1. i 5.3.). Prema postojećem znanju, MS u komorbiditetu s hipertenzijom dovodi do bržeg oštećenja ciljnih organa, kao što su bubrezi ili lijeva srčana klijetka, nego hipertenzija kada se nalazi kao izolirani poremećaj (132).

#### **6.4.2. Komorbiditet**

Rezimirajući sve navedeno do sada, postoje brojne razlike među ženama koje imaju samo hipertenziju i ženama koje uz hipertenziju imaju i MS, a te razlike se odnose, kako na klasične komponente MS, tako i na razlike u komorbiditetu, stupnju multimorbiditeta te hematološke

poremećaje. Naime, naši rezultati su pokazali da su poremećaji koji karakteriziraju žene s izoliranom hipertenzijom samo povećane prosječne vrijednosti obujma struka (usporedbom prema IDF definiciji MS) i (granično) smanjene vrijednosti HDL-kolesterola (u usporedbi s normalnim vrijednostima), dok su se prosječne vrijednosti svih ostalih obilježja koji predstavljaju komponente MS nalazile u granicama normalnih vrijednosti (Tablica 5.1). Za razliku od njih, žene koje uz hipertenziju imaju i MS, pokazale su sklonost puno većoj akumulaciji čimbenika KV rizika, na što ukazuju povećane prosječne vrijednosti obilježja: glukoza u krvi natašte, trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, obujam struka i ITM (Tablica 5.1.). Osim tih klasičnih komponenti MS, nađene su i značajno veće vrijednosti, u odnosu na žene s izoliranom hipertenzijom, sljedećih obilježja: CRP, serumski kreatinin, postotak limfocita u DKS, broj eritrocita i hematokrit (Tablica 5.1.). Osim toga, pokazalo se da žene koje uz hipertenziju imaju i MS, imaju i ukupno veći broj kroničnih bolesti te uzimaju veći broj lijekova, nego žene s izoliranom hipertenzijom (Tablica 5.1.). Od dijagnoza kroničnih bolesti, značajno češće su bile zastupljene one koje ukazuju na prisustvo kronične miokardiopatije i koronarne bolesti srca, depresije, kognitivnih poremećaja/demencija te na poremećaje spavanja (Tablica 5.2.). Sve te bolesti već su utvrđene u dosadašnjim istraživanjima kao povezane s MS, ali nikada ranije nije napravljena takva sveobuhvatna analiza komorbiditeta veznog uz MS (78-80, 133, 134). Takva akumulacija kroničnih bolesti i poremećaja mogla bi odražavati i povezanost MS s dijabetesom, a koja postoji kod žena s MS u našem uzorku ispitanica, čime bi se mogla objasniti i nađena značajna razlika u KVB bolestima, kroničnoj srčanoj miokardiopatiji i koronarnoj bolesti srca, a zbog poznate povezanosti dijabetesa s nastankom KVB, makar da se u ovoj dobi, oko menopauze, još ne očekuje veća učestalost tih poremećaja (135). U tome smislu, ako se uzme u obzir prisutnost hipertenzije i MS, kao samostalnog poremećaja i kao poremećaja povezanog s dijabetesom, moglo bi se reći da ovi rezultati pokazuju ukupni komorbiditet kod žena s visokim KV rizikom.

Značajna razlika nađena je i za dijagnozu kognitivnih poremećaja/demencija, iako za postavljanje tih dijagnoza ne postoje čvrsti dijagnostički kriteriji (136). Zbog toga ovi rezultati također ukazuju i na potrebu da se u svrhu korištenja podataka iz EZZ za istraživanje, sistematski vrši skrining te populacije žena na kognitivne poremećaje, primjenom nekih od postojećih skrining testova. Još jedan intrigantni rezultat, koji upućuje na put kojim bi se trebala usmjeriti buduća istraživanja, nađena je značajna razlika u učestalosti dijagnoze koja ukazuje na upalne bolesti crijeva, inače stanja poznatog po povećanom stupnju upale, zbog toga što

postojeća znanstvena literatura još nije dala definitivne odgovore o povezanosti tih bolesti s MS (137).

Budući da klasične statističke metode teško mogu odgovoriti na pitanje koji specifični klinički fenotipovi odgovaraju ženama s visokim KV rizikom, a čije bi brzo prepoznavanje značajno olakšalo planiranje preventivnih mjera, podatke iz EZZ analizirali smo i pomoću metoda traženja pravila u podacima (vidi poglavlje 5.4).

### **6.4.3. Lijekovi**

Za neke od lijekova, kao što su statini, metformin i beta-blokatori (za analgetike i nesteroidne protuupalne lijekove samo s granično utvrđenom značajnom razlikom), nađeno je da ih češće primjenjuju hipertenzivne žene s MS nego hipertenzivne žene bez MS (Tablica 5.2.). Zbog toga, na neki način, informacija o uzimanju tih lijekova može biti i znak prepoznavanja hipertenzivnih žena u dobi oko menopauze koje imaju MS. Naime, prema pravilima za propisivanje lijekova, metformin je indiciran kao prvi lijek kod novootkrivenog dijabetesa te tako može i označavati osobe s nedavno postavljenom dijagnozom dijabetesa (138). Taj rezultat, skupa s rezultatima koji ukazuju na visoku podudarnost dijagnoze MS i novootkrivenog dijabetesa, mogao bi biti i smjernica za buduća istraživanja koja bi imala za cilj bolje rasvijetliti ulogu komponenti MS i hipertenzije u razvoju dijabetesa, a za čiji razvoj sklonost pokazuju žene u dobi oko menopauze (Slika 5.13.).

Hipolipemički lijekovi statini se u populaciji osoba s niskom prevalencijom KVB propisuju ili pacijentima s dijabetesom ili onima s visokim serumskim kolesterolom, pa podatak o njihovom uzimanju ujedno može biti i znak prepoznavanja žena s hipertenzijom koje imaju još dodatno i dijabetes ili povišeni serumski kolesterol (98). Taj rezultat, skupa s rezultatima metoda traženja razlika u obilježjima i graničnih vrijednosti značajnih obilježja, može ukazivati i na to da su povišeni serumski kolesterol i LDL-kolesterol važne značajke menopauzalnih žena s MS (Tablice 5.1. i 5.3.). Na taj način, ti rezultati idu u prilog poznatoj činjenici koja govori da je hiperkolesterolemija specifični lipidni poremećaj čija se učestalost kod žena počinje naglo povećavati u razdoblju menopauzalne tranzicije (87). U prilog zaključku o važnosti povišenog serumskog kolesterola i LDL-kolesterola, kao znakovima prepoznavanja žena s MS, govore i rezultati nalaženja pravila u podacima (vidi odgovarajuće poglavlje). Naši rezultati dodaju novu vrijednost tome znanju, ukazujući na to da je hiperkolesterolemija učestalija kod žena s

hipertenzijom i MS nego kod žena s izoliranom hipertenzijom, a što je u skladu i sa shvaćanjima da na hipertenziju ne bi trebalo gledati kao na jedinstvenu bolest nego kao na skupinu entiteta (109).

Prema pravilima propisivanja lijekova, podatak o uzimanju beta-blokatora mogao bi označavati onaj dio žena s hipertenzijom koje imaju razvijene KVB bolesti ili samo subkliničko oštećenje lijeve srčane klijetke (139). Prema našim rezultatima, a što je i u skladu s postojećim dokazima, to je češće situacija kod žena koje osim hipertenzije imaju i MS, nego kod žena s izoliranom hipertenzijom (132).

#### **6.4.4. Socio-demografski čimbenici**

Od obilježja pokazatelja socio-ekonomskog statusa i štetnih oblika ponašanja, kao što su pušenje, slaba tjelesna aktivnost i pijenje alkohola, granično značajna razlika za hipertenzivne žene s MS, u odnosu na hipertenzivne žene bez MS, utvrđena je samo za pijenje alkohola (Tablica 5.2.). To je poznat način kako žene smanjuju intrapsihičku napetost pa se taj rezultat može shvatiti i kao loš mehanizam odgovora na stres, a što dalje ukazuje na smjer kojim treba provoditi preventivne akcije (140).

#### **6.4.5. Anamnestički podaci**

Naši rezultati potvrđuju važnost uzimanja obiteljske anamneze o KV bolestima za koju se može očekivati da je češća kod žena s hipertenzijom koje imaju i MS nego kod žena s izoliranom hipertenzijom (Tablica 5.2., granična p vrijednost). Taj rezultat upućuje na smjer kojim bi se trebala provoditi buduća istraživanja, a to je o mogućoj prediktivnoj vrijednosti toga anamnestičkog podatka za razvoj MS kod žena u dobi oko menopauze. Naši rezultati ne potvrđuju vrijednost podataka o reproduktivnoj povijesti žena, tj. o broju poroda i pobačaja, iako postoje podaci o poveznosti tih podataka s nastankom MS (82). To znači da bi intervju o toj vrsti podataka trebalo drugačije koncipirati ili da bi komunikaciju sa ženama ispitanicama o podacima koji ulaze u područje intimne sfere njihova života, trebalo dodatno uvježbavati.

## 6.5. Pravila u podacima

Pravila u podacima dopunjuju prethodne rezultate te nam pomažu da razumijemo odnose između pojedinih selekcioniranih obilježja te nam daju uvid u moguće kliničke fenotipove žena s hipertenzijom koje osim toga imaju i MS.

Budući da nam je izbor definicije MS omogućio dijagnosticiranje i onih žena s MS koje imaju i dijabetes, znanje o fenotipovima nam u praksi može poslužiti za brzo prepoznavanje žena koje imaju visok KV rizik, a koje se, prema postojećim bodovnim sustavima za procjenu KV rizika, teško mogu identificirati (98).

Pravila dobivena DT metodom ukazuju na osnovno pravilo pomoću kojega se, vrlo precizno, mogu prepoznati žene s hipertenzijom koje imaju i MS, a to su povišeni trigliceridi, iznad granične vrijednosti od 1.7 mmol/L (Tablica 5.4.). Ako taj podatak nije dostupan, ili za žene koje nemaju povišene trigliceride (pravilo br. 3, Tablica 5.4.), iduće važno pravilo za prepoznavanje MS je podatak o uzimanju statina (Tablica 5.5.). Isticanje primjene statina, u našim rezultatima, ukazuje na važnost striktnog poštivanja pravila propisivanja lijekova (Tablice 5.2. i 5.5.). U ICT sustavu PZZ u RH to se osigurava dostupnošću pravila propisivanja automatskim putem te sustavom održavanja praćenja kroničnih bolesti kao što je dijabetes i sustavom koji potpomaže redovito pozivanje pacijenata na obavljanje sistematskih zdravstvenih pregleda (141). S druge strane, rezultati o primjeni statina mogu značiti i to da je potrebno uzeti u obzir ulogu lijekova u patofiziološkim procesima koji ubrzavaju nastanak MS i dijabetes, što je za statine i utvrđeno, kao štetna nuspojava tih lijekova (142). U tom slučaju, striktno pridržavanje pravila za propisivanje statina, a što omogućuje kompjuterska podrška, može biti i štetno.

Ako hipertenzivne žene nemaju povišene trigliceride i ne uzimaju statine, kao pravilo za njihovo prepoznavanje, može se uzeti dijagnoza dijabetesa (pravilo br. 1, Tablica 5.4.) i (pravila br. 2 i 6, Tablica 5.5.). Za hipertenzivne žene koje nemaju povišene trigliceride, može se svejedno smatrati da imaju MS ako im je smanjena bubrežna funkcija (pravila br. 5 i 6, Tablica 5.4.). Smanjena bubrežna funkcija mogla bi biti i pokazatelj većeg stupnja oštećenja ciljnih organa kod tih žena, a kao rezultat sinergističkog djelovanja hipertenzije i MS (132).

Drugi važan mehanizam nastanka MS i dijabetesa, a koji sugeriraju rezultati dobiveni DT metodom, što bi moglo biti i od velikog praktičnog značaja za planiranje preventivnih mjera, prisustvo je anksioznosti/depresije u komorbiditetu s hipertenzijom duljeg trajanja (više od 5

odnosno 10 godina) (pravilo br.4, Tablica 5.5.). Taj rezultat je u skladu s postojećim znanjem o utjecaju socijalnog stresa i nižeg socio-ekonomskog statusa na razvoj MS i dijabetesa (143).

Pravila dobivena metodom GR algoritama potvrđuju pravila dobivena DT metodom jer ističu važnost, za prepoznavanje hipertenzivnih žena s MS, obilježja koji ukazuju na povišeni ukupni i LDL-kolesterol, primjenu statina, novootkriveni dijabetes ili rane faze dijabetesa te hipertenziju duljeg trajanja, pretežno više od 10 godina (Tablica 5.6.). Dodatna vijednost ovih pravila je u tome što su ta obilježja stavljeni u kontekst s drugim obilježjima čime se povećao broj konkretnih kliničkih fenotipova koje je moguće sresti u praktičnom radu s pacijentima. Tako na primjer pravilo broj 3 ističe povezanost povišenog ukupnog i LDL-kolesterola s anksiozno-depresivnim poremećajem, dok pravilo broj 6 ističe komorbiditet koji čine povišeni ukupni kolesterol, osteo-artritis i smanjena bubrežna funkcija. I skupina pravila koja sadrže obilježje o duljem trajanju hipertenzije kao svoj obavezan dio, ukazuju na veću šarolikost fenotipskih obilježja nego što je to vidljivo pomoću DT pravila, tako da uz anksiozno-depresivno stanje, ta pravila naglašavaju još i češću prisutnost osteo-artritisa, uzimanje lijekova kao što su analgetici, ace-inhibitori i beta-blokatori, kao i veći ukupni broj kroničnih bolesti (>4.5), ukazujući na važnost multimorbiditeta. Pravila dobivena GR metodom ukazuju i na lošu regulaciju hipertenzije kod hipertenzivnih žena s MS, što je poznato i iz literature (144). Zanimljiva su npr. pravila koja povezuju novootkriveni dijabetes s bolestima gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (pravilo br. 57) ili s bolestima štitne žlijezde (pravilo br. 58) (Tablica 5.6.). Česta pojava obilježja koji ukazuje na primjenu analgetika, u tim pravilima, može značiti da je to obilježje komplementarno dijagnozi osteo-artritisa ili dijagnozi anksiozno-depresivnih stanja (čiji česti simptom je kronična bol), ali to može ukazivati i na direktnu ulogu analgetika u mehanizmima razvoja MS (145).

Točnost i praktična primjenjivost ovih pravila ovisi o točnosti dijagnostike u PZZ te upućuje i na način kako poboljšati tu dijagnostiku, kao i zdravstvenu skrb za pacijente, a što se onda može povoljno odraziti i na smanjenje metaboličkih poremećaja, npr. putem sustavnog otkrivanja poremećaja štitne žlijezde ili otkrivanjem i liječenjem poremećaja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Također, ovaj istraživački pristup, putem generiranja novih pravila (znanja) iz postojećih rutinskih podataka, može dati vrijedne smjernice za buduća istraživanja.

## Kratki pregled glavnih rezultata

Naši rezultati potvrdili su mnogo od već postojećeg znanja o konceptu MS, ali također su omogućili i neka nova znanja te uputili na smjerove kojima bi trebalo vršiti buduća istraživanja. Na taj način, rezultati ovoga istraživanja, koje bi se moglo smatrati i metodološkom pilot-studijom, potvrđuju vrijednost novoga istraživačkog pristupa primijenjenog u ovome radu koji se temelji na upotrebi velikog broja rutinskih podataka iz eZZ PZZ te kombinaciji statističkih i kompjuterskih metoda za obradu podataka.

Naši rezultati su pokazali, a u skladu s novijim shvaćanjima o MS kao o puno heterogenijem konceptu nego što se to mislilo ranije, da usko definirana populacijska skupina koju čine žene u dobi oko menopauze ima neke specifične značajke MS koje se ponešto razlikuju od konvencionalne definicije MS upotrebljene u istraživanju. Tako se npr. dobivena granična *cut off* vrijednost obujma struka, koja najbolje definira hipertenzivne žene s MS, nalazi dosta iznad granične vrijednosti navedene u konvencionalnoj definiciji MS. Nadalje, neki metabolička obilježja, koji inače nisu dio konvencionalnih definicija MS, kao što su ITM i ukupni kolesterol, pokazali su se dobrim pokazateljima MS u ovoj populacijskoj skupini, dok se npr. HDL-kolesterol, iako dio konvencionalnih definicija MS, nije pokazao dovoljno diskriminirajućim za MS.

Neka su se obilježja, inače lako dostupna u radu liječnika OM, pokazali kao potencijalni, dosta točni samostalni pokazatelji MS, barem za ovu populacijsku skupinu, a to su: ITM veći od 25, trigliceridi viši od 1.7 mmol/L, ukupni kolesterol viši od 6.0 mmol/L (manje točan pokazatelj je LDL-kolesterol viši od 3.1 mmol/L) te uzimanje lijekova statina. Mogućnost brzog prepoznavanje pacijenata s nekim bitnim zdravstvenim rizikom pomoću samo jednog jednostavnog obilježja, može biti korisno osobito u obiteljskoj medicini u kojoj specifičnost rada upravo čine kratke konzultacije i korištenje kratkih pravila.

Iz naših rezultata su proizašli neki novi i zanimljivi zaključci koje bi trebalo provjeriti u budućim longitudinalnim istraživanjima, a koji bi mogli biti od velikog praktičnog značaja za planiranje prevencije KV bolesti kod žena. To je zaključak o mogućoj sklonosti žena menopauzalne dobi za istovremeni razvoj dijabetesa i MS, kao i zaključak o tome da bi dugotrajna hipertenzija, trajanja obično duljeg od 10 godina, mogla predstavljati važan predisponirajući čimbenik za razvoj MS kod žena menopauzalne dobi, posebno ako je praćena anksiozno-depresivnim poremećajima. Također je i sveobuhvatna analiza komorbiditetnih stanja, a koja je primijenjenim istraživačkim pristupom bila moguća, pokazala da uz srčane

bolesti, što je poznato od ranije, najčešći komorbiditet s MS čine stanja iz kruga mentalnih poremećaja, uključujući anksiozno-depresivna stanja, kognitivne poremećaje i poremećaje spavanja. Također su se od značaja pokazale i bolesti poznate po većem stupnju upale u svojoj patogenezi, kao što su upalne bolesti crijeva i osteo-artritis. Od anamnestičkih i socio-demografskih čimbenika, istaknuta je važnost pozitivne obiteljske anamneze na KV bolesti te pijenje alkohola.

Od brojnih laboratorijskih obilježja, dostupnih za analizu, rezultati su pokazali da potencijalni značaj, kao pokazatelja MS kod žena, imaju slijedeća obilježja: povećan postotak limfocita u DKS, preko 25%, te povećani hematokrit, viši od 41%.

Zbog načina probira žena u ovo istraživanje, koje su sve bile hipertenzivne i određene dobi, koje odgovara periodu intenzivne menopauzalne tranzicije, te zbog odabira definicije MS koja podrazumijeva i osobe s dijabetesom, žene u ovom uzorku imale su brojne akumulirane čimbenike KV. Zbog toga rezultati ovoga rada imaju još veći značaj jer mogu služiti u svrhu uspješnijeg prepoznavanja žena s visokim KV rizikom, a čije je prepoznavanje, pomoću dostupnih sustava za procjenu KV rizika, inače slabo uspješno (98).

Ovo istraživanje ukazalo je i na potencijalne poteškoće i izazove na koje možemo naići pri budućoj primjeni ovakvog istraživačkog pristupa, korištenjem rutinskih zdravstvenih podataka. To se odnosi na potrebu za sustavnim bilježenjem nekih zdravstvenih podataka, za uvođenjem standarda za dijagnosticiranje određenih zdravstvenih stanja i poremećaja, kao i na potrebu za ujednačavanjem kriterija za preskripciju lijekova. Poseban izazov bit će educirati buduće naraštaje obiteljskih doktora da mogu integrirati rezultate dobivene primjenom kombinacije metoda za obradu podataka i povezati te rezultate s postojećim znanjem.



## 7. GLAVNI ZAKLJUČCI

- 1) U usko definiranoj populacijskoj skupini koju čine hipertenzivne žene menopauzalne dobi, metabolički sindrom poprima malo drugačije značajke od onih u konvencionalnoj definiciji, vezano i za sastav komponenti metaboličkog sindroma i za njihove granične vrijednosti, zbog čega se nameće zaključak o potrebi da definicija toga sindroma varira kako bi najbolje odgovarala specifičnim značajkama pojedinih manjih populacijskih skupina. Poznavati specifične značajke metaboličkog sindroma kod dobro definirane, manje populacijske skupine, u lokalnoj sredini, posebno je važno za rad obiteljskih doktora koji pružaju zdravstvenu skrb konkretnoj skupini pacijenata.
- 2) Žene menopauzalne dobi koje imaju izoliranu hipertenziju, bez metaboličkog sindroma, one su koje imaju i normalnu tjelesnu masu ( $ITM < 25$ ), dok metabolički sindrom nastaje tek u slučaju kombinacije hipertenzije i prekomjerne tjelesne mase ( $ITM > 25$ ).
- 3) Hipertenzivne žene menopauzalne dobi su sklone razvoju pretilosti abdominalnog tipa, no metabolički sindrom nastaje ako im je uz to povećana i tjelesna masa ( $ITM > 25$ ).
- 4) Samo podatak o ITM (s vrijednostima  $> 25$ ) dovoljan je za prilično točno prepoznavanje hipertenzivnih žena menopauzalne dobi koje imaju metabolički sindrom (PPV 88.9% i NPV 74.3%).
- 5) Hipertenzivne žene menopauzalne dobi imaju metabolički sindrom ako su im povišeni trigliceridi ( $> 1.7$  mmol/L) ili ako im je povišen ukupni kolesterol ( $> 6.0$  mmol/L) odnosno LDL-kolesterol ( $> 3.0$  mmol/L).
- 6) Za prepoznavanje hipertenzivnih menopauzalnih žena koje imaju metabolički sindrom, može služiti i podatak o uzimanju nekih lijekova, što se posebno odnosi na hipolipemičke lijekove statine, što međutim može ovisiti o poštivanju pravila za propisivanje toga lijeka.

- 7) Dob žena 50-55 godina odgovara kasnoj pre-menopauzi i ranoj post-menopauzi, što je prema dosadašnjim spoznajama i vrijeme najvećeg porasta učestalosti metaboličkog sindroma kod žena, tako da se taj dobni period, kao i dijagnoza hipertenzije, mogu koristiti kao jednostavna i lako dostupna obilježja za brzi probir žena s povećanim KV rizikom, što inače predstavlja dijagnostički problem, jer su žene te dobi s hipertenzijom posebno sklone razvoju metaboličkog sindroma i dijabetesa.
- 8) Iako hipertenzivne žene menopauzalne dobi imaju brojne akumulirane KV čimbenike rizika, kao što su prekomjerna tjelesna masa, pretilost abdominalnog tipa, metabolički sindrom, dijabetes, povišeni kolesterol i trigliceridi, one ipak imaju i neke zaštitne čimbenike, kao što su održane normalne vrijednosti HDL-kolesterola i sačuvana bubrežna funkcija, iz čega proizlazi da procjeni KV rizika tih žena ipak treba pristupiti individualno. Npr. ako se kod hipertenzivnih žena menopauzalne dobi, koje uz to imaju i prekomjernu tjelesnu masu (ITM>25), nađe smanjena bubrežna funkcija, to je znak metaboličkog sindroma, makar im trigliceridi i nisu povišeni.
- 9) Hipertenzivne žene menopauzalne dobi sklone su razvoju dijabetesa, pri čemu je dijabetes praćen i razvojem metaboličkog sindroma. Kod žena menopauzalne dobi s novootkrivenim dijabetesom zbog toga bi trebalo staviti poseban naglasak na liječenje KV čimbenika rizika te na prevenciju KV bolesti.
- 10) Dugo prethodno trajanje hipertenzije, najčešće dulje od 10 godina, moglo bi biti značajan predisponirajući čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma kod žena u dobi oko menopauze, posebno ako su tada prisutni i anksiozno-depresivni poremećaji, a što bi moglo biti povezano s razvojem negativnih obrazaca zdravstvenih ponašanja kao odraz loših mehanizama odgovora na stres, što je vidljivo iz rezultata ovoga rada koji ukazuju na sklonost hipertenzivnih žena s metaboličkim sindromom za konzumacijom alkohola. Ti rezultati jasno upućuju na način primjene preventivnih mjera.

- 11) Istraživanje metaboličkog sindroma temeljeno na primjeni velikog broja rutinskih podataka uzetih iz elektroničkih zdravstvenih zapisa primarne zdravstvene zaštite i opće/obiteljske medicine, što podrazumijeva i dostupnost velikog broja laboratorijskih obilježja, omogućuje donošenje brojnih vrijednih zaključaka o tome medicinskom problemu, uključujući i generiranje novih znanja, čime se utire put budućim istraživanjima. Takav istraživački pristup može međutim biti i restriktivan zbog nemogućnosti korištenja nekih biokemijskih i drugih podataka koji nisu dio standardnih pretraga u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i općoj/obiteljskoj medicini. Od velikog broja laboratorijskih podataka koji su bili dostupni za istraživanje, kao potencijalni novi pokazatelji metaboličkog sindroma pokazala su obilježja povećan postotak limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici (>25%) i povećani hematokrit (>41%).
  
- 12) Istraživački pristup temeljen na analizi velikog broja lako dostupnih rutinskih podataka omogućuje sveobuhvatnu analizu komorbiditeta. Rezultati o komorbiditetu kod hipertenzivnih žena menopauzalne dobi pokazali su da žene s metaboličkim sindromom općenito imaju veći stupanj multimorbiditeta, koji se najčešće mjeri brojem od više od 4.5 kroničnih bolesti, nego žene s izoliranom hipertenzijom. Od kroničnih bolesti, razlike postoje u zastupljenosti srčanih bolesti (koronarna bolest i kronično srčano popuštanje) te stanja iz kruga mentalnih poremećaja, kao što su anksiozno-depresivna stanja, kognitivni poremećaji i poremećaji spavanja. Ovaj zadnji rezultat upućuje na potrebu za sustavnijim pristupom dijagnosticiranju stanja iz kruga mentalnih poremećaja u općoj/obiteljskoj medicini i primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a koja je inače nedostatna, najviše zbog toga što za ta stanja nema čvrstih dijagnostičkih kriterija. Dobiveni rezultati također upućuju na povezanost metaboličkog sindroma s bolestima kao što su upalne bolesti crijeva i osteo-artritis, poznatih po tome što u njihovoj patogenezi značajnu ulogu ima upala.

## 8. SAŽETAK

**Uvod.** Elektronički zdravstveni zapis (eZZ) uveden je u opću/obiteljsku medicinu (OM) i primarnu zdravstvenu zaštitu (PZZ) u većini europskih zemalja pa tako i u Hrvatsku. Međutim, samo u malom broju zemalja, podaci iz eZZ su integrirani i agregirani na taj način da omogućuju epidemiološka istraživanja. No, i u zemljama u kojima eZZ nisu posebno pripremljeni za istraživanje, u koje spada i Hrvatska, moguće je vršiti korisna i zanimljiva istraživanja ako se odaberu pogodni medicinski problemi za koje postoje sustavno bilježeni podaci u eZZ. Zbog toga je u tu svrhu najbolje koristiti samo strukturirane podatke, kao što su dijagnoze bolesti, propisani lijekovi, demografski podaci i rutinski laboratorijski nalazi. Spektar podataka moguće je dopuniti i intervjuom s pacijentima, što je jednostavna i jeftina metoda za prikupljanje podataka. Za takav istraživački pristup potrebno je primijeniti pažljivo odabranu kombinaciju statističkih i kompjuterskih metoda za obradu podataka. Primjenom grafičkih metoda, rezultati obrade podataka mogu postati lakše razumljivi liječnicima OM te im olakšati donošenje zaključaka o svojim pacijentima.

**Cilj studije.** Ispitati mogućnost primjene i ograničenja gore navedenog istraživačkog pristupa za istraživanje čestih medicinskih problema od značaja za unapređenje rada u OM. Kao primjer u ovom istraživanju uzet je problem metaboličkog sindroma (MS) kod hipertenzivnih menopauzalnih žena. Pokazati da MS u specifičnoj i usko definiranoj populacijskoj skupini, kao što su hipertenzivne žene menopauzalne dobi, ima određene specifičnosti koje se donekle razlikuju od konvencionalnih definicija, koje su dobivene u općoj populaciji i na velikim uzorcima ispitanika. Ispitati razlike u komorbiditetu i socio-demografskim značajkama među hipertenzivnim ženama s i bez MS. Izlučiti jednostavna pravila kojima bi se u OM unaprijedilo prepoznavanje žena s MS i s visokim kardiovaskularnim (KV) rizikom što bi u krajnjoj liniji moglo pospješiti planiranje preventivnih mjera za KV bolesti kod žena.

**Materijali i metode.** Istraživanje je provedeno tijekom 2015. i 2016. godine u šest ordinacija OM koje rade u okviru Doma zdravlja Županja u jugoistočnoj Hrvatskoj. U istraživanje su ušle sve žene dobi 50-55 godina s dijagnozom hipertenzije koje su dale svoj pisani pristanak. Veličina konačnog uzorka je iznosila 200 ispitanica. Za identifikaciju žena koje imaju MS uzeta

je definicija Međunarodne federacije za dijabetes (IDF). Prikupljeno je ukupno 62 obilježja, 51 obilježje iz eZZ i 11 obilježja iz intervjua s ispitanicama. Dijagnoze bolesti su kodirane na standardni način, pomoću Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih stanja, 10. revizija (ICD-10). Jedino su poremećaji spavanja identificirani pomoću standardnog upitnika, Pittsburg Sleep Quality Index. Za analizu razlika u podacima između dvije podskupine žena, korišteni su Welchov t-test za dva nezavisna uzorka (za analizu numeričkih podataka) i Pearsonov hi-kvadrat test (za analizu kategoričkih podataka). Za računanje optimalnih graničnih vrijednosti značajnih numeričkih podataka korišten je Youden indeks. Neki zanimljivi rezultati su predstavljeni i grafički, putem stupčastih i box-plot dijagrama. Korištene su i metode traženja pravila u podacima i to Stabla odlučivanja (*Decision Trees*) i GRI algoritam.

**Rezultati.** Za ispitivanu skupinu žena nađena su neka odstupanja u značajkama MS u odnosu na konvencionalnu definiciju, upotrebljenu u istraživanju, kao što su: veća optimalna granična vrijednost mjere „obujam struka“ (89 cm nasuprot 80 cm) te obilježje „ukupni kolesterol“ koji se pokazao boljim pokazateljem MS nego standardno obilježje „HDL-kolesterol“. Također se i obilježje „indeks tjelesne mase“ (ITM), koji inače nije dio konvencionalnih definicija MS, pokazao prilično točnim pokazateljem MS. MS kod tih žena može se očekivati ako je ITM veći od 25.5 te ako im je obujam struka 85 cm ili veći, s tim da je dijagnoza MS gotovo sigurna kod obujma struka od 89 cm ili većem. Najtočnija jednostavna pravila, temeljena na samo jednom podatku, za prepoznavanje žena s MS su: ITM veći od 25.5, trigliceridi viši od 1.7 mmol/L, ukupni kolesterol viši od 6.0 mmol/L te primjena lijekova statina. Manji dio žena s MS se može prepoznati i ako je prisutna dijagnoza dijabetesa, smanjena bubrežna funkcija te kod hematokrita većeg od 41% i limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici većih od 25%. Prioritet u planiranju prevencije MS i KV bolesti kod hipertenzivnih menopauzalnih žena bi trebao biti stavljen kod onih s novootkrivenim dijabetesom te onih s dugotrajnim trajanjem hipertenzije, posebno u slučaju prisustva anksiozno-depresivnih stanja. Općenito, žene s MS imaju veći stupanj multimorbiditeta nego žene s izoliranom hipertenzijom, a od kroničnih bolesti i stanja, kod njih su češće zastupljene srčane bolesti te poremećaji iz kruga mentalnih bolesti i stanja, kao što su anksiozno-depresivna stanja, poremećaji kognitivnih funkcija te poremećaji spavanja. Značajka žena s MS je i navika pijenja alkohola.

**Zaključak.** Istraživanje MS primjenom velikog broja rutinskih podataka uzetih iz eZZ PZZ i OM, dopunjenih podacima iz intervjua s ispitanicima, te primjenom kombinacije statističkih i kompjuterskih metoda za obradu podataka, omogućuje donošenje brojnih vrijednih zaključaka o tome medicinskom problemu, uključujući i generiranje novih znanja, čime se utire put budućim istraživanjima. Takav istraživački pristup može međutim biti i restriktivan zbog nemogućnosti korištenja nekih biokemijskih i drugih podataka koji nisu dio rutinskih pretraga u PZZ i OM. S druge strane, ovakva istraživanja mogu ukazati na obilježje koje bi, u svrhu istraživanja, trebalo u eZZ bilježiti na sistematski način. Za potrebe istraživanja MS, potrebno je obratiti pažnju na ujednačenu primjenu pravila propisivanja nekih lijekova, posebno statina. Stanja iz kruga mentalnih poremećaja, kao što su anksiozno-depresivna stanja, kognitivni poremećaji i poremećaji spavanja, kod hipertenzivnih žena menopauzalne dobi trebalo bi sustavno identificirati i to primjenom standardnih upitnika.

Ključne riječi: elektronički zdravstveni zapis; hipertenzija; metabolički sindrom; opća/obiteljska medicina i primarna zdravstvena zaštita; računalne metode za obradu podataka; rutinski zdravstveni podaci; žene menopauzalne dobi.

## 9. SUMMARY

**Background:** Research in the general practice (GP) setting should be implemented in practice, which can be accomplished through the analysis of routine data, recorded in electronic health records (eHRs).

**Methods:** The research method used structured data from GP eHRs, combined with patients' interviews, which is suitable for use even in the areas where there is no common GP research platform. The case study was conducted on menopausal women with hypertension and metabolic syndrome (MS). The sample consists of 202 women, 50-55 years of age, in their late menopausal transition or early postmenopause who are also diagnosed with hypertension. The definition of the International Diabetes Federation was used to diagnose MS. The data set used came from the same public health centre in eastern Croatia. It consisted of a total number of 62 parameters, out of which 50 parameters from GP eHRs were used and analysed by various methods: difference analysis, cut-off values, graphical presentations, logistic regression and decision trees.

**Results:** In the target group, some deviations of the conventional definition of MS have been identified, including: a larger cut-off value of the waist circumference measure (89 vs 80 cm in the conventional definition) and the total serum cholesterol parameter has been found to perform better as a component of MS than the standard HDL-cholesterol parameter. The threshold value of ITM at which it is expected that hypertensive menopausal women have MS was found to be 25.5. Women with MS can also be identified if they have increased triglycerides, above the cut-off value of 1.7 mmol/L, total serum cholesterol above the cut-off value of 6.0 mmol/L, haematocrit above 41.0% or if they use statins. In order to plan a CV prevention, the emphasis should be put on women who have a newly diagnosed diabetes and/or comorbidities with a long-term hypertension and anxiety/depression. These phenotypic profiles are usually associated with alcohol use and a lower socio-economic status.

**Conclusion:** The proposed method was found feasible to be used in everyday practice with the potential of improving MS diagnostic options. The main challenge will be the integration of results and harmonising them with knowledge.

**Key words:** computer methods for data analysis, electronic health records, general practice, hypertension, menopausal women, metabolic syndrome, research, routine data,



## 10. LITERATURA

1. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: new opportunities for clinical research. *J Intern Med* 2013; 274: 547-60.
2. The added value of electronic health records (EHRs): Linking patient care, clinical research and public health. Dostupno na: [http://www.eurorec.org/news\\_events/index.cfm?newsID=171](http://www.eurorec.org/news_events/index.cfm?newsID=171)
3. Doods J, Botteri F, Dugas M, Fritz F, on behalf of EHR4CR WP7. A European inventory of common electronic health record data elements for clinical trial feasibility. *Trails* 2014; 15: 18.
4. Kopcke F, Trinczek B, Majeed RW, Schreiweis B, Wenk J, Leusch T, et al. Evaluation of data completeness in the electronic health record for the purpose of patient recruitment into clinical trials: a retrospective analysis of element presence. *BMC Med Inform Dec Mak* 2013; 13: 37.
5. Weng Ch, Tu SW, Sim I, Richesson R. Formal representation of eligibility criteria: a literature review. *J Biomed Inform* 2010; 43: 451-467.
6. Overview of the national laws on electronic health records in the EU. Dostupno na: [http://www.ec.europa.eu/health/ehealth/docs/laws\\_report\\_recommendations\\_en](http://www.ec.europa.eu/health/ehealth/docs/laws_report_recommendations_en).
7. Marcilly R, Ammenwerth E, Vasseur F, Roehrer E, Beuscart-Zephir M-C. Usability flaws of medication-related alerting functions: a systematic qualitative review. *J Biomed Inform* 2015; 55: 260-271.
8. Seroussi B, Jaulent M-C, Lehmann CU. Health information technology challenges to support patient-centered care coordination. *Yearb Med Inform* 2015; 10: 8-10.
9. Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nat Rev Genet* 2012; 13:395-405.
10. Alemdar H, Ersoy C. Wireless sensor networks for healthcare: A survey. *Computer Networks* 2010; 54(15): 2688-2710.
11. Baysari MT, Westbrook JI. Mobile applications for patient-centered care coordination: a review of human factors methods applied to their design, development and evaluation. *Yearb Med Inform* 2015; 10:47-54.

12. Rea S, Pathak J, Savova G, Oniki TA, Westberg L, Beebe CE, et al. Building a robust, scalable and standards-driven infrastructure for secondary use of EHR data: The SHARPN project. *J Biomed Inform* 2012; 45:763-771.
13. Luke V, Rasmussen BS. The electronic health record for translational research. *J Cardiovasc Trans Res* 2014; 7(6): 607-614.
14. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet*. 1997; 350 (9084):1097–1099.
15. Garcia Rodriguez LA, Perez GS. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45(5):419-425.
16. Lewis JD, Brensinger C, Bilker WB, et al. Validity and completeness of the General Practice Research Database for studies of inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11(3):211-218.
17. Khan NF, Harrison SE, Rose PW. Validity of diagnostic coding within the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2010; 60(572):e128-36.
18. Krish T, Hassey A, Sullivan F. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. *BMJ* 2003; 326: 1070.
19. Denaxas SC, George J, Herrett E, Shah AD, Kalra D, Aroon D, et al. Data resource profile: cardiovascular disease research using linked bespoke studies and electronic health records (CALIBER). *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1925-1938.
20. Colliers A, Bartholomeeusen S, Remmen R, Coenen S, Michiels B, Bastiaens H, et al. Improving Care and Research Electronic Data Trust Antwerp (iCAREdata): a research database of linked data on out-of-hours primary care. *BMC Res Notes* 2016; 9:259.
21. Overview of the national laws on electronic health records in the EU Member States and their interaction with the provision of cross - border eHealth services. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/health/ehealth/docs/laws\\_croatia\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ehealth/docs/laws_croatia_en.pdf)
22. Ministarstvo zdravlja. Hrvatski Zavod za Zdravstveno Osiguranje. Strateški plan razvoja eZdravlja u RH, Zagreb, 2014. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/pristup-informacijama/strategije-planovi-i-izvjesca/strateski-planovi/2672>
23. Press G. (2013). A very short history of data science. *Forbes*. Dostupno na: <http://www.forbes.com/sites/gilpress/2013/05/28/a-very-short-history-of-data-science/#2715e4857a0b405b5aa869fd>

24. Szczerba RJ, Huesch MD. Why technology matters as much as science in improving healthcare. *BMC Med Inform & Dec Mak* 2012; 12:103
25. Koutkias V, Thiessard F. Big data - smart health strategies. *IMIA Yearb Med Inform* 2014; 48-51
26. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein T, Dewey FE, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 2010; 375: 1525-1535.
27. Holzinger A. *Biomedical informatics: discovering knowledge in big data*. Springer, New York, 2014.
28. Martin-Sanchez F, Verspoor K. Big data in medicine is driving big changes. *Yearb Med Inform* 2014:14-20.
29. Seroussi B, Jaulent M-C, Lehmann CU. Health Information Technology challenges to support patient-centered care coordination. *Yearb Med Inform* 2015; 10: 8-10.
30. Snyderman R. Personalized health care: from theory to practice. *Biotechnol J* 2012; 7(8): 973-979.
31. Holzinger A. Human-computer interaction and knowledge discovery (HCI-KDD): what is the benefit of bringing those two fields to work together? In: Cuzzocrea A, Kittl C, Simos DE, Weippl E, Lida X (eds) *Multidisciplinary research and practice for information systems*, Springer Lecture Notes in Computer Science LNCS 8127Springer, Heidelberg, pp 319–328, 2013.
32. [International Expert Network HCI-KDD](http://hci-kdd.org/international-expert-network/). Dostupno na: <http://hci-kdd.org/international-expert-network/>
33. Trtica-Majnarić Lj, Zekic-Susac M, Sarlija N, Vitale B. Prediction of influenza vaccination outcome by neural networks and logistic regression. *J Biomed Inform* 2010; 43: 774-781.
34. Majnarić Lj, Zekic-Susac M. Elucidating clinical context of lymphopenia by nonlinear modelling. *Expert Systems with Applications* 2012; 39(12): 10889-10897.
35. Trtica Majnarić Lj, Yildirim P, Holzinger A. Discovery of characteristics of patients with increased level of inflammation. *Medicinal Chemistry* 2015; 5(12):512-520.
36. Yildirim P, Majnarić Lj , Ekmekci OI, Holzinger A. Knowledge Discovery of Drug Data on the example of Adverse Reaction prediction. *BMC Bioinformatics* 2014, 15 (Suppl 6):Article No.S7.

37. Trtica-Majnarić Lj. Knowledge discovery and expert knowledge for creating a chart-model of a biological network - introductory to research in chronic diseases and comorbidity. In: Holzinger A. & Simonik K-M, eds., Information quality in e-Health, 7th conference of the working group Human-Computer-Interaction and usability engineering of the Austrian Computer Society, USAB 2011, Graz (Austria), November 2011, Proceedings, Springer Book Series Lecture Notes in Computer Science, LNCS, skupa s LN in Bioinformatics, 7058, pp 337-348, 2011.
38. Yimam SM, Biemann C, Majnaric Lj, Šefket Š, Holzinger A. {An adaptive annotation approach for biomedical entity and relation recognition. Brain Informatics. DOI 10.1007/s40708-016-0036-4
39. Hund M, Bohm D, Sturm W, Sedlmair M, Schreck T, Ullrich T, Keim A, Majnaric Lj, Holzinger A. Visual analytics for concept exploration in subspaces of patient groups. Brain Informatics. DOI 10.1007/s40708-016-0043-5
40. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. JAMA 1996; 275: 1571-1576.
41. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, Jiang H. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–223.
42. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypert 2013; 31:1281-1357.
43. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens 2000;13:3S-10S.
44. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic shaped by global drivers and local environments. Lancet 2011; 378:804-814.
45. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet. Obnovljeno, lipanj, 2016. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
46. Sturm R, Well KB. Does obesity contributes as much to morbidity as powerty or smoking? Publih Health 2001; 115:229-235.
47. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol 2009; 53(1): 1925-1932.

48. Clarke R, Emberson J, Fletcher A, Breeze E, Marmot M, Shipley MJ. Life expectancy in relation to cardiovascular risk factors: 38 year follow-up of 19 000 men in the Whitehall study. *BMJ* 2009; 339:b3513
49. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne Lj, Brown WV, et al. Obesity, adiposity and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013; 7:304-383.
50. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.
51. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Krajcoviechova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis* 2014; 235(2): 625-631.
52. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines and mediators. *Endocrine* 2006; 29(1): 81-90.
53. Kohrt WM, Kirwan JP, Staten MA, Bourey RE, King DS, Holloszy JO. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993;42:273-281.
54. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9468):1415-1428.
55. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad YT, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105-2120.
56. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139:761-776.
57. Echouffo-Tcheugui JB, Batty GD, Kivimaki M, Kengne AP. Risk models to predict hypertension: a systematic review. *PLOS One* 2013; 8(7): e67370
58. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk and treatment. A position paper of The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2012; 15 (1): 14-33.
59. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension. A 2-way street? *Hypertension* 2000; 35: 807-813.
60. Franklin SS. Hypertension in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4(4): 287-298.

61. Davy KP, Hall JE. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R803–R813.
62. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert J-M, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 654-659.
63. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006;95(3):136–147.
64. Parikh RM, Mohan V. Changing definition of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(1):7-12.
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):1113-1132.
66. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:3153-3159.
67. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkan B, Barch-Johnsen K, Pyorala K. DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164:1066-1076.
68. Van Vhiet-Ostaptchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Dis* 2014; 14:9
69. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
70. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT2 Study. *BMC Public Health* 2007; 220.
71. Sironi A-M, Sicari R, Folli F, Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance and hypertension. *Current Pharmaceutical Design* 2011; 17:3074-3080.

72. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1986-1991
73. Cigolini M, Targher G, Bergamo AI, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:368-374.
74. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392–397.
75. McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, Singh M, Kane RL, Weston SA, et al. Measuring frailty in heart failure: a community perspective. *Am Heart J* 2013;166:768–774.
76. Viscogliosi G. The metabolic syndrome: a risk factor for the frailty syndrome? *JAMDA* 2016; 17(4): 364-366.
77. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensive patients have higher mortality rates than other hypertensive patients? Findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1991; 17:553-562.
78. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp Mol Med* 2015; 47: e149
79. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpat B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diab Care* 2008; 31(2): 2368-2373.
80. Hall MH, Okun ML, Sowers MF, Matthews KA, Kravitz HM, Hardin K, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *SLEEP* 2012; 35(6):783-790.
81. Montez JK, Bromberger J, Harlow SD, Kravitz HM, Matthews KA. Life-course socioeconomic status and metabolic syndrome among midlife women. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016; 71(6): 1097-1107.
82. Vryonldon A, Paschou SA, Muscoghuri G, Orlo F, Goulls DG. Metabolic syndrome through the female life cycle. Mechanisms in endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2015; 173, R153-R163.
83. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/Gender differences in cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2011; 124: 2145-2154.

84. Eurostat. Statistics explained. Cardiovascular disease statistics. Obnovljeno, listopad, 2016. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics)
85. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006;95(3):136–147.
86. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic syndrome: does it differ between women and men? *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29(4): 329-338.
87. Chae CU, Derby CA. The menopausal transition and cardiovascular risk. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2011; 38: 477-488.
88. Dratva J, Gomez Real F, Schindler C, Ackermann-Lieblich U, Gerbase MW, et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009; 16(2): 385-394.
89. Carr MC. The emergency of the metabolic syndrome with menopause. *JCEM* 2003; 88(6): 2404-2411.
90. Nuzzo A, Rossi R, Modena MG. Hypertension alone or related to the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(11):1541–1548.
91. Han-Saem P, Sung-Bae C. Evolutionary attribute ordering in Bayesian networks for predicting the metabolic syndrome. *Exp System Appl* 2012; 39(4): 4240-4249.
92. Worachartcheewan A, Nantasenamat C, Prasertsrithong P, Amranan J, Monnor T, Chaisatit T, et al. Machine Learning approaches for discerning intercorrelation of hematological parameters and glucose level for identification of diabetes mellitus. *EXCLI j*, 2013; 12: 885-893.
93. Babič F, Majnarić Lj, Lukáčová A, Paralič J, Holzinger A. On Patient's Characteristics Extraction for Metabolic Syndrome Diagnosis: Predictive modelling based on Machine Learning. Sami MB, Khuri M, Renda E (Eds.) *Information Technology in Bio- and Medical Informatics. 5th International Conference, ITBAM 2014, Munich, Germany, September 2, 2014. Proceedings. Springer Book Series Lecture Notes in Computer Science, LNCS, skupa s LN in Bioinformatics, 8649, pp 118-132, 2014.*



94. Poljičanin T, Pavlić-Renar I, Metelko Z. [CroDiab NET- electronic diabetes registry]. [Članak na hrvatskom jeziku]. *Acta Med Croatica*. 2005;59(3):185–9.
95. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
96. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006; 15;145(4):247-254.
97. The Task Force on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087.
98. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-1818.
99. Grandner MA, Kripke DF, Yoon In-Y, Youngstedt SD. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: investigation in a non-clinical sample. *Sleep and Biological Rhythms* 2006; 4: 129-136.
100. Sawilowsky SS. Fermat, Schubert, Einstein, and Behrens-Fisher: The probable difference between two means when the population variances are unequal. *JMASM* 2002; 1(2): 461-472. Dostupno na: [http://digitalcommons.wayne.edu/coe\\_tbf/23](http://digitalcommons.wayne.edu/coe_tbf/23)
101. Yin J, Tian L. Optimal linear combinations of multiple diagnostic biomarkers based on Youden index. *Statistics in Medicine* 2013; 33(8): 1426–1440.
102. Hand D, Mannila H, Smyth P. *Principles of Data Mining*. Cambridge. MA, USA: The MIT Press, 2001
103. Pandya R. C5.0 algorithm to improved Decision Tree with feature selection and reduced error pruning. *Int J Comput Appl (0975-8887)* 2015; 117(16): 18-21.
104. DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Age, body mass index and glucose tolerance in 11 European population-based surveys. *Diab Med* 2002; 19(7): 558-565.

105. Baena-Diez JM, Elosua R, Cano JF, Masia R, Sala J, Marrugat J, Schroder H. Waist circumference and impaired fasting glucose screening in a Mediterranean population. *Diab Res Clin Pract* 2009; 86: e12-e14.
106. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Endocrinol Metab* 2007; 3(10): 696-704.
107. Weidmann P, Bohlen L, de Courten M. Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1995; 13(2): S65-72.
108. Bonara E, Bonadonna RC, Del Prato S, Gulli G, Solini A, Matsuda M, DeFronzo RA. In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension. *Diabetes* 1993; 42: 764-772.
109. Horan MJ, Mockrin SC. Heterogeneity of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5 Suppl: 110-113.
110. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocrine Rev* 2015; 36: 131-147.
111. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113-1120.
112. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-166.
113. Blaton V. How is the metabolic syndrome related to dyslipidemia? U ime: KU-Leuven and Department for Clinical Chemistry, Brugge, Belgium. Dostupno na: [http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/How is the Metabolic Syndrome Related to the Dyslipidemia.pdf](http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/How_is_the_Metabolic_Syndrome_Related_to_the_Dyslipidemia.pdf)
114. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and antiatherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009; 50: S195-S200.
115. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993-2000.
116. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-1361.
117. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, Cohn SD, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994;35(5):871-882.

118. Ostchega Y, Hughes JP, Terry A, Fakhouri TA, Miller I. Abdominal obesity, body mass and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypert* 2012; 25(12): 1271-1278.
119. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert J-M, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005; 46:654-659.
120. Mule G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients; an unholy alliance. *WJC* 2014; 6(9): 890-907.
121. Onat A, Hergenc G, Keles T, Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome. *Metabolism* 2005; 54(6): 800-808.
122. Van der Schouw YT, van der GY, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714-718.
123. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO, Royer M, Prada M, Sayegh F, Schreier L, Benencia HJ, Berg GA. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* 2006; 9: 40-48.
124. Phillips AC, Carroll D, Gale CR, et al. Lymphocyte sub-population cell counts are associated with the metabolic syndrome and its components in the Vietnam Experience Study. *Atherosclerosis* 2010;213(1):294-8.
125. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, Lee HC, et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(3):284-91.
126. Zadhoush F, Sadeghi M, Pourfarzam M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome components. *J Res Med Sci.* 2015; 20(8): 763-70.
127. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 111-18.
128. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueri G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11(1): 55-9.
129. Tracy RP. Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; 134: 10-17.

130. Toker S, Rogowski O, Melamed S, Shirom A, Shapira I, Berliner S, Zeltser D. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 197-202.
131. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844–50.
132. Mule G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Metabolic syndrome in subjects with essential hypertension: relationships with subclinical cardiovascular and renal damage. *Minerva Cardioangiol.* 2006; 54: 173-94.
133. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment option. *JACC* 2008; 51(2):93-102.
134. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabet Care* 2002; 25(1): 1790-4.
135. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens* 2013;2013:653-789.
136. Majnarić-Trtica Lj. Update on biological, social and economical aspect of Alzheimer`s disease and other dementia. *Overwiev. Periodicum Biologorum* 2009; 111 (3): 381-8.
137. Nagahori M, Hyun SB, Totsuka T, Okamoto R, Kuwahara E, Takebayashi T. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population. *J Gastroenterol.* 2010;45(10):1008-13.
138. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013; 5: 6.
139. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet.* 1999; 353(9146): 9-13.
140. King AC, Bernardy NC, Hauner K. Stressful events, personality and mood disturbances: gender differences in alcoholics and problem drinkers. *Addict Behav* 2003; 28(1): 171-87.
141. E-health Croatia. [www.ericsson.hr/fgs.axd?id=1747](http://www.ericsson.hr/fgs.axd?id=1747). Pristupljeno 13 ožujka 2017.
142. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Buckley BM, Welsh P, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet.* 2001; 375(9716): 735-42.

143. Tamashiro KL. Metabolic syndrome: links to social stress and socioeconomic status. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1231:46-55.
144. Rossi R, Nuzzo A, Orihliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertens* 2008;52:865-72.
145. Carleton R, Abrams MP, Asmundson GG, Antony MM, McCabe RE. Pain-related anxiety and anxiety sensitivity across anxiety and depressive disorders. *Journal Of Anxiety Disorders* 2009; 23: 791-8.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **Osobni podatci:**

Ime i prezime: **Šefket Šabanović**  
Adresa: dr. Franja Račkog 95, Županja  
Država: Hrvatska  
Mobitel: (+385) 98 18 33 788  
e-mail: obiteljska6@gmail.com  
Datum i mjesto rođenja: 17.srpnja 1961., Foča BiH

### **Radno iskustvo:**

siječanj 1988. – prosinac 1989.	liječnički staž u OŽB Vinkovci
siječanj 1989. – prosinac 1990.	pripravnik u DZ Županja
1990.	liječnik opće medicine u ZS Gunja
1991. – 1992.	ratna bolnica Županja, obavlja poslove transfuziologa RB i djelatnika HMP koja je ujedno bila prijemna kirurška ambulanta
1992. - 2001.	liječnik opće medicine u HMP DZ Županja i višegodišnji voditelj HMP
2001. - 2003.	doktor medicine u ambulanti za zdravstvenu zaštitu djece i dojenčadi
2003 - 2012.	doktor medicine u AOM VI u DZ Županja i voditelj opće medicine DZ Županja
travanj 2012. – do danas	koncesionar u AOM VI u Županja

### **Obrazovanje:**

listopad 1982. – studeni 1998.	studij medicine smjer doktor medicine
1989.	položio državni ispit
1997.	završio poslijediplomski tečaj trajnog usavršavanja liječnika I kategorije „ Ultrazvuk abdominalnih organa“.

2001.	osposobljen za poslove računalnog operatera
2007. ( 20.06.2007.)	položio specijalistički ispit i postao specijalist obiteljske medicine
2011 ( 01.12.2011.)	rješenjem Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi priznaje mu se status specijalista hitne medicine
od 2016.- do danas	mentor za specijalizaciju obiteljske medicine

**Strani jezici:**

engleski jezik-aktivno

**Tečajevi trajnog usavršavanja:**

2001. osposobljen za poslove računalnog operatera

2010.- do danas stalni sudski vještak Županijskog suda u Vukovaru.

2015. sudionik u znanstvenom projektu MD Osijek „Zdravstveni učinci multiborbiditeta“

2016. primjena i interpretacija spirometrije, upotreba KMAT uređaja u AOM.

2017. aktivno uključen u projekt MF Osijek „Komorbidetne razlike u pacijenata sklonih uzimanju analgetika s obzirom na prisustvo ( ili ne) mentalnih bolesti“.

**Vozačke dozvola:**

Vozačka dozvola B kategorije

### **Dodatne informacije:**

Dugi niz godina živim i radim u županiji Vukovarsko-srijemskoj. Obožavam rad u obiteljskoj medicini. Tijekom svog prilično dugog radnog iskustva radio sam u seoskim i gradskim ambulantama obiteljske medicine, u HMP, ambulanti za zaštitu predškolske djece i dojenčadi a tijekom domovinskog rata obavljao sam posao transfuziologa RB Županja.

Dugogodišnji sam liječnik NK Graničar i RK Županja, koji su se natjecali i u prvim ligama.

Vođen izrekom da treba dugo učiti da bi malo znalo, uz rad se opetovano školujem i učim, pišem prikaze slučajeva, jedno vrijeme sam surađivao i pisao za lokalni mjesečnik.

Od 2014. godine asistent sam na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine MF Osijek. Kao rezultat višegodišnjeg rada i beskrajne ljubavi prema pozivu liječnika nastala je doktorska disertacija na koju sam jako ponosan.