ʋ ʅ ʀ ʇ ɽ ʈ ɿ ʀ ʊ ɽ ʊ ʋ ʅ ʀ ʐ ʋ
ʄ ɽ ɭ ʀ ʎ ʀ ʅ ʉ ʂ ʀ ʌ ɸ ʂ ʋ ʃ ʊ ɽ ʊ

ʇ ʦʦʨʜʘʥʘ(ɭ) ɟ ʝ ʪʦʨʦɘɕ<, ʩʧʝ ɥ. ʜʦɕ ʥʓ ʜ.

ʂ ʃ ʀ ʅ ʀ ʏ ʂ ʆ -ɹ ʀ ʆ ʍɽ ʄ ʀ ɱʉ ʂ ɽ ʂ ɸ ʈ ɸ ʂ ʊɽ ʈ ʀ ʉ ʊ ʀ ʂ ɽ ʅ ɽ ɸ ʃ ʂ ʆ ʍʆ ʃ ʅ ɽ ʄ ɸ ʉ ʅ ɽ ɹ ʆ ʃ ɽ ʉ ʊ ʀ ɱ ʊ ʈ ɽ ʂ ɸ ʆ ʄ ɸ ʅ ʀ ʌ ɽ ʉ ʊ ɸ ʎ ʀ ɱ ʄ ɽ ʊ ɸ ɹ ʆ ʃ ʀ ʏ ʂ ʆ ʇ ʉ ʀ ʅ ɭ ʈ ʆ ʄ ɸ

ɭ ʆ ʂ ʊʆ ʈ ʉ ʂ ɸ ɭ ʀ ʉ ɽ ʈ ʊ ɸ ʎ ʀ ɱɸ

ʅ ɖʰ , 2016. ʛʦʜɖʥʘ

UNIVERSITY OF NIĠ
FACULTY OF MEDICINE

Gordana (D) Petroviĺ, spec. dr med.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS MANIFEASTATIONS OF METABOLIC SYNDROME

DOCTORAL DISSERTATION

Niġ, 2016. godina

Подаци о докторској дисертацији

Име и презиме аутора:	Ивана Стевановић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција):	Проф. др Ивана Стојановић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Београду
Наслов рада:	Повезаност полиморфизма I148M гена PNPLA3 са неалкохолном масном болешћу јетре код гојазних особа
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	8 поглавља / 120 страна / 10 табела / 15 слика / 0 графикона / 0 прилога
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Гастроентерологија
Кључне речи / предметна одредница:	неалкохолна масна болест јетре, полиморфизам I148M гена PNPLA3, гојазност, метаболички синдром, ултразвучна дијагностика
Резиме на језику рада:	Увод. Неалкохолна масна болест јетре (NAFLD) је најчешћа хронична болест јетре у развијеним земљама и обухвата широк спектар обољења, од једноставне стеатозе до цирозе јетре. Полиморфизам I148M гена PNPLA3 (rs738409) је најснажније генетско одређење NAFLD. Циљ. Циљ рада је био да се испита повезаност полиморфизма I148M гена PNPLA3 са NAFLD; да се испита повезаност полиморфизма I148M гена PNPLA3 са клиничким, лабораторијским и ултразвучним параметрима NAFLD и да се испита повезаност полиморфизма I148M гена PNPLA3 са метаболичким синдромом (MS). Материјал и методе. Студија је обухватила 31 пацијента са дијагнозом NAFLD и 16 здравих испитаника. Код свих испитаника је одређена концентрација цитокератина 18 (CK-18) у серуму применом ензимског имуноанализа (ELISA) теста. Генотипизација полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 урађена је применом PCR-RFLP технике. Резултати. У NAFLD групи пацијената су у односу на контролну групу здравих испитаника биле повишене вредности AST, ALT, GGT, CRP, инсулинемије, инсулинске резистенције (HOMA-IR ($p<0,001$), LDL холестерола ($p<0,05$), док су вредности HDL холестерола биле ниже ($p<0,05$). У NAFLD групи пацијената у односу на контролну групу здравих испитаника биле повишене вредности
Датум одбране:	
Чланови комисије (титула, име, презиме, звање, институција):	

	ʟʘfɦʂʟzʃʔ ɟ dʑʃ‘ʘ¬cʃʧɟ tɛʂɟ dʑɹcʃ‘ʘ, DM ʂcʃʧ 2, MS c ɠtʂ‘ʘɹdʑʂfɦʂ ʟz tsʜdʑʂfɦɣ dʑʘ ʕtsdʑʂtɛtsdʑdʑz ɠtɛdzʃʧʟz (p<0,001). ʃ ɟ ʂʘɜtsdʑʃ‘uʢc fɱʃdʑʜtɛtsdʒ ‘ɟ fɦʂʘʂcʃfɦʂcʃ‘uʢc вcʃts ʟʘfɦʂʟzʃʔ ɟ dʑʃ‘c ʕtsʜ ʧʘuʃ‘ɟ dʑʘʂʘ fɱʘ UZ dʑʘdʑʘɹtscʒ dʒʘfɱʃɣ ‘ɟ ʂtɛɟ II c III fɦʂɟ ʧɟ dʑʘ(p<0,01) ʟz tsʜdʑʂfɦɣ dʑʘʧʘuʃ‘ɟ dʑʂɟ fɱʘUZ dʑʘdʑʘɹtscʒ dʒʘfɱʃɣ ‘ɟ ʂtɛɟ I fɦʂɟ ʧɟ dʑʘ) ʕʘʂ c ɠtʂ‘ʘɹdʑʂfɦʂ, ¬cʃʧɟ tɛʂɟ dʑɹcʃ‘ʘ c DM ʂcʃʧ 2 (p<0,05). ʊ dʑʃɘʘɜcʃ‘ʘdʑʂdʑʘ dʑʂɠcʃfɦʂcʃ‘uʢʘ tɛɟɛɠtɛɟ fɱʃtsdʑʘ ʘdʑʘdʑʃʟʘ ‘ɟ ʟzʂɘtɛʜcʃdʑʘ нʘ MS fɦʂʘʂcʃfɦʂcʃ‘uʢc ʟdʑʘuʃʘdʑʂ (p<0,001) ʧtsɘɟ<ɜʘɘɟtɛtsɘʘʂdʑʂ<ʟz ʧts‘ɜɘɟ NAFLD. ʅ ʘɘcʰ ʘfɱɛɟʜʿ ʘɘtɛɟʜdʑʂfɦʂ CK-18 ʟz ʧdʑʘɹdʒʃ ʟzʂɘtɛ‘ɟ dʑʘ ‘ɟ ʕtsʜ ʧʘuʃ‘ɟ dʑʘʂʘ fɱʘ NASH c tsdʑʘ ‘ɟ fɦʂʘʂcʃfɦʂcʃ‘uʢc вcʃdʑʘɘcʰ ʘlz tsʜdʑʂfɦɣ dʑʘɠtɛdzʃʧʟz ʧʘuʃ‘ɟ dʑʂʘfɱʘtsвcʃ‘uʢdʑʂdʒ fɦʂɟʘʂtsɹʟtscʒ (p<0,05). ɿ ʘuʃ‘ɟ dʑʂcʃ fɱʘ NAFLD, ¬tscʒʂɹʟcʃɠtɹʂlscʃ ɹʘ ʧtscdzʃdʒstɛʷ dʑʃ G ʘdʑɟdz PNPLA3 ɠɟdʑʘ cʃdʒʘdzʃ fɦɣ fɦʂʘʂcʃfɦʂcʃ‘uʢc fɱʃɠʃdʑʃʷcʢʘdʑʂdʑʂ ɘcʰ ɟ fɱɛɟʜʿ ɟ ɘtɛɟʜdʑʂfɦʂcʃ dʑʃɘtsʘ AST c ALT ʟz tsʜdʑʂfɦɣ dʑʘdʑʂfɱʃtsuɟ dʑʂtɛdʒʘdʑdʑʂɠʘdʑɟdʑʘ(p<0,05). ɿ ʘʢʔ ʟzuʃʘʢ. ʅ ɟ ʘdʑ£ts¬tscdzʘ dʒʘfɱʃʘ вtsdʑɟfɦʂ ‘ɟ ʂtɛɟ ‘ɟ ¬ɟ ʧʘʂcʃuʃdʑʘ dʒʘdʑʃʷɟ fɦʂʘuʃ‘ʘ dʒɟ ʂʘɜtsdʑʃ‘uʢtsɠ fɱʃdʑʜtɛtsdʒʘ PNPLA3 I148M ʧtscdzʃdʒstɛʷ cʃʟʘdʒ‘ɟ ʧtɛɟʜcʃfɱʧtsdʑʃtɛʘʧz<cʃ ʷ ʘʢʂstɛʟʘtɛʘʟɘts‘ NAFLD.
ʅ ʘzuʃdʑʘtsвdʑʘfɦʂ:	ʃ ɟ нcʃuʃcʃdʑʘ cʃdʑʂɟtɛdʑʘdʒɟ нcʃuʃcʃdʑʘ
ʅ ʘzuʃdʑʘ нcʃfɱʃcʃʧdzʃdʑʘ	ɹʘfɦʂtɛtsɟdʑʂɟtɛtsdʑtsɠʃ‘ʘfɱʘ¬ɟ ʧʘʂtsdʑtsɠʃ‘tscʒ
ʂʔ lzuʃdɟ tɛɟuʃ:	dɟʘdʑ£ts¬tscdzʘ dʒʘfɱʃʘ вtsdɟfɦʂ ‘ɟ ʂtɛɟ, dʒɟ ʂʘɜtsdʑʃ‘uʢcʃ fɱʃdʑʜtɛtsdʒ uʃ‘ʂtsʂɟtɛʘʂcʃdʑ18, ʧtscdzʃdʒstɛʷ cʃʟʘdʒ PNPLA3 ɠɟdʑʘ
ʊ ʃ ʂ:	616.36-008.6-071
ʎ ʃ ʅ ʀ ʌ ʕdʑʘfɱʃʷ cʃʕʘuʃ‘ʘ	B 550, ɹʘfɦʂtɛtsɟdʑʂɟtɛtsdʑtsɠʃ‘ʘ
ʊ cʃʧ dʑʃuɟdʑuɟ ʂ tɛɟʘʂcʃɘdɟ ʟʘɟ нdʑʃuɟ:	**CC BY-NC-ND**

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Proffesor Goran Bjelakoviĺ, gastroenterologist, University of Niġ, Faculty of medicine
Title:	Clinical and biochemical characteristics of non-alcoholic fatty liver disease as manifeastations of metabolic syndrome
Abstract:	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease, characterized by the accumulation of triglycerides in more than 5% of hepatocytes in the absence of alcohol intake harmful to the liver. The aims of the study were to determine the clinical and biochemical characteristics of patients with NAFLD, to establish the association between polymorphism of the I148M variant in the PNPLA3 gene and NAFLD. The study encompassed 55 patients, who were diagnosed with NAFLD and metabolic syndrome (MS), based on anamnestic data, anthropometric measurements, blood test results, and abdominal ultrasound. The control group included 31 healthy participants. Liver biopsy was performed in 16 patients. Measuring of CK-18 concentration in blood plasma was done by ELISA. For the detection of the PNPLA3 rs738409 polymorphism, we used a PCR-RFLP method. The patients with NAFLD had statistically significantly higher mean values of AST, ALT, GGT, triglycerides, urates, CRP, ferritin, FBG, insulin, HOMA-IR ($p<0.001$), LDL ($p<0.05$), whereas the levels of HDL were higher in the control group ($p<0.05$). MS as well as obesity, hypertension, and type 2 DM were statistically more present in patients with NAFLD comared to the control group ($p<0.001$) and in patients with grade 2 and 3 ultrasound findings fatty liver in

relation to grade 1 ($p<0.05$).

A univariate logistic regression analysis showed that MS statistically significantly ($p<0.001$) increases the probability of the occurrence of NAFLD.

The highest mean value of plasma CK-18 was found in patients with NASH, and it was statistically higher with regard to patients with common steatosis ($p<0.05$)

Patients with NAFLD, homozygotes for the G allele PNPLA3 gene polymorphism, had statistically significantly higher activities of AST and ALT compared to the carriers of a normal allele ($p<0.05$).

NAFLD is the hepatic manifestation of MS. PNPLA3 I148M polymorphism is a predisposing factor for the development of NAFLD.

Scientific Field: Medical science, internal medicine

Scientific Discipline: Gastroenterology and hepatology

Key Words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cytokeratin 18, PNPLA3 gene polymorphism

UDC: 616.36-008.6-071

CERIF Classification: B 550, Gastroenterology

Садржај

1. УВОД

[illegible] (NAFLD, [illegible] *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*) [illegible] (NASH, [illegible] *Non-alcoholic Steatohepatitis*), [illegible] (HCC, engl. *hepatocellular carcinoma*). [illegible] (TG) [illegible] 5% [illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] (MS), [illegible] (IR) [illegible] NAFLD.

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD.

[illegible] 30% [illegible] 75% [illegible] NASH [illegible] HCC. [illegible] NASH [illegible]

дефиниција је <сличност са алкохолном болешћу јетре и NASH која се јавља код особа које не конзумирају алкохол, односно конзумирају мање од 30 г алкохола дневно код мушкараца и мање од 20 г алкохола дневно код жена.

У основи NAFLD је дисрегулација метаболизма липида која доводи до повећаног уношења слободних масних киселина у јетру, повећане синтезе триглицерида, смањене оксидације масних киселина и смањеног извоза липида из јетре у облику липопротеина веома ниске густине (VLDL) (ATP) са дисфункцијом митохондрија (ATP) са дисфункцијом митохондрија и ендоплазматског ретикулума.

Генетски фактори, који су одговорни за 20-25% варијабилности у развоју NAFLD, играју важну улогу у патогенези болести. Полиморфизам I148M гена *patatin like phospholipase domain conteining*-3 (PNPLA3) је најбоље истражен генетски фактор ризика за NAFLD. Протеин PNPLA3 је укључен у метаболизам триглицерида и ретиноида у јетри. Мутација гена PNPLA3 доводи до замене изолеуцина аминокиселином метионин на позицији 148. Ова замена аминокиселина доводи до смањене способности хидролизе триглицерида, повећаног накупљања триглицерида у јетри и повећане осетљивости јетре на оштећење.

Код пацијената са NAFLD, поред повећаног уношења слободних масних киселина у јетру, постоји и повећана синтеза масних киселина *de novo* у јетри. Повећана синтеза масних киселина *de novo* у јетри је последица повећане активности транскрипционих фактора који регулишу експресију гена укључених у синтезу масних киселина *de novo*.

Код 78% пацијената са NAFLD постоји инсулинска резистенција. Инсулинска резистенција је стање у коме ткива организма не реагују адекватно на инсулин. Инсулинска резистенција доводи до повећане липолизе у масном ткиву, повећаног уношења слободних масних киселина у јетру, повећане синтезе триглицерида у јетри и смањене оксидације масних киселина у јетри.

Дијагноза NAFLD се поставља на основу анамнестичких података, клиничког прегледа, лабораторијских анализа и имиџинг метода. Имиџинг методе које се користе за дијагностику NAFLD су ултразвук (UZ), компјутерска томографија (CT) и магнетна резонанца (MR). Ултразвук је најчешће коришћена имиџинг метода за дијагностику NAFLD због своје доступности, ниске цене и безбедности. Ултразвук има високу сензитивност и специфичност за откривање стеатозе јетре. Компјутерска томографија има сличну сензитивност и специфичност као ултразвук, али је скупља и излаже пацијента јонизујућем зрачењу. Магнетна резонанца има највишу сензитивност и специфичност за откривање стеатозе јетре. Магнетна резонанца може да квантификује количину масти у јетри помоћу протонске спектроскопије магнетне резонанце (MRS) и да процени еластичност јетре помоћу еластографије магнетне резонанце (MRE) (*FibroScan*). Еластографија магнетне резонанце је нова метода која комбинује еластографију магнетне резонанце и протонску спектроскопију магнетне резонанце за истовремену процену фиброзе јетре и стеатозе јетре.

нтsfнjsлzтfdлsʰ <lz lz lнтeƟэfнjsэjdлfdʒ lzfнjsƟdлsэƟdʒƟ, dj̈нтsэtsʔ dлsdʒ fнjdлcflsfэdлsʰ <lz cf fнfjцqfwcfцqdлsʰ <lz lz fнjsjtfjdлsэƟƆ lz NAFLD, tsнdлsfнqлs нcfƟɑ̈dлsfнjsfцqf NASH cfwcfвteтsLj.

ɹ вtsɢ нlzɑ̈tsɢ, cfdлtsdj̈djdлsdлsɢ lstsʕƟ tfƟцqfʻjdлsf fнƟ NASH fнj tsвcfцqdлs tslsʕteƒэƟlz lz tsнdʒƟʕdлsʻwƟLcf вtsdj̈fнjsf, ʕƟнƟfнj teƟlэcfʻj нjʕtsdʒfjdлtsэƟdлƟцqfteтsLƟcfdлf HCC cfʕƟнƟʻj tfteтsɑ̈dлsLƟdлsʰ Ɵ, h lsts lzʕƟLlzʻj нƟtftsfнjвƟdлzɑ̈fнfjʕls вtsdj̈fнjsf tftej̈нfнjsƟэʔ ƟtfteƟэtsэtej̈djdлƟ, вteLƟcf lsƟцqdлƟнcfʻƟɑ̈dлsLƟ.

ɼ ƟdлƟfnjtftsfнjstsʻcf lzteɑ̈j̈dлsdлƟtftslstej̈вƟLƟdлƟdлƟɻjʕ j̈djdʒdj̈cfdлƟLcfэdлʕ□ вcftsʻ□jdʒcfʻfнʕcf□ tfƟteƟdj̈jlsƟteƟ, ʕtsʻcf вcf cfdʒƟdлf нtsэtsʔ dлz fnjdлcflsfэdлsfнjs cf fnfjцqfwcfцqdлsfнjs lz нcfwj̈tej̈dлstsэƟƆ lz tsвcfцqdj̈ fнjsj̈Ɵstsʻj̈tfƟlsflsffнƟ, ʰ lsts вcf lcdлɑ̈Ɵsdлs tsdлɑ̈ʕʰ Ɵdлs fнʕteƒdлfdлsʻ tfƟцqfʻjdлɑ̈ƟsƟ fнƟ NAFLD. ʉ tsвLcfteтsdʒ нƟ Ɵtftsfjlstsl Ɵ□j̈tfƟstsцqflsƟ tftej̈нfнjsƟэʔ Ɵ ʕteƒlsfцqdлzʻtfteтsцj̈fnjdлɑ̈Ɵ tfzlslz tfteтsɑ̈tej̈fnfjʻj̈ dj̈Ɵdлɑ̈tsʻ□tsdлdj̈ dʒƟfnfj̈ ʻj̈lstej̈ (NAFL, j̈dлɑ̈dлz *Non-alcoholic Fatty Liver*) lz NASH, dʒj̈tej̈ʕ j̈ tfdлɑ̈LdʒƟsfnʕcf□ dлƒэtsƟцqflstsʕj̈teƟsfdлɑ̈-18 (CK-18) dʒsʏj̈ cfdʒƟsfcf tftej̈нcfʕlsfэdлz эtej̈нdлsfнjs lz нcfʻƟɑ̈dлsfнjsfцqf NASH, h lsts ʻj̈ tftslsэtɑ̈′j̈dлs lzэcfh j̈ fнjslzнcfʻƟ.

ɹ cftsffnfʻƟ ʻj̈lstej̈ fnj cf нƟƆ j̈ fnfjʒƟstɑ̈Ɵ Ăldɑ̈Ɵsdлƒdʒ fнjsƟdлɑ̈Ɵeнtsdʒñ lƟ tftsfнjsƟэʔ Ɵƃ j̈ нcfʻƟɑ̈dлsLj̈ NAFLD, нcfwj̈tej̈dлstsэƟƃ j̈ tsвcfцqdj̈ fнjsj̈Ɵstsʻj̈tfƟlsflsffнƟ, tfteтsцj̈dj̈ fнjsj̈tfj̈dлƟ fнjsj̈Ɵstsʻj̈, dлsвlzdлƟedj̈ cfdлwdлƟʒƟцqfʻj̈, вƟdлsdлɑ̈teƃ Ɵ □j̈tfƟstsцqflsƟ cf fнjsƟнcfʻlzdʒƟ wcfвteтsʻj̈.

ɼ tsнƟlsdлs lƟвteƒʕ ƟэƟ цqfʕ j̈dлɑ̈fцƟ нƟ dj̈djdʒƟ j̈wcfʕƟfnfjdлsɢ, fnfjцqfwcfцqdлsɢ lstej̈lsdʒƟdлɑ̈Ɵ dj̈ƟdлƟtsʻ□tsdлdj̈ dʒƟfnfj̈ ʻj̈lstej̈ cf NASH, tsfnfjdʒ tfteтsdʒj̈dj̈ ʏcfэtslsdлɑ̈□ dлƟэcfʕƟ cf wcflcfцʕj̈ Ɵʕlscfэdлsfнjscf, h lsts нtsнƟlsdлs ʕtsdʒfjdлɑ̈ʕlzʻj̈ tsнdлsʏj̈djdлz нcfʻƟɑ̈dлsLlz вtsdj̈fнjscf cf dj̈tfts эtsʔ dлs lzlscfцj̈ dлƟ tfteтsɑ̈dлsLlz tsэcf□ вtsdj̈fnfjdлʕƟ ʀ fнjstɑ̈ƟʏcfэƟƃ Ɵ fnfjz эtɑ̈h j̈dлƟ fnƟ fнjsƟlscfdлɑ̈fdʒƟ, lscfƟLtsdлfнcfdлɑ̈fdʒƟ, эcflsƟdʒfdлsdʒ ɼ, lzteƒnfjнj̈tsʕfnfj□tsdлdлsdʒ ʕcffnfjdлfdлsdʒ lz lsj̈teƟfcfʻcf NAFLD, Ɵdлzf LƟfnfjнƟdj̈djdʒƟj̈wcfʕƟfnfjdj̈, цqfʔ Ɵdj̈ lsj̈teƟfcfʻj̈.

2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. Дефиниција и подела неалкохолне масне болести јетре

Неалкохолна масна болест јетре (НАМБЈ) обухвата широк спектар обољења јетре који карактерише присуство стеатозе у најмање 5% хепатоцита, без значајне конзумације алкохола (мање од 20 g дневно за жене и мање од 30 g дневно за мушкарце) [1].

У категорију НАМБЈ спадају NAFLD стеатоза која се јавља код гојазних особа, особа са дијабетес мелитусом типа 2, као и код особа са метаболичким синдромом NAFLD [2, 3].

У току последњих неколико година, Ludwig са сарадницима 1980. године описао је хистолошки налаз код пацијената који су били гојазни, имали дијабетес мелитус типа 2 или хипертриглицеридемију, а који су имали присутне знаке упале и фиброзе у јетри, али без значајне конзумације алкохола. Ова болест је названа стеатохепатитис неалкохолног порекла (НАСХ) [4].

Неалкохолна масна болест јетре обухвата широк спектар обољења јетре, од једноставне стеатозе до стеатохепатитиса, цирозе и хепатоцелуларног карцинома. Неалкохолна масна болест јетре (НАМБЈ) је најчешћа хронична болест јетре у развијеним земљама [5, 6]. Њена патогенеза је сложена и још увек није у потпуности разјашњена. Сматра се да је НАМБЈ последица инсулинске резистенције и метаболичког синдрома [7, 8].

Према патохистолошким карактеристикама НАМБЈ се може поделити на:

- Неалкохолну стеатозу јетре (једноставна стеатоза, без знакова упале и оштећења хепатоцита) која се може открити применом различитих *imaging* метода, али се дефинитивно може потврдити само хистолошком анализом биопсијског узорка јетре
- Стеатохепатитис неалкохолног порекла (НАСХ) који карактерише присуство стеатозе, упале и оштећења хепатоцита (балонирање) са или без фиброзе [9].

[illegible][9].

[illegible] 5% [illegible] NASH [illegible] (/) [illegible][1, 8, 9].

[illegible] NAFLD [illegible] NASH [illegible] 23% [illegible] 10-15 [illegible] HCC. [illegible] NASH [illegible] NASH [illegible][10, 11, 12].

[illegible] NAFLD [illegible] C, Wilsonove [illegible] *Mauriac* [illegible] *Weber Christian* [illegible] *by-pass* [illegible] NAFLD [illegible][9, 13].

2.2. **Епидемиологија NAFLD**

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] 6,3% [illegible] 33%, [illegible] 20% [illegible]

tstʃʰ lsts' tʃtstʃlzdƵuɻqʃ'ɻ, нtsʕ fɲj tʃtɻjəƟdžjdzɲƟNASH ʕtɻj<j tsн 3% нts 5%. ʉ tsвLɻtɷtsdʒ dƵƟ tʃƟdzʉjdʒʃ'lz ɠts'ƟLdzʂsfɲʂɻ lz fʁjjlʂlz ɻ' ƟʕLz lzнtɷlzʏjjdzʂsfɲʂNAFLD fɲƟMS tʃtɻjəƟdžjdzɲƟNAFLD 'jlz fɲʂƟdzdzʂsdʒtʃtstɷƟfɲʂlz [14].

ʀ Ldʒjʕjdzʃfɲʂʏɻqʃtsjʕtsdzʂsdʒfʃʕɻ lzfɲdzʂəɻ ʏɻqətslsƟ dƵƟɻqʃdz ɻqfɲʃtɷƟdžj (əɻqfɲʂʕ lzdzʂsfɲ LƟfɲʃ<jdzʃʃ dʒƟfɲʂɻ ɻ lzɠª jdzʃʃ ʃɻqнtɷƟlsƟ) ɻ ʷwɻLɻ'ʏʕƟdžjƠʕlsɻədzʂsfɲʂɻdʒƟlzLdzƵɻqƟdzz lzdzʂsɠlz lz əɻqfɲʂʕts' tʃtɻjəƟdžjdzɲɻ NAFLD [15].

JɻqfɲʂʕƟtʃtɻjəƟdžjdzɲƟNAFLD lzlsətɷ' jdzƵ'j lz nɲʏɻdzʂ' ɻ ʉjəjtɷdzʂ' ɸdʒjtɷʃʏɻ, ɸLɻ'ɻ, ɸlzfɲʂtɷƟdzɻ'ɻ, ʉtɻjнʿ jdʒ ʁ fɲʂtsʕlz ɻ ɽətɷstʃɻ. ɽƟdzƠfɲ 'j NAFLD dƵʃʏjʰ <ɻ tɷƟLdzʂɠ tʃtsəɻʰ jdzʃʃ dzʃətsƟƟdʒɻdzʂlstɷƟdzfʷjtɷƟLƟɻ ƟlzʃjtʃƟstsdzʂʰ ʕɻdʒtsнjʔ j'ʕ ɻdʒƟ.

ɪ tɷtsʏjdzz tʃtɻjəƟdžjdzɲjj fɲʂjƟstsLj 'jlstɻj lz tʃtstʃlzdƵuɻqtsdzʃdʒ fɲʂlzнɻ'ƟdžƟ dzʃ'j dʒtsɠlz<j ətɷʰ ɻlsɻ dƵƟ tsfɲdzʂəlz вɻqtstʃfɲʃ'j 'jlstɻj ʕtsн tʃƟʏɻ'j dƵƟsƟ fɲƟ NAFLD LвtsɠɻdzɷƟLɻədzʂsfɲʂɻ tʃtɷtsʏjнlztɻj ɻ dʒtsɠlz<ɻʃ ʕtsdʒʃdzʃʕƟʏɻ'Ɵ ʊ tsəlz fʁtɷʃlz fɲz ʕtstɷʃʰ <jdzʃ tʃtsнƟʏɻ нtsвɻ'jdzʃ вɻqtstʃfɲʃ'tsdʒ 'jlstɻj нtsdzʂtɷƟ ɻ dʒɻdzɷƟLɻədzʃdʒ tɷƟнɻqtsdzʂʰ ʕɻdʒ dʒjlstsнƟdʒƟ) ʕƟs ʰ lsts fɲz lzdzʂtɷƟləlzʕ, ʕtsdʒʃ'lzlsjtɷɻLtsəƟdƵƟlstsdʒɠtɷƟʷɻ'Ɵ(CT), MR ɻ MRS [14].

ʂ tstɷɻfɲʂj<ɻ tʃƟlstsʃɻqtsfɲʂtsdzɠɻ'lz, Williams ɻ fɲƟɷ. fɲz lz ʉ 'jнɻʃʸ jdzʃdʒ ɸdʒjtɷʃʏɻʕɻdʒ ɽtɷʏƟəƟdʒƟ (SAD) lzlsətɷнɻdzʃ tʃtɻjəƟdžjdzɲlz fɲʂjƟstsLj 'jlstɻj tsн 46%, NASH 'j tslsʕtɷɻəjdzɷ ʕtsн 12,2% ɻfɲʃɻqlsɻəƟdžj tʃtstʃlzdƵuɻq'j, tsнdzʂfɲdzs ʕtsн 29,9% tʃƟuɻq'jdƵlsƟ fɲƟ UZ dƵƟdƵLtsdʒ fɲʂjƟstsLj 'jlstɻj ɻ ʕƟfɲdzɷ'tsdʒ вɻqtstʃfɲʃ'tsdʒ'jlstɻj. ɽƟLdzʃʕjlz tʃtɻjəƟdžjdzɲɻ вɻqdžj fɲz lzfɲdzsəʔ jdžj jlsdzʃuʕtsdʒ tʃtɷʃtʃƟнdzʂʰ <lz (əj<Ɵ ʕtsн ʍɻfɲʃƟdzʂƟdʒjtɷʃʕƟdzƵuƟ 58,3% lz tʃtstɻj′jʕ lz fɲƟ ɸʷwtɷsƟdʒjtɷʃʕƟdzɲɻqdʒƟ 35,1%), tʃtɷʃfɲzfɲʂətsdʒ нɻ'ƟɯjlsjfɲƟ (74% NAFLD ɻ 22% NASH), tʃtsdzʂdʒ (dʒzʰ ʕɻ tʃtsdz 58,9%), ɠtsнɻdƵƟdʒƟ (fɲʂƟɷtɻ'ɻ tʃƟuɻq'jdzʂɻ), əj<ɻdʒɻdzɷjʕfɲʂdʒlsjdžfɲɻdʒƟfɲj (BMI, jdzɠdz *body mass index*) ɻ ʃtʃjtɷlsjdzɻ'tsdʒ [16].

ʊ fɲʂlzнɻ'ɻ Lee ɻ fɲƟɷ., tʃtɻjəƟdžjdzɲƟNAFLD lz ɸLɻ'ɻ, tʃtɷʃʏjʕjdƵƟdƵʕtsdzвɻqtstʃfɲʃ'j 'jlstɻj ʕtsн 589 tʃtslsjdzɲɻ'ƟdzdƵʃʃ нtsdzʂtɷƟ'jlstɻj, ɻLdzʂfɲʃdƵ'j 51%. ʉlsjƟstsLƟəj<Ɵtsн 30% вɻqdƵ'j tʃtɷʃfɲzlsdƵʕtsн 10,4% ɻfɲʃɻqlsɻəƟdžj tʃtstʃlzdƵuɻq'j ɻ NASH ʕtsн 2,2% ɻfɲʃɻqlsƟdzʃʕƟ [17].

Zois ɻ fɲƟɷ. fɲz lz fɲʂlzнɻ'ɻ dƵƟtʃtsfɲʂdʒstɷlsjdʒвɻqtstʃfɲʃ'ɻdʒƟ'jlstɻj tsfɲʂвƟdƵʃfɲʂtɷƟнƟdzʃʃ lz džjfɲɻjʕƟdʒƟ ɻqdzɻ lzfɲdžjн ɻLdžjdƵƟнdžj fɲʃdʒtɷlsɻ lzlsətɷнɻdzɻ əɻqfɲʂʕlz tʃtɻjəƟdžjdzɲlz fɲʂjƟstsLj ɻ fɲʂjƟstsʃjtʃƟslsɻqfɲƟlz ɻtɷʕʕtsʻ tʃtstʃlzdƵuɻq'ɻ, 31% ɻ 39% [18].

[illegible] NAFLD [illegible] *Dionysos* [illegible] NAFLD [illegible] 20% [illegible] 25% [5].

[illegible] 12 [illegible] 91% (85% [illegible] 98%), NASH-[illegible] 37% (24% [illegible] 98%) [illegible] 1,7% (1% [illegible] 7%) [2].

Dvorak [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] 79%. [illegible] 93% [illegible] NAFLD [illegible] (BMI, [illegible] (OS) [illegible] [19]. [illegible] Leite [illegible] NAFLD [illegible] 69% [illegible] DM [illegible] 2 [20].

[illegible] Caballeria [illegible] 766 [illegible] NAFLD [illegible] 33% [illegible] 20% [illegible] [21].

[illegible] NAFLD.

[illegible] NAFLD, [illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible] [22]. [illegible] NAFLD [illegible] MRS, [illegible] 30%. [illegible] 45% [illegible] NAFLD [illegible] 33% [illegible] 24% [23].

[illegible] Friht [illegible] NAFLD [illegible] 60 [illegible] 50 [illegible] 60 [illegible] 50 [illegible] NAFLD, [illegible] [24].

[illegible] NAFLD [illegible] 26.527 [illegible] 31% [illegible]

2.3. **Етиологија NAFLD**

2.3.1. **Ризични фактори**

2.3.1.1. **NAFLD и гојазност**

Најчешћи узрок настанка HCC код особа са NAFLD је цироза јетре, али HCC може настати и у јетри без цирозе, посебно код особа са NAFLD [14, 32].

У најновијој класификацији NAFLD, коју је предложила Fassio са сарадницима 2022. године, NAFLD, односно NASH, подељен је на метаболички повезану стеатозу јетре (MASLD) и метаболички повезану стеатозу јетре у комбинацији са повећаним индексом телесне масе (MASLD+BMI) [33].

Дијагностички критеријуми за MASLD укључују, поред доказа стеатозе јетре, најмање један од пет кардиометаболичких критеријума, а то су: гојазност, дијабетес тип 2, артеријска хипертензија, дислипидемија и хронична субклиничка инфламација. Код MASLD+BMI, поред доказа стеатозе јетре, неопходно је присуство гојазности и најмање још једног кардиометаболичког критеријума [34].

Иако је дијагноза NAFLD искључива дијагноза, односно постоји када се искључе остали узроци хроничне болести јетре, у клиничкој пракси се NAFLD дијагностикује на основу присуства стеатозе јетре, одсуства конзумације алкохола у количини већој од 30 g дневно код мушкараца и 20 g дневно код жена, одсуства других узрока хроничне болести јетре [28]. Дијагноза стеатозе јетре може се поставити применом различитих метода, укључујући биопсију јетре, имиџинг методе (ултразвук, компјутеризована томографија, магнетна резонанца) и биомаркере (серумске и панели биомаркера). Биопсија јетре је златни стандард за дијагностику NAFLD, али због инвазивности, ризика од компликација и високе цене, није погодна за рутинску примену у клиничкој пракси. Имиџинг методе су неинвазивне, али имају ограничену осетљивост за откривање стеатозе јетре када је присутна у мањем степену. Биомаркери су такође неинвазивни, али њихова тачност варира у зависности од коришћеног панела биомаркера. Због ових ограничења, у клиничкој пракси се често комбинују различите методе како би се повећала тачност дијагностике NAFLD [34].

Једно од најважнијих ограничења у дијагностици NAFLD је недостатак јединствених дијагностичких критеријума. Различите смернице користе различите методе и критеријуме за дијагностику NAFLD, што отежава поређење резултата различитих студија и може довести до погрешне дијагнозе. Поред тога, недостатак јединствених критеријума отежава праћење напредовања болести и процену ефикасности терапијских интервенција. Због тога је потребно развити јединствене дијагностичке критеријуме који ће бити прихватљиви за све клиничке установе и истраживачке групе [34].

Једно од најважнијих ограничења у дијагностици NAFLD је недостатак јединствених дијагностичких критеријума. Различите смернице користе различите методе и критеријуме за дијагностику NAFLD, што отежава поређење резултата различитих студија и може довести до погрешне дијагнозе. Поред тога, недостатак јединствених критеријума отежава праћење напредовања болести и процену ефикасности терапијских интервенција. Због тога је потребно развити јединствене дијагностичке критеријуме који ће бити прихватљиви за све клиничке установе и истраживачке групе [34].

Једно од најважнијих ограничења у дијагностици NAFLD је недостатак јединствених дијагностичких критеријума. Различите смернице користе различите методе и критеријуме за дијагностику NAFLD, што отежава поређење резултата различитих студија и може довести до погрешне дијагнозе. Поред тога, недостатак јединствених критеријума отежава праћење напредовања болести и процену ефикасности терапијских интервенција. Због тога је потребно развити јединствене дијагностичке критеријуме који ће бити прихватљиви за све клиничке установе и истраживачке групе [34].

[illegible] BMI. BMI [illegible] 30 kg/m² [illegible] 34,99 kg/m² [illegible], BMI [illegible] 35 kg/m² [illegible] 39,99 kg/m² [illegible] BMI [illegible] 40 kg/m² [illegible] [28, 35].

[illegible] BMI [illegible] 30 kg/m² [illegible] [28, 29]. [illegible] *Prospective Studies Collaboration* [illegible] BMI [illegible] 5 kg/m² [illegible] 25 kg/m², [illegible] 30% [35].

[illegible] BMI, [illegible] MS [illegible] DM [illegible] 2, [illegible] (KVB) [illegible] NAFLD [28, 36, 37]. [illegible] NAFLD/NASH [illegible] NASH [15]. [illegible] BMI, [illegible] [28] [illegible] NAFLD [27].

2.3.1.2. NAFLD и дијабетес

[illegible] 347 [illegible] 2030. [illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2, [illegible] IR, [illegible] MS [19, 20, 27, 38].

[illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2.

Чај од артичоке, куркума, зелени чај и DM тип 2 чај од артичоке, куркума, зелени чај и хепатоцелуларни карцином

Чај од артичоке, куркума, зелени чај и NAFLD

Чај од артичоке, куркума, зелени чај и NAFLD

Чај од артичоке, куркума, зелени чај и NAFLD

Younosi [illegible] NAFLD [illegible] (25% vs. 10%, p=0,04) [illegible] (56,8% vs. 27,3%, p=0,001), [illegible] (18,2% vs. 2,3%, p =0,02) [43].

[illegible] Targher [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] (p<0,001) [illegible] NAFLD. [illegible] NAFLD [illegible] MS. [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] [44, 45].

2.3.1.3. **NAFLD и метаболички синдром**

[illegible] 80 [illegible] MS. Reaven [illegible] 1988. [illegible] X, [illegible] DM [illegible] 2, [illegible] IR [46]. De Fronzo [illegible] Ferrannini [illegible] IR [47].

[illegible] X [illegible], DM [illegible] 2 [illegible] [48, 49]. [illegible] MS [illegible] NAFLD, [illegible] *sleep* [illegible]

[illegible] MS [illegible] 4,7 [illegible] NAFLD [illegible] [50]. Treeprasertsuk [illegible] HDL [illegible] NAFLD [illegible] (63,7%), [illegible] 73,8% [51].

[illegible] NAFLD, [illegible] 3,6 [illegible] [52].

Chituri [illegible] 87% [illegible] NAFLD [illegible] (94% [illegible] 82% [illegible] 50% [illegible] 98% [illegible] IR, [illegible] NASH [illegible] C [53].

[illegible] 1998. [illegible] MS, [illegible] SZO [illegible] MS. [illegible]

[illegible]:

1. [illegible] *The National Cholesterol Educational Programm* (NCEP) *Adult Treatment Panel III (*ATP III), [illegible] 2001. [illegible] A[illegible] (AHA, engl. *American Heart Association*) 2005. [illegible]

[illegible] HDL [illegible][49,50]. [illegible] NCEP/ATP III [illegible] MS [illegible] ([illegible] 1).

[illegible] 1. [illegible] NCEP/ATP III.

[illegible]	
[illegible]	[illegible] ≥102 cm [illegible], [illegible] ≥88 cm [illegible]
[illegible]	≥1,7 mmol/l, [illegible]
[illegible] HDL [illegible]	< 1,03 mmol/l [illegible], < 1,29 mmol/l [illegible]
[illegible]	[illegible] ≥130 mmHg [illegible]/[illegible] ≥85 mmHg, [illegible]
[illegible]	≥5,6 mmol/l, [illegible] dijabetes melitus [illegible] 2

2. [illegible] (IDF, [illegible] *International Diabetes Federation*) [illegible] 2005. [illegible] [54] ([illegible] 2).

[illegible] 2. [illegible] IDF.

[illegible]	[illegible] ≥94 cm [illegible], [illegible] ≥80 cm [illegible]
[illegible]	
[illegible]	≥1,7 mmol/l, [illegible]
[illegible] HDL [illegible]	< 1,03 mmol/l [illegible], < 1,29 mmol/l [illegible]
[illegible]	[illegible] ≥130 mmHg [illegible] ≥85 mmHg, [illegible]
[illegible]	≥5,6 mmol/l, [illegible] dijabetes melitus [illegible] 2

[illegible] MS. [illegible] BMI [illegible] MS. [illegible] MS [illegible] NHANES [illegible] (*National Helth and Nutrition Examination Survey*) [illegible] 5% [illegible], 22% [illegible] 60% [illegible] [55]. Weiss [illegible] 50% [illegible] [56].

[illegible] MS [illegible] 7% [illegible] 20 [illegible] 29 [illegible] 42% [illegible] 60 [illegible] 69 [illegible] [57]. [illegible] 13% [illegible] 18% [illegible][58].

[illegible] MS [illegible]:

- [illegible] (44% [illegible] 50 [illegible] MS),
- [illegible] MS [illegible],

- [illegible] ([illegible]),
- [illegible] HDL [illegible]
- [illegible] 1 cm [illegible] MS [illegible] 7,4%) [illegible]
- [illegible].

[illegible] IR, [illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible][58, 59].

[illegible] MS. [illegible] IR [60]. [illegible] [61]. [illegible] IR [illegible] (VLDL, [illegible] *Very Low Density Lipoproteins*) [62], [illegible] (HDL, [illegible] *High Density Lipoprotein*) [illegible]

дислипидемија (LDL, једноструко Low *Density Lipoprotein*). У дијагностици метаболичког синдрома користе се и други параметри липидног профила, као што су однос укупног холестерола и HDL-холестерола, однос LDL-холестерола и HDL-холестерола, однос триглицерида и HDL-холестерола, као и однос аполипопротеина B и аполипопротеина A1 [63]. Ови параметри показују се као бољи предиктори развоја кардиоваскуларних болести, али њихова употреба у дијагностици метаболичког синдрома још увек није стандардизована.

Масна јетра повезана је са инсулинском резистенцијом и метаболичким синдромом, а у новије време се користи и термин неалкохолна масна болест јетре (NAFLD) за стање када је присутна масна јетра, а не постоји алкохолна етиологија. Неалкохолна масна болест јетре може да прогресира до неалкохолног стеатохепатитиса (NASH) [64].

Механизми који доводе до развоја инсулинске резистенције и метаболичког синдрома нису у потпуности разјашњени. Сматра се да је централна карика у развоју инсулинске резистенције повећана количина масног ткива, посебно висцералног масног ткива. Масно ткиво је ендокрини орган који производи бројне биолошки активне супстанце, адипокине, које утичу на метаболизам угљених хидрата и липида. Адипокини који се производе у масном ткиву укључују слободне масне киселине, TNF-α, IL-6, адипонектин, резистин, лептин, инхибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) и друге. Неки од њих, као што су TNF-α, IL-6 и PAI-1, имају проинфламаторно дејство, док адипонектин има антиинфламаторно дејство. Поремећај у производњи адипокина доводи до развоја инсулинске резистенције, а затим и до развоја метаболичког синдрома [34].

Поред поремећаја у производњи адипокина, у развоју инсулинске резистенције и метаболичког синдрома важну улогу имају и хронична инфламација ниског степена, оксидативни стрес, генетска предиспозиција, као и фактори животне средине. Хронична инфламација ниског степена карактерише се повишеним вредностима неспецифичних маркера инфламације, као што су C-реактивни протеин (CRP), Ridker и сарадници, *Women Helth Study*, у групи од 14.719 жена, показали су да повишене вредности CRP, чак и у референтном опсегу, представљају предиктор развоја кардиоваскуларних болести, нарочито код жена старијих од 50 година [67]. Zimerrman и сарадници, у групи од 1.078 пацијената, показали су да постоји корелација између вредности hs-CRP (енгл. *high sensitive-C reactive protein*) >3mg/l и BMI и хс-

CRP ѕтѕн тѓѳцс"јдѕѕѳѳфпђѳ NAFLD. ɪ тѕтєсфпђѕ BMI ɩѳ 10% тѓтєѳ<јдz"ј тѓѕтєсфпђѕтѕсдзhs-CRP ɩѳ 20% [68].

ɪ тєэсѓѕтѕтєѳѕ lz dzђццς lz MS "ј тѓтєјтѓтѕɩсдѕэѳѳ ј втѕdzђfпдѕѓѕѳlz dѕѳ"тєѳдѕ"јdзfпђѕѳнс"lzdзz с ј нlzѕѳцс"ѳвтѕdzђfпдѕѓ с DM lѕсѓтѳ2. ɭ ѳ"вс"lѕdѕ"ѳ lsјтєѳѓс"fпѕѳ dзјтєѳ "ј тѓтєтѕdзјdѕѳ ϰ с"ѳэтѕlѕdѕ dѕэс"ѕѳ lz fпдѕѓfпдz тѓтѕэј<ѳ ѳ ѡс"ɩс"цѕј ѳѕlѕс"ѳdѕѕfпђѕс", тѓтєтѕdзјdѕѳdѕэс"ѕѳlz с"fпѓтєѳдѕ с fпдѕѳ ј"ς ј"ς ј lsјdzђfпдђјlsјϰс"dzђ.

t ј нlzѕцс"ѳ lsјdzђfпдђјlsјϰс"dzђ тѓтѕэтѕ? dѕѕ lzlѕс"цj dѕѳ нтєdzсј ѕтѕdзѓтѕdzђjdѕѕj MS с fпдѕѳ lz"j тєс"ɩс"ѕ dѕѳfпђѕѳдѕѕѳ DM lѕсѓтѳ 2. ɭ ѳ"втѕ? с тєјɩѕzdѕѕѳlѕс fпj тѓтѕfпђѕс"ϰlz fпдѕѳ j"ς j dз ѕѳдѕѕтєс"fпђѕтѕс' lzdѕѕfпѳ с тєјнтѕэdѕѕdз ѡс"ɩс"цѕ+тѕdз ѳѕlѕс"ѳdѕѕh <lz. ş ѳдѕѕтєс"fпђѕс lzdѕѕfп lѕтєјвѳ fпдѕѳ с"lѕс dѕѳ500-1000 ѕѳдѕѕтєс"ѳdzђнj? dѕѕ, fпѳтєјнlzѕцс"тѕdзlsјdzђfпдђјlsјϰс"dzђ 0,5 нтѕ 1 kg dѕѳ dzђнj? dѕѕdз dѕ+ѳтѕlz. ʌ с"? "ј тєјнlzѕцс"ѳ lsјdzђfпдђјlsјϰс"dzђ 7% нтѕ 10%, ɩѳ 6 нтѕ 12 dзјfпјцс". ɪ тєјтѓтѕтєlzцlz"j fпj lzdзjтєјdѕѳ ѡс"ɩс"цѕѳ ѳѕlѕс"ѳdѕѕfпђѕ (30 dзѕ"dѕzlѕѳ нdzђэdѕѕ) lz эс"нlz втєɩтѕ'?тѕнѳ ѳ, lѕтєцѳ ѳ, тѓdѕ"ѳэ ѳс"этѕϰ"ς j вс"цс"ѕѳdѕѳ t j нтѕэdѕѕ эјϰвѳ j lzѕтѕdзвс"dѕѳцс"с"с" fпѳ нс"j lѕтѕdз тѓтѕэтѕ? dѕѕ lzlѕс"цj dѕѳ fпэj ѕтѕdзѓтѕdzђjdѕѕj dзјlѕѳвтѕdѕ"цѕтѕ' fпѓ"dѕ+тєтѕdзѳ с fпдѕѳ lz"j с"dѕ"ɩс"цѕ+dѕѳ нс"j lѕтѕdз тѓтѕэтѕ? dѕѕ lzlѕс"цj dѕѳ fпэj ѕтѕdзѓтѕdzђjdѕѕj dзјlѕѳвтѕdѕ"цѕтѕ' fпѓ"dѕ+тєтѕdзѳ с fпдѕѳ lz"j с"dѕ"ɩс"цѕ+dѕѳ DM lѕсѓтѳ2 ѕтѕн тѓѳцс"јдѕѕѳѳфпѳтѓтѕтєјdзј<ѳјdзlѕтѕdzђjтєѳdѕ"ɩс"цѕ' ѓdѕz+тѕlе [69].

ɪ ѳцс"јдѕѕ"с"зѳфпѳэс"fпђѕѓс"dзтєс"ɩс"ѕтѕdзɩѳѳтєѳlэтѕ' ѓтѕdзѓdѕ"ѳцс"ѳMS, тѓтѕтєјн тѓтєтѕdзјdzђ ϰс"этѕlѕdѕ"с dѕѳэс"ѕѳlzэтѕнс" fпj с" dзјнс"ѕѳdзјdѕѕdѕѳ lsјтєѳѓс"ѳ. ɪ тѕdzђfпђѕс" ѓtѕ'ј тѓтєтѕс"ɩс"с"dѕѳцј с"ɩ нјѡс"dѕ"цс"ј dзјlѕѳвтѕdѕ"цѕтѕ' fпѓ"dѕ+тєтѕdзѳ dzђццј fпj ѡѳтєс"зѳѓтѕdѕѕh ѓс" (ѳdѕѕ"с"ѓс"ј тєѕјdѕ+с"эс"с"с"ѳ, ѳѕѕс"нс"ѳвјlѕс"цс"с"ѳ, с"ѓс"ј тѕdѕ"ѓс"ј тєѕјdѕ+с"ѳ ɩѳ dzђццς ј ѓtѕ'ѳɩdѕѕfпђѕс"), ѳ lsјтєѳѓс"fпѓс" цс"? с" тѓтєјтѓтѕтєlzѕј ɩѳdzђццς ј тѓтєтѕс"ɩс"с"dѕѳцј с"ɩ fпдзјтєсдѕ"цѳɩѳfпѳѓѓѳѓlz тѓтѕ'ј нс"dѕz втѕdzђfпђѕ.

υ ѓdѕ"dѕ"ѕѓс"dз с" ј ѓfпђј тєс"dзјdѕѕѳdѕdѕ с fпђѕтєѳϰс"эѳ с"dзѳ fпэj эс"h ј нѳ'j fпj dѕѳ ɩdѕѳцѳlz с"dѕѕјfпђѕс"dѕѳdѕdѕ' dз"ѓѕтєтѕѡdѕѕтєс" ѓѳѕ dзѕѕсlz<јdз ј ѕс"тѕѓтѳѕѕтѕсјdzђlsfпѓтѕdз ѡѳѓlѕѕтѕdz lz dѕѳfпђѕѳдѕѕlz MS. ʀ ѳѓѕтѕ "ј dzђѓтѕdѕ"ѓѕ fпђѕlzнс"ѳтѕв "ѳэс"dѕѕ тѕ¬тєѳвтєdz"lz<ј тєјɩlzdѕѕѳlѕјтѕ тѓтѕэтѕ? dѕѕdз нј "fпђэlz тѓтєтѕвс"тѕlѕс"ѓѳс" тѓтєјвс"тѕlѕс"ѓѳlz lsјтєѳѓс"с" MS, с" нѳ' ј dzђнтѕfпђѕѳј нтѕвѳѳс ѓdѕ"dѕ"цѓс" нтѕѓѳɩ ј ѡс"ѓѳfпдѕѕfпђѕс" ѕ с"¬тѕэј нlzѳ"тѕlѕтєѳdzђ lzѓтѕlѕтєјвј lz lѕтєјlѕdзѳdѕz MS [70].

2.4. **Патогенеза NAFLD**

ɪ ѳѕтѕсјdzђɩѳ NAFLD dѕ"j нтѕ ѓтєѳѓѳ тєѳɩ"ѳ' ς јdѕѳ ʌ ѳѓlѕѕтѕс ѓтѕ'с" нтѕэтѕнј нтѕ тѓтєтѕсѳтєјfпѳ"dѕѕс' ¬ј тѓѳѕтѕцјdzdѳѳєdѕѕс' тѕ^h lsј<ј ς ѳ'ј lѕтєј, dѕѓтѕdz.ѳѓlzdзzdѳцс"ј lѕтєс"ѳdzђцс"цјтєс"нѳ lz ¬ј тѓѳѕтѕцс"lѕс"dзѳ ѓтѕdзѓdzђjѓfпђѕс" fпlz с" dѕ"ffпlz нтѕ ѓтєѳѓѳ тєѳɩ"ѳ' ς јdѕ". ɪ тєтѕсјdѕѳ dѕѳ dѕ"этѕlz

дијагностиковане су код 70% пацијената са дијабетом типа 2 [71].

2.4.1. **Теорија „два удараца“**

У патогенези НАФЛД и НАСХ постоји више међусобно повезаних механизама [72, 73].

Прва теорија укључује инсулинску резистенцију и повећану масу масног ткива, што доводи до повећаног протока слободних масних киселина (СМК) до јетре, повећане синтезе триглицерида и акумулације масти у јетри. Друга теорија укључује оксидативни стрес, липотоксичност, цитокине, адипокине и генетске факторе. Ове теорије нису међусобно искључиве, већ се надопуњују [73, 74]. У основи је дисбаланс између производње и елиминације масти у јетри. Повећана количина масних киселина у јетри може бити последица повећаног протока СМК из масног ткива, повећане синтезе масних киселина у јетри, смањене оксидације масних киселина или смањеног извоза масних киселина из јетре. Повећана количина масних киселина у јетри доводи до стварања токсичних липида, оксидативног стреса, липотоксичности, ћелијске смрти, инфламације и фиброзе. Ове промене могу довести до развоја цирозе и HCC, што представља крајњу последицу НАФЛД [75]. У патогенези НАСХ важну улогу имају и генетски фактори.

2.4.2. **Инсулинска резистенција**

Код дијабетичара са инсулинском резистенцијом, повећана маса масног ткива доводи до повећаног протока СМК до јетре, што доводи до повећане синтезе триглицерида, акумулације масти у јетри, стеатозе јетре, оксидативног стреса, липотоксичности, ћелијске смрти, инфламације и фиброзе. Ове промене могу довести до развоја цирозе и HCC, што представља крајњу последицу НАФЛД [76]. Механизам којим инсулинска резистенција доводи до развоја НАФЛД је повећана синтеза СМК у јетри. Повећана синтеза СМК у јетри је последица повећане активности транскрипционог фактора PPAR-γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) [77] који индукује транскрипционе факторе SREBP-1c (*Sterol regulatory element binding protein-1c*) и jetri [78]. PPAR-γ индукује експресију гена који кодирају ензиме липогенезе, као што су ацетил-КоА карбоксилаза и синтаза масних киселина. Повећана синтеза масних киселина у јетри доводи до повећане синтезе триглицерида, што доводи до стеатозе јетре. Стеатоза јетре је почетна фаза НАФЛД. Стеатоза јетре може довести до развоја НАСХ, што је последица оксидативног стреса, липотоксичности, ћелијске смрти, инфламације и фиброзе. Ове промене могу довести до развоја цирозе и HCC, што представља крајњу последицу НАФЛД.

fmʃdzsjlscʃuʇtsɠ PPAR ɔ Θɑtsdzʃfhsj (tʃcʃtsɠdzʃlsΘltsdz) dzΘ fhsjΘstsʟz ʿjlstɵj, cʃdzw dzΘdʒΘuʃcʃʿlz, вΘdtsdzʃtɵΘʃ j ⊐jtʃΘstsuʃcʃlsΘ IR cʃ dzʃɵts ΘdʒʃcdtslstɵΘdtfyw jtɵΘLΘ [79]. SREBP-1c ʿj ɠdzɘdzʃ lstɵΘdtfʃʇtɵcʃtʃuʃcʃtsdzʃ tɵjɠzdzΘststcɠjdzΘʇtsʿcʃ ʇtsdtstɑtsdzʃh j *de novo* dzʃtʃtsɠjdjʟz [78].

2.4.3. **Липидна акумулација, стеатоза јетре**

ɸʇlzdʒzdzʃtɵΘdtʃ lstɵʃɠdzʃujtɵʃнcʃ lz ʿjlstɵʃ tʃtslscʃulz tsн j fhsjtɵʃwcʃʇtsɘΘdtʃ⊐ fmdtsвtsнdzʃ⊐ dʒΘfmdzʃ⊐ ʇcʃfjjdzʃdzΘcʃ ɠdzʃujtɑtsdzΘlzdtzlsΘcɑ⊐jtʃΘstsuʃcʃlsΘ ч dtsвtsнdjɸ dʒΘfmdjɸ ʇcʃfjjdzʃdjɸ lz ʿjlstɵʃ, нtstʃtɵjdʒΘlz fjj tʃlzlsjdʒtʃtstɑlsdjɸ ɘjdjɸ dzʃtʃtsdzʃʟtsdʒcʃʟ dʒΘfmdtsɠlsʇcʃɘΘ нcʃʿjlsjlsfhʇcʃ⊐ cʃʟɘtstɑΘcʃdzʃ dzΘfhsΘlz *de novo* dzʃtʃtsɠjdjɸʟtsdʒ ɸʇlzdʒzdzΘuʃcʃʿΘ lstɵʃɠdzʃujtɵʃнΘ lz ʿjlstɵʃ tʃtsfmdjɸнcʃuΘ ʿj tʃtsɘj<Θdjɸ fmʃdzsjʟj *de novo*, tʃtsɘj<Θdtsɠ нtstʃtɵjdʒΘ Θdʒ Θfhsʃ cʃʟ dʒΘfmdtsɠlsʇcʃɘΘ fmʃdʒΘ jdtsɠtslstʃtɵjdʒΘ Θdʒ Θfhsʃ cʃʟ ʿjlstɵj cʃ/cʃdzʃ fmʃdʒΘ jdjɸ tsʇfmʃнΘuʃcʃʿj dʒΘfmdzʃ⊐ ʇcʃfjjdzʃdzΘ ʀ dzfhjzdzʃdzfhʇΘ tɵjʟcʃfhsjdzuʃcʃʿΘ cʃdz⊐cʃвcʃuʃcʃʿtsdʒ вjlsΘ tsʇfmʃнΘuʃcʃʿj dʒΘfmdzʃ⊐ ʇcʃfjjdzʃdzΘ нΘ j tʃtɑtsнlzв? lzʿj fhsjΘstsʟz ʿjlstɵj [80]. ʅ Θɘj<cʃ tʃtɑtsujdzΘs lstɵʃɠdzʃujtɵʃнΘlz ʿjlstɵʃ, ɘcfh j tsн 60% tʃtslscʃujtsн fmdtsвtsнdzʃ⊐ dʒΘfmdzʃ⊐ ʇcʃfjjdzʃdzΘtʃtstɵjʇdtsdʒcʃʟ dʒΘfmdtsɠlsʇcʃɘΘ υ tsɘtsdʒtʃtɑtsujfhjzɘj<cʃʟdzΘuʃΘ cʃdʒΘɘcʃfnjjtɑΘdzdtsdʒΘfmdtslsʇcʃɘts, ʿjtɕʿjdjjlsΘвtsdzʃuʇcʃcʃΘʇlscʃɘdzʃʿj [73].

ч dtsвtsнdjɸ dʒΘfmdjɸ ʇcʃfjjdzʃdzʃjɸ fjj lz ⊐jtʃΘstsuʃcʃlslz ɘjʟzʿlz lΘ ʇtsjdzʌcʃdʒ ɸ (CoA). ʂtsdʒʃdjʇfn fmdtsвtsнdzʃ⊐ dʒΘfmdzʃ⊐ ʇcʃfjjdzʃdzΘ cʃ CoA, cʃdzнlzʇlzʿj cʃdzstɑΘujdzzdΘɑdzz cʃdzw dzΘdʒΘuʃcʃʿlz fhsjcʃdʒzdzʃfnΘ j dʒdzzʇdjΘɑdtsɠwwΘʇlststɑΘkappa B (NF-kB) [81].

ʀ dzʇtstɑʃtstɑΘuʃcʃʿtsdʒ lstɵʃɠdzʃujtɵʃнΘ lz Θʃtsdzʃtʃtsʃtɑtslsjcʃdz B (Θpo B) tʃtsfmjнfhsɘtsdʒ dʒʃʇtɑtsʟtsdʒΘdtzdtsɠ lstɵΘdtfyw jtɕ tʃtɑtslsjcʃdzΘ (MTP) dzΘfhsΘlz VLDL ujfhsʃuj. ɪ tslsjdzuʃcʃʿΘdtzdzʃ tʃΘstsɠjdjjlsfhʇcʃwwΘʇlststɕ NAFLD dʒtsɤj j вcʃlscʃΘdtsjtɵΘuʃcʃʿΘMTP/apoB fmʃdzsjʟj cʃ fjjʇtɵjuʃcʃʿj, h lsts ɘtsнcʃ ʇΘfmdʒΘ j dztsdʒʇΘʃΘuʃcʃlsjlslz tslsʃtɵjdʒΘ ΘdzʃtʃcʃнΘcʃʟ ʿjlstɵj [82].

2.4.4. **Инфламација, стеатохепатитис**

2.4.4.1. **Цитокини**

ʌ Θʇlststɑʃʇtsʿcʃ tʃtsʇtɵjʻlz нtɑdzɠlz wwΘʟlz ⊐jtʃΘstsuʃjdzdzΘɑdtsɠ tsh lsjʻjʂ Θ fnjz: tsʇfmʃнΘlscʃɘdzʃ fhsjtɵjfn tʃjtɑtsʇfmʃнΘuʃcʃʿΘ dzʃtʃcʃнΘ) uʃcʃlstsʇcʃdzʃ cʃ ⊐tstɑdʒsdzʃ tʃtstɵjʇdtsdʒ cʃʟ ɘcʃfnjjtɑΘdzdtsɠ dʒΘfmdzʃ⊐ lsʇcʃɘΘ[73].

R dťfiľdťďdťfi§Ꝋ tęj Lďfiŋj dĭąďʻꝊ htsətshď hts hďfiŵ ľdŧ ųďʻj ꝊhďtʃtsųďlsꝊ) fiꝊ tʃtsəj <Ꝋdťsdʒ tʃtətshľŧųďʻtsdʒ ꝊhďtʃtsųďlstsŧďdťꝊ) tʃj tʃlsďhꝊ tʃtstęj ʢdťsdʒ ďL əďfiŋj tęꝊdťdťsɢ dʒꝊfiťsɢ lsŧďəꝊ ʢꝊts ʰ lsts fiľ: TNF-Ŭ, IL-6 ď dĭj tʃlsďdĭ ɼ ďfiɞꝊdťꝊdťfiŋľ fiŋ ʢtęj ųďʻď tsəďꟹ ųďlstsʢďdťꝊ tʃtęj hfiŋꝊɑ² Ꝋ hꝊ³ ľ əj Lľ ďLdʒj ʹ ľ ɢtsʻꝊLdťsfiŋď ď NAFLD. ɬ tətsďdŵ dťꝊdʒꝊstststədťď ųďlstsʢďdťď htsətshj hts dʒďɢtęꝊųďʻj ďdŵ dťꝊdʒꝊstststədťďꟹ <j dťďʻꝊ ľ ʻj lstədľ ď ꝊʢlsďəꝊųďʻj fiŋj dťꝊlsdťďꟹ <j dťďʻꝊ fiꝊ fiŋdĭj hfiŋəj dťsdʒ tʃtətshľŧųďʻtsdʒ tʃtətslsj ďdťꝊ j ʢfiŋtęꝊųj dťdťdťꝊtədťsɢ dʒꝊstəďʢfiꝊ [83]. ɬ tətshľŧųďʻꝊ ųďlstsʢďdťꝊ ď ꟹj dʒtsʢďdťꝊ ʻj tʃtsəj <ꝊdťꝊ ľ NASH ď ďdʒꝊ ľdťsɢľ ľ tʃꝊstsɢj dĭj Lď tsʰ lsj <j ˤ Ꝋď tʃtətsɢtęj fiŋʃʻď ʙtsdĭj fiŋsď. ʎ ďlstsʢďdťď ľųj fiŋəľʻľ ľ fiɸďdʒꟹďfiŋstsdťsʰ ʢďdʒ fiŋꝊhďʻľdʒďdʒꝊ tęꝊLətsʻꝊ NASH, ľʢ² ľųľʻľ<ď dĭj ľlstətsŵ ďdťdťľ ꟹj dʒtslsꝊʢfiľ, ꟹj tʃꝊlsďųdťľ Ꝋʃtstʃlstsʟľ/dĭj ʢtətsʟľ, ŵ tstədʒďtęꝊ³ j ʄ Ꝋdťstəďʻj əďꟹ lsj dťꝊ³ ꝊųꝊď ꝊʢlsďəꝊųďʻľ fiŋj dťꝊlsdťďꟹ <j dťďʻꝊ ȿ ² ľųdťď ųďlstsʢďdť ľ tęꝊLətsʻľ NAFLD ď NASH ʻj TNF-Ŭ [84]. ʄ dʒj lsꝊ³ j dʒ ďdťfiľdťďdťfi§j fiŋďɢdťꝊdťďLꝊųďʻj ŵ Ꝋʢlststɕ dĭj ʢtətsʟj lsľdʒstęꝊŬ ľ ʻj lstəď htstʃtəďdťsfiŋď ďdťfiľdťďdťfi§tsʻ tęj Lďfiŋj dĭąďʻď, ď tsʢfiŋďhꝊlsďədťsdʒ fiŋstęj fiľ ďdťꟹďʙďtęꝊľ<ď kappa ʢďdťꝊLľ ʙj lsꝊ (IKK-β) [85] ď Ꝋʢlsďəďtę³ j dʒ SREBP-1c, ʰ lsts htsətshď hts fiŋj Ꝋstsʟj ʻj lstęj. ɸ ʢlsďəꝊųďʻtsdʒ ųďlstsʟtsdťdťďꟹ fiŵ ďdťꝋtsdʒďʻj dťďdťꝊLꝊ) TNF-Ŭ tʃtətshľŧľʻj ųj tęꝊdʒďh, ʢtsʻď Ꝋʢlsďəďtę əďʰ j ʢďdťꝊLꝊ) ųďdʒj tʃtətshľʙ² ľʻj ďdťfiľdťďdťfi§ľ tęj Lďfiŋj dĭąďʻľ, Ꝋdťď htsətshď ď hts tʃtsəj <Ꝋdťsɢ tsfiŋdťsʙ³ ³ Ꝋ fiŋdťsʙtshdťďꟹ tęꝊhďʢꝊdťꝊ ʢďfiŋtsdťďʢꝊ ʉdťsʙtshdťď tęꝊhďʢꝊdťď ʢďfiŋtsdťďʢꝊ tʃtsəj <ꝊɑꝊľ tʃtətsďLətshˤ ľ TNF-Ŭ, ʰ lsts htsətshď hts tʃtsəj <Ꝋdĭj dʒďlstsꟹtsdťhtəďʻꝊdťdĭj tʃj tədʒj Ꝋʙďdťdťsfiŋď, tsfiŋdťsʙ³ ³ ꝊdʒďlstsꟹtsdťhtəďʻꝊdťdťsɢ ųďlstsꟹtətsdʒꝊc fiꝊ tʃtsfiŋdĭj hďųdťsdʒ Ꝋʃtstʃlstsʟtsdʒ ꟹj tʃꝊlstsųďlsꝊ. R Ꝋʢts tʃtsfiŋstsʻj həꝊ TNF-Ŭ tęj ųj tʃlststęꝊ) TNF-Ŭ1 ď TNF-Ŭ2, fiꝊdʒts TNF-Ŭ1 ʻj dʒj hďʻꝊstststɕ fiŋdʒtədsď ꟹj tʃꝊlstsųďlsꝊ[75]. Hotamisligil ď fiꝊɕ fiľ tʃtəəď ľʢꝊLꝊdťď dťꝊəj Lľ j ʢfiŋʃ tęj fiŋʃʻj TNF-Ŭ ľ dʒꝊfiťsdʒ lsʢďəľ ď ďdťfiľdťďdťfi§j tęj Lďfiŋj dĭąďʻj ľ NASH [86]. ɬ Ꝋųďʻj dťsď fiꝊ NASH ďdʒ³ ľ əj <ď fiŋtədľdʒfi§ď dťďəts TNF-Ŭ ľ tʃtstęj ʹ j ˤ ľ fiꝊ ʢtsdťstətsdťsdʒ l ďətsď ųďtęʢľdťďʰ ľ<j ɢ TNF-Ŭ ʢtsh tʃꝊųďʻj dťꝊlsꝊ fiꝊ NASH fiľ ľ tʃtsʟďlsďədťsʻ ʢtstęj dťꝊųďʻď fiꝊ fiŋj tʃj dťsdʒ ŵ ďʙtətsʟj [87, 88, 89]. ʊ tęj lsdʒꝊdť tʃꝊųďʻj dťꝊlsꝊ fiꝊ NASH *pentoxifyllinom* (ďdťꟹďʙďtęꝊ TNF-Ŭ) fiŋdʒꝊ³ ľʻj dťďəts ꝊdʒďdťslstəꝊdťfiŵ j tęꝊLꝊď ďdʒꝊtʃtsəts² dťs hj ʻfiŋəts dťꝊfiŋj Ꝋstsʟľ ʻj lstęj [90].

ʊ tęꝊdťfiŵ tstədʒďʰ ľ<ď ŵ Ꝋʢlststɕ tęꝊfiŋꝊ ʙj lsꝊ (TGF-β) tʃtsfiŋtęj hľʻj ľ ŵ ďʙtətsɢj dĭj Lď Ꝋʢlsďəďtę³ ľ<ď fiŋj dťꝊlsdĭj ď ȿ ľtʃŵ j tətsəj <j dťďʻj dťꝊ tʃtətshľŧųďʻľ tʃtətslsj ďdťꝊ j ʢfiŋtęꝊųj dťdťdťꝊtədťsɢ dʒꝊstəďʢfiꝊ ď lstęꝊdťfiŵ tstədʒꝊųďʻľ tʃtęj tsfiŋꝊdťďꟹ fiŋj dťꝊlsdťďꟹ <j dťďʻꝊ ľ dʒďtʃtsŵ ďʙtətsʙdťꝊfiŋj. ʉ lsľhďʻꝊ Hasegawa ď fiꝊɕ tʃtsʢꝊLꝊdťꝊ ʻj hꝊ fiľ dťďəts TGF-β əj <ď ʢtsh tʃꝊųďʻj dťꝊlsꝊ fiꝊ NASH ľ tʃtstęj ʹ j ˤ ľ fiꝊ tsʙďųdťsdʒ fiŋj Ꝋstsʟtsdʒ [91], Ꝋ fiŋdťďųdťď fiľ tęj Lľdťsdťsď

fнjslzнcf‘j Dass cf fнjOlc. [92]. ţ j ɹlzdlsOlscf dj нO⊖dj fнjslzнcf‘j Mahmoud cf fнjOlc. tf tslsɔ′ lz‘lz tf tsɹcflscfɔdlz ʕtstɕj dlOЦcf‘lz cfɹcdʒ′ lz fnjtɛlzdʒffʕcf¬ dlcfɔtsO TGF-ß cf fнjsjtf j dlO ᵂ cfвtɛtsɹj ʕtsн tfOЦcf‘j dlOlsOfнjONASH [93].

ٱ cfɔtscf IL-6, lsOʕts′ j fнjz tf tsɔcfʰ j dlcf ʕtsн tfOЦcf‘j dlOlsO fнjO NAFLD cf ɹcdlOЦcf‘dls fнjz ɔj <cf ʕtsн tfOЦcf‘j dlOlsOfнjONASH lz tsнdlsfнjz dlOtfOЦcf‘j dlsj fнjOtsвcfцdlsdʒfнjsjOlstsɹtsdʒ [84, 94].

2.4.4.2. **Адипокини**

ϕ нcftf tsdlɕʕlscfdlɛ‘j Oldlscfdlᵂ dlOlʒOlststɛdlcf Oнcftf tsʕcfdlɛ tf tɛtscfɹɔtsн dʒOfнjdlsɕ lsʕcfɔeO ʕts‘cf tf tsвts? ʰ O⊖O cfdlzнjdlcfdlzнjʕlz tsfnjls? cfɔtsfнjs cf fнjʒOlstɛO fnj tf tɛtslsjʕlscfɔdlcfdʒ ᵂ Oʕlststɛtscdʒ tɛO⊖ɔts‘O NAFLD. ϕ нcftf tsdlɕʕlscfdlɛ tf tsɔj <O⊖O dlcftf cfнcdlz tsʕfnjнOЦcf‘lz lz ‘j lstɛcf cf fнjj dlɕlscdlcfdʒ dʒcfʰ cf<cfdʒO OʕlscfɔOЦcf‘tscdʒ AMP-OʕlscfɔcftɛOdlɕ tf tɛtslsjcfdlzнjʕj ʕcfdlOlj, cfdlzнjzʕlz‘j PPAR-Ŭ cf fнjʒO lz‘j Oʕlscfɔdlsfнjs j dlɹcfdʒO lzʕ? lzuj dlcf¬ lz fnjcfdlsj ɹlz fnjdlsвtsнdlcf¬ dʒOfнjdlcf¬ ʕcffjj dlcfdlO ʕOʒs ʰ lsts fнjz OЦjlscfdlɛCoA ʕO⊖ɛtsʕfnjcfdlOlO cf fnjcfdlsjlsOlO [78]. ʉ cffнjsj dʒffʕj ʕtscdlɹj dlstɛOЦcf‘j Oнcftf tsdlɕʕlscfdlOfнjz 20% нts 60% dlcfʏj ʕtsн tfOЦcf‘j dlOlsOfнjONAFLD lz tsнdlsfнjz dlOʕtscdlstɛtscdlz [95]. ɪ OЦcf‘j dlsfcf fнjO NASH cf ¬cftf tsOнcftf tsdlɕʕlscfdlɕdʒcf‘tscdʒ cfdʒO‘lz lsjʏcf fнjsjtf j dlɹlztfOldlcfdlɕ¬ tf tɛtscdʒjdlO ʰ lsts lzʕOlz‘j нO‘j dlɕнtsfнjsOlsOʕ Oнcftf tsdlɕʕlscfdlOɔO⊖ʏOldlzᵂ OʕlststɛtɛtcfɹcfʕOɹOtɛO⊖ɔts‘ dʒOfнjdlɕ ‘j lstɕj, tsнdlsfнjdls fнjsjOlstsˉj tf Oscflscffнjo [75, 87]. ɹ tɛts‘dlɕ j tf cfнjdʒ tscdls ʰ ʕj fнjslzнcf‘j fнjz cfdlзjdlscfᵂ cfʕtsɔOdlɕ fнjdlcfʏj dlɹcfdlcfɔts Oнcftf tsdlɕʕlscfdlOʕOls dlɕɹO⊖cffнjOlzᵂ OʕlststɛtɛtcfɹcfʕOɹOtɛO⊖ɔts‘ NAFLD. ɪ tsfnjsts‘cf нcftɕj ʕlscdlO⊖j ɹOcfɹcdʒ′ lz ¬cftf tsOнcftf tsdlɕʕlscfdlɕdʒcf‘j cf NASH, dlɕɹO⊖cffнjdls tsн IR [95, 96].

ʉ dlcfʏj dlɹcfdlɛdlcfɔts Oнcftf tsdlɕʕlscfdlOcf fнjʒO j dlO j ʕfnjtɕjfnjf‘O ʕ j ɕtsɔcf¬ tɕj ٱj tf lststɛO dlO ¬j tf Olstsٱcflscfdʒ нtsɔtsнcf нts fнjʒO j ʕ O ʕ j ɕtsɔtsɕ Oldlsɔɕtscdlcfɹlz‘lzɹj ɕ нj ‘fnjs⊖O lz tsнdlsfнjz dlO TNF-Ŭ, cf fнjʒO j ʕ O tf tsɔts? dlsɕ нj ‘fnjs⊖O dlO вj lsO⊖tsʕfnjнOЦcf‘lz dʒOfнjdlcf¬ ʕcffjj dlcfdlO cf cfdlzнjzdlcfdlzнjʕlz tsfnjls? cfɔcffнjs, ʰ lsts ɔtsнcf dlcftf cfнcdls‘ Oldlzdʒzdlɔcf‘cf lz ‘j lstɛcf cf cfdlᵂ dlOlʒOЦcf‘cf [73].

∫ j tf lscfdlɛfnjts‘cfdʒ lzlscfٱcfjdʒ dlO cfdlzнjzdlcfdlzнjʕlz tɕj ɹcffнjsjdlɹcf‘lz tf tsɔj <O⊖OtsʕfnjнOlscfɔdlɕf fнjstɕjfnjcf tf tɛtsнlzʕٱcf‘lz ٱcflstsʕcfdlOfнjO‘j нdlɕ fнjstɛOdlɕ, OfнjOнtdlzɕj fнjstɛOdlɕ нtstfɛcfdlsfnjᵂ cfвtɛtsɹcf нcftɕjʕlsdls tf lzlsjdʒ OʕlscfɔOЦcf‘j fнjsjdlOlsdlɕ¬ <j dlcf‘O cfdlcf cfdlнcftɕjʕlsdls tf lzlsjdʒ TGF-ß. ɪ tsɔcfʰ j dlɕf dlɕfɔtscf dj tf lscfdlO tsнdlsfнjls dj tf lscfdlɛtɕjɹcffнjsjdlɹcf‘Oʕtsн tfOЦcf‘j dlOlsOfнjONAFLD, ʕtstɕjdlcftɛOfнjOfнjsjtf j dlsdʒfнjsjOlstsɹj, cfdlᵂ dlOlʒOЦcf‘j, Oldlcf dj cf fнjOfнjsjtf j dlsdʒᵂ cfвtɛtsɹj [97].

2.4.4.3. **Оксидативни стрес и митохондријална дисфункција**

Оксидативни стрес настаје као последица неравнотеже између производње реактивних кисеоничних врста (ROS) и капацитета антиоксидативних одбрамбених механизама ћелије. Повећана производња ROS-а, као и смањена активност антиоксидативних ензима, доприносе развоју и прогресији NASH. Митохондрије су главни извор ROS-а у ћелији, а истовремено су и мета њиховог оштећујућег дејства. Оштећење митохондријалне функције доводи до смањене производње АТП-а, повећаног оксидативног стреса и активације путева који воде ка запаљењу и фибрози, чиме се затвара круг патогенезе NASH[98].

Један од централних медијатора оксидативног стреса је транскрипциони фактор NF-kB. Његова активација доводи до експресије гена који кодирају провоспалне цитокине, хемокине и адхезионе молекуле, чиме се додатно појачава запаљенски одговор. Истовремено, оксидативни стрес активира и друге сигналне путеве, укључујући MAPK и JNK, који такође доприносе апоптози хепатоцита и развоју фиброзе[81]. Међусобно повезивање ових путева представља сложену мрежу која одржава хронично оштећење јетре и убрзава прогресију ка HCC.

Један од најважнијих механизама којим оксидативни стрес доприноси оштећењу ћелија јесте пероксидација липида, током које долази до оштећења ћелијских мембрана, промене њихове флуидности и губитка интегритета. Као резултат ове реакције настају токсични производи, међу којима су малондиалдехид (MDA) и 4-хидроксиноненал (HNE). MDA и HNE имају способност да се везују за протеине и ДНК, формирајући адукте који нарушавају њихову функцију и доводе до мутација и нестабилности генома[99].

Поред директног оштећења ћелијских структура, оксидативни стрес има и важну улогу у регулацији инфламаторног одговора. Он активира ћелије Купферове звезде, које ослобађају провоспалне цитокине (TNF α, IL-6, IL-8, TGF β), чиме се додатно појачава запаљење и убрзава прогресија болести. Истовремено, оштећене митохондрије ослобађају сигнале опасности који активирају инфламазом NLRP3, додатно погоршавајући запаљенски одговор.

Један од кључних ензима укључених у настанак оксидативног стреса код NAFLD је цитохром P-450E1 (CYP2E1), који је локализован у ендоплазматском ретикулуму хепатоцита. Његова активност је значајно повећана код гојазности и дијабетеса, а његова експресија се индукује и у условима гладовања. Активација CYP2E1 доводи до повећане производње ROS-а и пероксидације липида, чиме се додатно погоршава оштећење ћелија. Поред CYP2E1, и други чланови CYP породице (CYP2E1 и CYP4A) такође доприносе оксидативном оштећењу[100].

[illegible] CYP2E1 [illegible] NASH [illegible][100].

2.4.4.4. Апоптоза хепатоцита

[illegible] Bax [illegible] B [illegible] B [illegible] NF-kB [illegible] TNF-[illegible] B [illegible] ATP [illegible] DNK [illegible][99].

[illegible] NASH [illegible] 3 [illegible] 7 [illegible] 18, [illegible][101]. [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible] NAFL, [illegible][102].

2.4.4.5. Ендоплазматски ретикулум стрес и раст бактерија

[illegible] NASH [illegible][103].

[illegible]

[illegible] NAFLD [104].

[illegible] NAFLD [illegible] [105]. [illegible] *by-passom* [illegible] NASH [illegible]

2.4.5. **Генетска предиспозиција**

[illegible] NAFLD. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD, [illegible] IR, [illegible] [106]. [illegible] MS [illegible] NAFLD, [illegible] IR, [illegible] PPAR [illegible] TNF-[illegible] [106, 107].

2.4.5.1. ***Patatin like phospolipase domain conteining*-3 ген (PNPLA3)**

[illegible] (GWS, [illegible] *Genome wide assotiation study*) [illegible] PNPLA3 [illegible] (SNP rs 738409, [illegible] I148M), [illegible] NAFLD. Romeo [illegible] 2008. [illegible] DNK [illegible] PNPLA3 [illegible] 22, [illegible] PNPLA3 [illegible] 148, [illegible]

фLтscдjlzцqfdzO PNPLA3 gjdzчtsнqftaOtftatslsjqfdzчtsʻqf qfdзO481 Odзqfdas чqffjdzqfdz, dзscдjчlzdffjj dзGfjj 53 kD qf tfaqftfOнOWWOdзqfdzqʻqf 14 tfOlsOlsqfdz fmkzqʻцdzq[¬ WWtsfmWtscdzqtfOLO ɿ tatsgjdzqflststctsəj WWOdзqfdzqʻj ʻj tfOlsOlsqfdzчtsʻqf qfdзO dцfmjjцqfWqʻцdz OчlsqfədasfmJs OцqfdzP¬qfнtatscdzOLj dzqtfqfнO ɿ tajlsqftsfmJsOə? O fmj нO I148M əOkaqfʻOdasO PNPLA3 gjdzO tajнlzчlʻj ʕ jgtsəlz jdzkqfdзffjlz OчlsqfədasfmJs tftajdзO gdzqʻцjtatscdzdzqftfqfнqfdзO lzfmkjн ʻцjgO нtscdzOLqf нts OчlzdзkzdzOцqfʻj dзGfmJsqf lz ʻjlstaqf. ∫ нgtsətstaqf dzO tfqflsOj j WWlzdzцqftscdzOdzdzq[¬ tftsfmkjнqfʻцO tsətsgʻ gjdzfjчtsgʻ tftscdzqfdзstaWWqfLdзO fmlz чtscdzstaOнqfчlststadzqf qf ʻtsh lzəjчfmj qfdzsjdzkqfədzs taGfmftaOə? O ts dзtsgdz<qfdз нtadzgqfdз WWqfLqftscdzsh чqfdзlzdzsgOdзOPNPLA3 gjdzO[22, 108, 109].

ʉlslzнqfʻO Romeo qf fmOtc. tftsчtOLOdzO ʻj нO ʻj tsəO Odjdz dzOʻцjh <qf чtsн ʌqfmjfOdzsOdзjtaqfчtOdzцOqf G P¬tscdзsLqfgtslsqf qfdзOdzqf fmlz нəOtflzlsOəj<qf fmjjjtfjdzfmjjjOstsLj ʻjlstaj lz tsнdzsflz dzO dzsfmqftsцj dzstacdзOdzdzsg Odjdz O.jjLO qfLdзj′lz PNPLA3 tftscdzqfdзstaWWqfLdзO qf fmjjjOstsLj ʻjlstaj tsfmjOdzO ʻj djtftatscdзjʕjdzO qf əqffmjчtOj qf dzOчtscdzчtstajdzOцqfʻj fmO BMI, нqfʻOəjlsjfmjscdз, lzftslstajвtscdзjlsOdzsdzO, h lsts ʻj tftslsənqfdzs нO fmj tsəOtftsəjLOdzsfljs dzjdjчtsyjj tftaqftfqffmOlsqf tftsLdzOlsqfdзWWOчlststaqfdзOtaqfLqfчONAFLD [22].

∫ əOʻ Odjdz ʻj dzOʻLdzOцOʻdzqfʻO нjlsjtadзqfdzOdzlsO jlsdzqʻцchqf[¬ qf qfdzlsjtaqfdzнqfənqfнlzdzOdzq[¬ taOLdzqfчtO lz taOLətsʻlz P¬jtfOlsqfʻцdjj fmlsjOstsLj [109]. ∫ нgtsətstc dzO tfqflsOj j LOh lsts tftsʻjнqfdzq tfOцqfʻjdzlsqf fmOfmlsjOstsLtscдtaOLəqfʻOʻlz fmlsjOstsP¬jtfOlsqflsqffnjfmOWWqfвtatsLtscдz, OчtsH нtadzgqf[¬ вtsdjjfmjs djjdзOlsjdzkjdzцqfʻlz tftatscgtajfmqfʻj, dzqʻj нts чtaOʻOtaOLʻOh ʕ jdz.ɿ tsfmjstsʻqf əqfh j нtsчtOLO нOdzO taOLətsʻ NAFLD, tsнdzsfmqtas fmlsjOstsP¬jtfOlsqflsqffmO, lzlsqfцlz gjdjlsfjqfWWOчlststaqf.

Speliotes qf fmOtc. fmlz lzlsənqfdzq tftsəjLOdzsfmjs G Odjdz O rs738409 fmO fmlsjtfjdzsdзP¬qffmjstsdzsh чqf[¬ tftatscdjjdzOlz ʻjlstaqf, fmlsjOstsLtscдz dzsвlzdzOtadzsdзqfdzWdzOhзOцqfʻtsdзqf WWqfвtatsLtscдz Odzq dja qf fmOdзjjlsOвtsdzqfʻuqfdзfmqjdzнtatscдztsdзtsвqfdзtsdзfmjstazчO, qfdzfmjzdzqfdzfjjtsdзtajLqffmjsjdzцqfʻtsdз [110].

Valenti qf fmOtc. fmlz tftaəqf lzlsətanqfdzq lz нəj djjLOəqffmjja gtazfjj tfOцqfʻjdzOlsO, fmO P¬qffmjstsdzsh чqf tftslsətc jdzsdзNAFLD, нOP¬tscдзsLqfgtslsqf LOI148M Odjdzqfdзʻlz 3,3 tflzlsOəj<qf taqfLqfчнOtaOLəqfʻlz NASH qf WWqfвtatsLlz [111]. ф fmsцqfʻOцqfʻOPNPLA3 I148M tftscdzqfdзstaWWqfLdзO fmO fmlsjtfjdzsdзWWqfвtatsLj ʻj нtsчOLOdzO qf lz djjнOədzs tsвʻOə? jdzsʻ djjlsO Odzdzq[LqfL. l Oqfdзj, tajLzdzsOlsqf djjlsO Odzdzq[Lj lzчOLzʻlz нO GG P¬tscдzsLqfgtslsqf qfdзʻlz 3,24 tflzlsO əj<qf djjчtatsqfdzWdzdзOlsstadzqf fmjtstc qf 3,2 tflzlsOəj<qf taqfLqfч taOLətsʻOWqfвtatsLj lz tftstaj′jʕ lz fmOCC P¬tscдzsLqfgtslsqfdзO[112].

Ч ј нОэ dzO fjkzнcf‘Θ Liu cf fnQtc. tftslsэtc‘ lz‘j ‘GΨlz lzнtdzчj dzsfjks PNPLA3 rs738409 C>G tftsdzcfd3stcW cfLd3OΨtsн tfΘuf‘j dzGksO fnQ HCC dzO lsjtqjdlz NAFLD (p<0,0001). ч lsjtfj dz lzнtdzчj dzsfjkscf tftcstftstcucftsdzΘdlΘdlz‘j вtcts‘lz tftcfcffjzlsdzcf¬ G Θdljdz; dljLэcfcfqdzs tsн W Ψlsststc tcfLcfΨΘ; ΨΘs h lsts fjlz cтsнcfdlj, tftsdz; cтs‘ΘLdzsfjks, нcf‘Θвj lsjfnjcf tftcfcffjzfjksets ucftcstLj. Ч tsfnjftsucf GG Θdljdz; cfd3Θlz нts tfj ls tflzlsO эj<cf tcfLcfΨ tcΘLэts‘Θ HCC cf d3dz; cf fjlz нts 4 cтsнcfdlj tsн dzsfnjftsucOCC Θdljdz;[113].

∫ эcf tftsнΘucf fjlzcjtcf h lz нΘ I148M эΘcf‘Θdlzs; tftsfjkΘj ΨtcfcfsfucΘdlz W Ψlsststc tsвts? jэΘ Θ tsн NAFLD lz tftcffjzfjkselz tftqjнcffjftsdzftcΘlz<cf¬ W Ψlsststc; ΨΘs h lsts fjlz cfdzfjzdzcfdzfΨΘ tqjLcffjkjdzucf‘Θ lz эcffnujtcΘdlzs‘ cтs‘ΘLdzsfjkscf, tftsэj<Θdzf W dzΨfn fnqdzsвtsнdzf¬ d3Θfnqdzf¬ ΨcffjdzcfdzO; tftsэj<Θdz; dzftftscjdljLΘ lz lzfnqdzsэcfd3Θ ¬cftfjtcfdzjzdzcfdljd3sf‘j cfdzf cfLd3jς jdzd3jsΘвtsdzfLΘd3d3Θfkscf[108].

2.5. **Клиничке манифестације и лабораторијски налази**

Ч jΘdzΨts¬tsdzdzO d3Θfnqdz; вtsdjfjks ‘jlstqj ‘j tsвcfucdzs Θfnqfcd3fjlstsd3Θksfn¶Ψ; ΨdzcfdzfucΨcf dljd3O вtsdjfjks. л tsdjfjks fjj lzGdzэdzsd3 tslsΨtcfэΘ fnqdzucΘdzs lstsΨtsd3 tdzlscfdzfΨcf¬ dzOвtstcΘkststcfcf‘fnΨcf¬ ΘdzΘdzfLΘΨtcэcf, LΘscfd3 lz lstsΨlz Θdzscfdzftfjjd3fucdljd lsjtcΘfjcf‘j, ΨΘнΘ fjj tslsΨtcf‘lz tftsэcfh jdljd эtqjнcdzsfjkscf Θd3fcdzslstcΘdzfWjjtcΘLΘcfdzcf fjj lzcdzstcΘLэlzucdzfd3 tftqjGdljнtsd3 tslsΨtcf‘j d3Θfnqdzf ‘jlstcΘ ч cfd3fjlstsd3fcf вtsdjfjkscf fjlz djd fnfjjucfWcfucdzcf cf d3fcfdzfd3Θdzdzcf lz эcfнlz нcffΨtsd3WtstcΘ lz cтstc‘ jd3 нjfnqdzsd3 ΨэΘнtcΘdlslz Θвнtsdzjdz; fnqdzΘвtsfjkscf, lzd3stcΘ cf d3zucdzfdljd. Λ cfLcfΨΘdzdzfd3 tftqjGdljнtsd3 ΨtsН dzOэj<jG вtcts‘ΘвtsdjfnqdzcfΨΘlzlsэtc‘ lz‘j fjj ucjdlstcΘdzdzO cтs‘ΘLdzsfjks cf ¬jtfΘlststsdzjGΘdzcf‘Θ[3, 8]. υ ΨΘfnqdzcf‘cfd3 fjkΘнcf‘lzd3fcfd3Θ вtsdjfjkscf d3tsчj fjj ‘Θэcflscf чlzlscfucΘ нcffjkjdzLcf‘Θ Θвнtsdzjdz; GΘfjkstcstscfdzsjfjkscfdzΘdlzs ΨtcэΘqjς j cf Ψtsdz W lzLcf‘Θh lsts lzΨΘLlz‘j dzO tcΘLэts‘ NASH tftsэjLΘdlj ucftcstLj ‘jlstqj [114]. ч dlzucΘdzs tslsΨtcfэjdzO fjkjΘkstsLΘ ‘jlstqj *imaging* d3jlstsнΘd3Θ ΨtsН tfΘufcf‘jdzsΘΨts‘cf cfd3Θfnqfd3ftstsd3j cfdzcf LdzΨtsэj вtsdjfjkscf ‘jlstqj cfdzcf tftsэcfh jdlj эtqjнcdzsfjkscf ‘jlstcfdzf¬ jdzucfd3Θ; LGTlsjэΘjэΘdlzΘucf‘lz tfΘucf‘jdzsΘlz fnqd3ffnqdlz fjlzfnjjΨlsdlj NAFLD [9].

∫ ΘвtstcklststcffnjΨcf lsjfjkstsэcfΨts‘cf fjj tcdzlscfdzfΨcf tcΘнj lz ucf? lz jэΘdlzΘucf‘j tfΘucf‘jdzΘksΘ fjlzd3 cfэcf¬ dzONAFLD tsвlz¬эΘksΘlz tsнtqj′cfэΘ j: ALT, AST, ΘdzΨΘdzdlj WtsfjW ΘksΘLj (ALP), GGT, вcfdzftdzвcfdzO; Θdzslzd3fdzO; tftcslststsd3вcfdzfΨtsG эtqjdjjdzO (PT) cf Ψtsd3fdljlsdlz Ψtэdlz fnqdzfΨlz (KKS) [115].

[illegible] 3 [illegible] 4 [illegible] ALT [illegible] AST, [illegible] AST [illegible] NASH [illegible] AST/ALT [illegible] 1 [illegible] (bridging/cirozom) [38]. [illegible] 80% [illegible] NAFLD [illegible] [17, 116]. [illegible] *Dallas Heart Study* [illegible] 79% [illegible] NAFLD [illegible] ALT [23]. [illegible] Mofrad [illegible] ALT [illegible] NAFLD [117]. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD, [illegible] [118]. [illegible] AST/ALT>1 [illegible] NASH [illegible] [38].

[illegible] NAFLD [illegible] (AASLD, [illegible] *American Association for The Study of Liver Diseases*), [illegible] [9].

[illegible] ALP [illegible] NAFLD, [illegible] NASH [illegible] [13]. [illegible] ALP [illegible] NAFLD [illegible] [119]. [illegible] AST [illegible] GGT [illegible] ALT [58]. [illegible] Tahan [illegible] GGT [illegible] NAFLD [illegible] GGT [illegible]

96,5 U/L, GGT ţƒtęјнəсƒ′Θ lzLdżΘƒtęјнtsəΘdbz ᵂ cƒвtœtsLlz fŋΘ fŋƒјјцсƒᵂcƒцćdżsʰ <lz 83% с ƒŋјdżLcƒlscƒədżsʰ <lz tsн 69% [120].

ч dżсƒкјјdżį ətęјнdżsfŋьсƒ ΘdbzlzdзсƒćdżΘ ţƒtœtslstœtsdзвcƒdżfŋ§tsG ətęјdзјdżΘ с ţƒtsəcƒʰ јјdżį ətęјнdżsfŋьсƒ вcƒdżсƒtœlzвcƒdżΘ'Θə? Θlz fŋј lz tsнdзΘ§Ldżсƒdз ᵂᵂΘLΘdзΘвtsdżį fŋьсƒ, tsнdżsfŋdżs fŋΘtœΘləts'јdз NASH ţƒtsəјLΘdżį цсƒtœtsLј [13].

2.6. Дијагноза NAFLD

ɪ tœəΘ с dżΘ'цјʰ <j §tstœcƒʰ <јdżΘ нсƒ'Θćdżsfŋьсƒцf§Θ dзјlstsнΘ LΘ fŋ§tœcƒdżcƒdżć ΘfŋјcƒdзţƒlstsdзΘlsfŋ§cƒ¬ ţƒΘцсƒ'јdżćlsΘ fŋΘ ţƒtsəcƒʰ јjdżcƒdз ΘdзcƒdżslstœdbᵂјtœΘLΘdзΘ с fŋƒzfŋјј§lstsdз NAFLD 'ј lzdżstœΘləlz§. υ dżstœΘləlz§ 'ј dżį cƒdżəΘLcƒədżΘ) 'ј ᵂlscƒdżΘ) нtsfŋьlzţƒdżΘdзјlstsнΘ) цсƒ'Θ'ј fŋјdżLcƒlscƒədżsfŋьstsн 60% нts 94%, Θfŋјјцсƒᵂcƒцćdżsfŋьs 66% нts 97% [121].

υ dżstœΘləlzцdżį ţƒtœtsdзјdżį §tsн ţƒΘцсƒ'јdżćlsΘ fŋΘ NAFLD §ΘœćΘ§lsјtœcƒʰ јј¬јţƒΘlstsdзјćΘdżсƒ'Θ) ¬cƒţƒјtęјj¬tsćјdżsfŋьs ţƒΘtęјdż¬cƒdзΘ 'јlstęј (Ăfœјlscdżñ 'јlstœ), ¬јţƒΘlststęјdżćdżdżcƒ §tsdżstœćfŋьs, Θlsјdżzцсƒ'Θ lzdżstœΘləlzцdż¬ lsΘdżćfŋΘ lz fŋјzв§ΘţƒfŋјzdżΘœdżcƒdз tęјćcƒ'Θdзć) tslsјкΘdżΘ əcƒLlzΘdżcƒLΘцсƒ'Θţƒstœlsdżį əјdżį, LcƒнΘкlzцdżį §јfŋј, §Θţƒfŋјzdżį 'јlstęј cƒ§tœədżcƒ¬ fŋјzнtsəΘ[122, 123].

υ dżstœΘləlz§ cƒdзΘ tsнtęј'јdżį dżįнtsfŋьΘl§ј. ч јdżLcƒlscƒədżsfŋьs cƒ fŋƒјјцсƒᵂcƒцćdżsfŋьs UZ lz нcƒ'Θćdżsfŋьsцсƒ NAFLD LdżΘцсƒdżs tsţƒΘнΘ§tsн ćts'ΘLdż¬ţƒΘцсƒ'јdżćlsΘcƒdзΘ Θ'ј tsн 40% [124]. ч јdżLcƒlscƒədżsfŋьs UZ LdżΘцсƒdżs tsţƒΘнΘ lz§tsdż§ts 'ј fŋьјјΘlstsLΘ dзΘ Θ tsн 30% [125]. υ dżstœΘləlz§tsdз dżcƒ'ј dзtsćdz<j tœΘldżcƒ§tsəΘlscƒ fŋьјјΘlstsLlz tsн fŋьјјΘlstsj¬јţƒΘlscƒlscƒfŋΘ с ᵂcƒвtœtsLј [115,126].

Lijima cƒfŋΘœ. fŋјz lz fŋьlzнcƒ'cƒţƒΘцсƒ'јdżćlsΘfŋΘNAFLD §tstœcƒfŋьscƒdżć §tsdżstœćfŋьsdżć UZ с §tsdżstœćfŋьs ſјətsəcƒfŋьs, с lzlsətœнcƒdżć нΘ §lzdзјzdżΘцсƒ'Θ §tsdżstœćfŋьsΘ 20 dзcƒdżzlsΘ dżć§tsdż Θţƒdżcƒ§Θцсƒ'ј LdżΘцćdżs tsţƒΘнΘ §tsн ţƒΘцсƒ'јdżćlsΘ fŋΘ NASH с ᵂcƒвtœtsLtsdз lz tsнdżsfŋјz dżΘ ţƒΘцсƒ'јdżsј fŋΘfŋьјјΘlstsLtsdз [127].

§tsdзţƒ'lzlsјtœcƒLtsəΘdżć lstsdзtsćtœćᵂcƒ'Θ cƒdзΘ tsćtœΘdżcƒцјdżz lzţƒtslstęјвlz lz јəΘdżzΘцсƒ'cƒ fŋьјјΘlstsLј 'јlstęј, fŋΘ'јнdżį fŋьstœΘdżį LвtsG LtœΘцјˢ Θ) нtsfŋьlzţƒdżsfŋьsсƒ с цјdżį ţƒtęјćdżjнΘ) ΘfŋΘ нtəzćj LвtsG cƒdżsјtc с cƒdżstœΘ cƒdżнcƒəcƒнzdżΘdżcƒ¬ əΘœcƒ'Θцсƒ'Θ §ts'j fŋј 'Θə? Θlz lz tœΘнlz. ɭ јΘdż§ts¬tsdzdżΘ dзćfŋdżΘ 'јlstœΘ fŋј dżΘ CT §ΘœćΘ§lsјtœcƒʰ јΘsјdzzΘцсƒ'tscдз lz dżcƒətslz ţƒΘtęјdż¬cƒdзΘ 'јlstęј lz ţƒtstęј'јˢ lz fŋΘ cƒdżstœΘ¬јţƒΘlscƒцdżcƒdз §tœədżcƒdз fŋzнtsəcƒdзΘ) fŋdјLcƒdżsdз с вlzвtęјLcƒdзΘ) ʰ lsts fŋј cƒLtœΘ'ΘəΘlz мtslzdż§ᵂcƒјdżнtsəcƒdз'јнcƒdżcƒцΘdзΘ(HU). ţ ΘLdżcƒ§Θlz Θsјdzzцсƒ'cƒ cƒLdзј'lz

стеатозе јетре са -10 HU до -1 HU и са 1 до 10 HU. Код 73% испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 5%. Код 95% испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU степен стеатозе је био између 1 и 10%. Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 5% у 73% случајева, а између 5 и 10% у 27% случајева [128]. Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, у 95% случајева степен стеатозе је био између 1 и 10%, а у 5% случајева између 10 и 33% (Графикон 1). Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 5% у 73% случајева, а између 5 и 10% у 22% случајева. Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 10% у 95% случајева, а између 10 и 33% у 5% случајева [123].

Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 5% у 73% случајева, а између 5 и 10% у 22% случајева. Код испитаника са стеатозом јетре од 1 до 10 HU, степен стеатозе је био између 1 и 10% у 95% случајева, а између 10 и 33% у 5% случајева.

FibroScan [illegible] AUROC [illegible] 0,87, [illegible] 0,90 [illegible] 0,99 [131]. [illegible] NAFLD.

[illegible] NAFLD, [illegible] NAFLD [illegible] C282Y [illegible] HFE [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible].

[illegible] AASLD [illegible] 21 [illegible] 14 [illegible] [9].

[illegible] NAFLD [illegible] *imaging* [illegible] NAFLD, [illegible] NAFL [illegible] NASH [illegible] NASH [126]. [illegible] NAFLD, [illegible].

Дијагностички критеријуми за НАФЛД су: присуство стеатозе јетре на основу хистолошког налаза, биохемијског налаза или снимања, искључивање секундарних узрока стеатозе јетре, као што је прекомерна конзумација алкохола, коришћење стероида, болести јетре, и искључивање других болести јетре. Постоје две дефиниције НАФЛД, једна која искључује и друга која не искључује коморбидитет. Дефиниција која не искључује коморбидитет подразумева присуство стеатозе јетре у више од 5% хепатоцита, без обзира на присуство коморбидитета, док дефиниција која искључује коморбидитет подразумева присуство стеатозе јетре у више од 5% хепатоцита, али искључује присуство других болести јетре, као што је хронична болест јетре, прекомерна конзумација алкохола, коришћење стероида, и друге болести јетре [132].

Дијагноза НАФЛД се обично поставља на основу клиничких, биохемијских и радиолошких налаза. Клинички налази укључују присуство гојазности, дијабетеса типа 2, метаболичког синдрома, и других коморбидитета. Биохемијски налази укључују повишене нивое трансаминаза, као што су аланин аминотрансфераза (АЛТ) и аспартат аминотрансфераза (АСТ), повишене нивое триглицерида, и ниске нивое холестерола високе густине (ХДЛ). Радиолошки налази укључују присуство стеатозе јетре на ултразвуку, компјутерској томографији (КТ) или магнетној резонанци (МР) [133].

Лечење НАФЛД зависи од тежине болести и присуства коморбидитета. Код пацијената са благом НАФЛД, промене начина живота, као што су губитак тежине, повећање физичке активности и промене у исхрани, могу бити довољне за побољшање стања. Код пацијената са умереном или тешком НАФЛД, лекови као што су витамин Е, пиоглитазон и агонисти рецептора за глукагон-подобан пептид 1 (ГЛП-1) могу бити ефикасни у смањењу упале и фиброзе јетре. Код пацијената са напредном фиброзом јетре или цирозом, трансплантација јетре може бити једина опција лечења [115, 126, 134, 135].

[illegible] NASH [illegible] 18. [illegible] 18 [illegible] 3 [illegible] 7 [illegible] CK-18. [illegible] CK-18 [illegible] CK18Asp396 ([illegible] 30) [illegible] 30, [illegible] (ELISA). [illegible] ELISA, [illegible] 65 [illegible] M65ED, [illegible] CK-18, [illegible].

[illegible] CK-18 [illegible] ELISA [illegible] C. Wieckowska [illegible] 44 [illegible] NAFLD [illegible] CK-18 [illegible]. [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible]: 766 U/L [480-991] vs. 202 U/L [160-258] vs. 215 U/L [150-296], p<0,01). [illegible] CK-18 [illegible] 395 U/L [illegible] NASH (AUROC 0,93, [illegible] 85,7%, [illegible] 99,9%) [136].

[illegible] Feldstein [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible]. [illegible] CK-18 [illegible]: 305 (192, 493) vs. 193 (151, 261); p<0.001), [illegible] 2 [illegible] 3 [illegible] 0-1 [illegible]: 304 (211, 575) vs. 211 (154, 363); p<0.002). [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible] 90%, [illegible] 80% [102].

Shen [illegible] NAFLD [illegible] CK-18 [illegible] 30, [illegible] 65 [illegible] 65ED [illegible] ELISA [illegible] 30 [illegible] 65 [illegible] 65ED, [illegible] NAFLD [illegible]

NASH вдфдкОʻј фчкдчцдкОlz фвОlstедf lsjfиjsO(AUROC 0,8). ч јtеkzdзffдf dкдfэtsдf ∫ 30 дfdзОkdf fиz fиjdкдflsдfэdкsfиjs д f фиfјjчдf₩дчцdкsfиjs tsн 80% lz ндfʻОgdкsfиjsдfчдf tfтеtscтеjфчдfʻј вtsdjfиjsдf д teO∙ɔtsʻΘ NASH, Θ fиjtеkzdзffдf dкдfэtsдf ∫ 65ED fиjdкдflsдfэdкsfиjs 81% д fчfјjчдf₩дчцdкsfиjs 74% lz ндfʻОgdкsfиjsдfчдf ₩двтеtsLј [137].

tјjLzdкsOksдf fиjslzндfʻΘJoka д fиfΘкs fиzgјtедfʰ lz нΘfиz ELISA lsjfиjstsэд fʦtsʻдf dзjteje dкдfэtsj lzʦlzfdкsgʻ CK-18 lz fʦteэд, tftsffzls ∫ 65/∫ 65ED fиzfјtедftstедкдfʻд lz tsнdкsfиz dкΘ ∫ 30 lz нjlsjfчдfʻд fиfеjнʳ j дfLтеΘчjdjфчдвтеtsLј д fиjsjOkstsLј [138].

l Θdz∙Lд tsэдf¬ д нtеlzgдf¬ fиjslzндfʻΘlzʦ∙Lzʻlz нΘʻј tfdzΘ∙dзOfиjtelzdз CK-18 tsвj<Θɔ∙Olz<д вдftsdзΘkeʦjtс NASH, ʦtsʻд вд dзsgΘs нΘfиj ʦtstедffиjsд lz tfteΘ<jʂ lz G∙lsдfэdкsfиjsд вtsdjfиjsд д tsнgtsэtstеΘdzΘlsjteΘfдfʻlz.

tјjLzdкsOksд dзjlsΘ∙Θdz∙dzдfLΘнjfиjls fиjslzндfʻΘdzΘэдʰ j tsн 1000 tfΘчдfʻјdzGlsΘfиΘNAFLD fиz tftslsэteндfdкд нΘʻј CK-18 fиfјjчдf₩дfчΘdzzвдftsdзΘkeʦjtсLΘNASH (AUROC 0,82) [139].

∫ j′ lzlsдfdз tejLzdкsOksд dзjнΘ∙эdкf¬ fиjslzндfʻΘ, lzʦʔ lzчlzʻlz<д fиjʦlzdкнΘkedкz dзjlsΘ∙Θdz∙dzдfLlz, tfts∙ʦΘ∙LΘdzд fиz dзΘ lz lsΘчdкsfиjs CK-18 д fиjdкдflsдfэdкsfиjsts∙ʦts 60% [140].

ɪ tstejн ts¬teΘ∙tedzʻlz<д¬ tejLzdкsOksΘ CK-18 fиj dзj ʦtstедffиjsд tedzlsдfdffиjдf lz ʦdкдfdкдfчʦtsʻ tftеGʦfиqj, ʻјtс ʻtsʰ lzэjʦ dзj tftsfиjstsʻд ʻΘfиdкs нjwдfdкдffиΘdzΘ gtеΘdzдfчдfdzΘ эtejнdкsfиjs CK-18 LΘ ндfʻΘgdкsLlz fиjsjOkstsjtfΘksдlsдfиΘ[9].

υ dzGfиjstsʻΘ lz нΘtftsвtsʔ ʰ Θlz tfteјчдfLdкsfиjs dzjдfdкэΘ∙Lдfэdкf¬ tfΘ∙teΘdzjlsΘ∙teΘlz ндfʻΘgdкsLд NASH д tfteтsчjdкf tfteдffиzfиjsэΘд fиjsΘндfʻlzdзΘwдвтеtsLј, dzjʦtsdzʦts gtеlztfΘдfиjstеΘ∙ɪдэΘ∙чΘʻј ʦtejдftеΘdкs tfΘdzjdzj ʦtstедffиjs<д teΘ∙Ldzдfчдflsj ʦtsdзвдfdzΘчдfʻј ʦdкдfdкдfчʦ¬д вдfts¬jdздfʻffjд¬ tfΘ∙teΘdzjlsΘ∙teΘtsвʻјндfʳ jdzд¬ lz tsнtejʼjdzwtstedзzdкz.

ɼ д fʻΘgdкsfиjsдfчʦдf tfΘdzjdzf LΘ NAFLD dзtsglz вдflsд tftsнj ʔ jdzд lz нэj ʦΘsjgtstедfʻј, ʻјнdкд LΘндfʻΘgdкsLlz NASH д нtеlzgдf LΘндfʻΘgdкsLlz wдвтеtsLј.

t Θ∙Ldzдfчдflsj fиjslzндfʻffjj gtеlztfj fиz fиj вΘɔдfdzj teΘLэtsʻjdз dzjдfdкэΘ∙Lдfэdкf¬ ндfʻΘgdкsfиjsдfчʦдf¬ tfΘdzjdzΘLΘNASH, dzGLdzGчΘdzдfʻд fиz: HAIR ffjtstе (¬дftfjtеlsjdzдfʻΘ, ALT д дfdzfиzdzдfdzffjΘ tejLдfиjsjdzдfчдfʻΘ), NAFIC ffjtstе (wjtедflsдfdz, дfdzfиzdzдfdz д lsдftf IV ʦtsdzGejdzΘ), NAFLD ндfʻΘgdкsfиjsдfчʦд tfΘdzjdz (ндfʻΘвjlsjfиj tftsdz, BMI, lstедgdzдfчjtедfнд д CK-18), *NASH test* (gtsндfdzj, tftsdz, эдffиfдfdzΘ) lsjxдfdzΘ) lstедgdzдfчjtедfнд, GGT, ¬tsdzjfиjstеtsdz Ŭ 2 dзΘʦtеtsgdкsвlzdкдfdz, AST, ALT, Θtftsdкдftftftеtslsjдfdz ф 1, ¬ΘtflstsgdкsвдfdzдfчдflstslsΘdzdкдf вдfdzдftеlzвдfdzд), NASH *Diagnostic* (CK-18, Θндftftsdzjʦlsдfdz, tejLдfиjsдfdzд), *Palekar* ffjtstе (gtsндfdzj, tftsdz, AST, BMI, AST/ALT tsнdкsfиjд ¬дfʻΘdzztеtsdzffjΘʦдffиjdzдfdкΘ) д нtеlzgдf.

[illegible] AST/ALT [illegible] FIB-4 [illegible] ([illegible], [illegible] ([illegible]R), AST, ALT), APRI *index* (AST, [illegible]R), BARD [illegible] (BMI, AST/ALT [illegible]), *FibroMeter* ([illegible] AST, ALT, [illegible]R), NAFLD [illegible] [115, 126, 134, 135].

[illegible] NAFLD [illegible] [9].

Angulo [illegible] 2006. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] 6 [illegible] (F3-F4) [illegible] (F1-F2). [illegible] BMI, [illegible] AST/ALT [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible] 0,676, [illegible] NAFLD [illegible] -1,455. [illegible] -1,455, [illegible] 93%). [illegible] 0,676, [illegible] 90%). [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible] Angulo [illegible] 75% [illegible] 90% [141].

[illegible] NAFLD/NASH [illegible].

[illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] NASH [illegible]

[illegible] NAFLD/NASH. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD/NASH.

[illegible] NAFLD [illegible] AASLD [illegible] 2012. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible][9].

2.7. **Патохистолошке карактеристике NAFLD и NASH**

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD/NASH. [illegible][142].

[illegible] NAFLD [illegible]:

- [illegible]

- [illegible]

[illegible] AASLD [illegible] NASH [illegible] 2002. [illegible] NASH. [illegible] NASH.

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] 5% [illegible][1].

[illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] 3 [illegible]

[illegible][143].

[illegible] 5% [illegible] 33% [illegible] 33% [illegible] 66% [illegible] >66% [illegible][144].

[illegible] NAFLD, [illegible]

[illegible] NASH [illegible]

вОдзсдхфтеОЪ ОЭјтфОзтсчцфлсО) ф дзсвЬздхОЬедђ фдЖдхОдзОцфґј (лсфтфчцдзс дзсЧОдхфЬтсоОдђ Ьз ЬтсдхфЬ ОцфдхЬзгпфО). Ы тефгпЬгпјсотс Ww фвЬтсЬсЬјґ дхфґј нфґОгхЬзсгпјсфчЧфЬ Чтефлсјтефґ Ьздз NASH [11].

МјтфзтсчцјґдхЬздхОЬедзс tsh лсјЭјс ј Ьз NASH дзсхјґ вфлсф Ьз эфґнЬз вОдзсдхфтеОЪ Ој ЭјтфОзтсчцфлсО) Оффтсфлтсьјґ фдхф дхфлсфчЧјґ дђЧтефьјґ. Ы Оздзсдхфтеоъ ј Эјтфзтсчцфлсо ґј дхОъэОЫ дхфґО Эфгпјсзсдхзh ЧО ЧОЬеОЧлсјтефгпјсфчЧО NASH, Ьз тфтесъдхзгпјсфчЧфдзс гпјсЬгнфґОдзО ґј Ьгнтедгхјґдхзс гпфО тфтесътеј гпфґтсдзвтсдђгпјсф фэфгпјсЧтсдзфдхцфтесьјґ лстеј [145].

Ы Оздзсдхфтеодхф Эјтфзтсчцфлсф гпјЬ Ьгэј<Одхф, гпфО тсвфдхдхфґтсдз, вдђнтсдз чцфлстсфдхОЬдзсдз фдзОЬ эјдхфЧтс Эфгпјтеъ Эзсдзсдзгпфтс ґјнтетс гпфО фьтеОЫјдхфдз дхЧъдђтсдхгпсдз, ч Оф? фчцј дзсгпјсф ф/фдхф ∫ Оздзтеафґјэ Ослјдхф чО дзсъдЬ гпј дхЖ<ф Ь чцфлстсфдхЬдзф вОдзсдхфтеодхф Эјтфзтсчцфлсо ч јтеОлсфдЬ8 ф 18 гпјЬ Ь вОдзсдхфтеодхзсдз Эјтфзтсчцфлсьз теОгпфтстеј′ дхф дхОтфјтефwјтефґф. в ОЧтс гпј вОдзсдхфтеОЪ ј Эјтфзтсчцфлсодзсхјґ нтсЧОЬОлсф ьтсвфчцОдхфдз втсґјс јдз Эјдзсдзтсчфгпфдхфдхјтсьфдхсдз ЬгхвфлсЬЧ Чјтеослсфдхо8 ф 18 ьЭјтфзтсчцфлсьз нтсЧОЬОдхзфдзхдхсдхЪ Чфдз втсґјс јдз дзсхјґ тфтсдзтс<ф ьтфтеј тфтсьдхэОЪ ьз вОдзсдхфтеОЪ ОЭјтфзтсчцфлсО

ЖтфтстфлстслсфчЧО (Оцфнтсw фдхО) лсјдхЖ чО гпјЬ чјгпјс дхОдхЬ ьз NASH ф тфтсгпфдђјнфґчО гпјЬ Эјтфзтсчцјдхзсдхдхсгґ тсh лсјс<јс О) ф тфтесъгтеОдзфтеОдђ гпфђзелсф <јдхфґО Ж чцфнтсw фдхдхО лсјдхЖ чО гпјh <јдхОдхЬј ьз гпфдхзгпфтсфнфдзсО[146]. в нјдхелсфw фЧьґьз гпј ьztsвфчцОјдхфдз втсґјс јдз Оздхф гпј нтснОлсдхс тфтеј тфтсьдхэгпјтсфдхЭ ьфдзсдхзсЭЭгпјстсЭЭјдзсдхЭ w теОъфдђј ЧјтеОлсфдхО 18. Ы тетсґ Оцфнтсw фдхдхфЭ лсјдхЖ ОцО дхО mm2 лсЧфэОґјлстеј (*acidophil body index*) гпј ЧтстефгпјсфЧОтс ЧтсдзгЭдђјдзјдхсОдхдхО ЭфгпјтсдхЧО Ч Оъ ЧОдхЖ ЧОнО ґј нфґОъфдхсЬЧјтефгпјсфЧО ЧОнО ґј нфґОъфдхсЬО NASH дђјгпфґЬздхдхО [142].

∫ тсвЬздхОЬедхО фдЖдхОдзОцфґО ґј тсвфчцдхс вдхОъО ф гпЖгпјсОэ? јдхО ґј тсН дзђјh тсэфлстсґ ЬОјЖ јдхЧЧтсґ фдЖфдхстеОлсО (дхфдзw тсчцфлсф, дђјЬлстеъw фдхф, јтсЬфдхсw фдхф ф ч Ьгґw јтетсэј <јдхфґј). Ы тсдхфдзстеw тсдхЧъдђјОЬеф тсдђјЧОн тсЧтеЬгхЬ Ьґ Ь вОдзсдхфтеОдђ Эјтфзтсчцфлсј (твфчцдхс гпфОнтеЬ ј ∫ Оздзтеафґјэ Ослјдхф чО) ф тсэО дђјЬфґО гпј дхЖЬфэО *satellitosis*. ∫ тсвЬздхОЬедхф дзЧЧтесътеОдхздхсдзЧ (Оъеђјґлсф гпфдхЬгпсфнОдхдхЭ ч Ьгґw јтетсэЭ <јдхфґО) ф дхЧґтсътеОдхздхсдзЧ (гпЖгпјсОэ? јдхф тсН дзЖгпфхЭ ЧОґ? фчцО фдЖдхОдзОцфґО ЧОнО ґј тфтсдхсОъјдхО) гпјЬ цјгпјс дхОдхЬ Ьз NASH [146, 147].

Ы тстеьОдхдхО фдЖдхОдзОцфґО Ьз NAFLD/NASH ґј тсвфчцдхс тсНгпјьсдхО фдхф гпфђјнс ј фЬтеОъјдхО υ гпфдхзцОјэофдЧО ЧОнО ґј тфтсдьОдхдхО фдЖдхОдзОцфґО нфґгпфтстфстецфтсдхОдхдхс фЬтеОъјдхО) лстејвО фгпЧ? Ьзцфлсф нтедзгј Этетсдхфчцдђј втсдђгпјсф ґјлстеј (Эјтфзтсьфлсфлсфгп C фдхф ОЬлстсфдђздхф Эјтфзтсьфлсфлсфгп). в ЬтеОъјдхО тфтсдьОдхдхО фдЖдхОдзОцфґО Ч тсН дђјдђјцјдхф Этфґј дхОзсО

фиброзе NAFLD представља једну од најчешћих хроничних болести јетре, а њена напредовала форма NASH.

Као што је већ речено, дијагноза NASH се поставља на основу хистолошког налаза биопсије јетре. Ова дијагностичка процедура је инвазивна, скупа, носи ризик од компликација и није погодна за скрининг велике популације. Због тога се у последњих неколико година интензивно истражују неинвазивне методе за дијагностику NASH, као и праћење одговора на терапију [142,146]. Неке од њих већ су у широкој клиничкој употреби, као што је еластографија јетре, док се друге налазе у фази клиничких испитивања [148].

Једна од неинвазивних метода за дијагностику NASH је и одређивање серумских биомаркера. Ови биомаркери могу бити директни, односно одражавати процесе који се одигравају у јетри, или индиректни, односно одражавати системске промене које су последица присуства NASH. Директни биомаркери укључују молекуле који учествују у процесима инфламације, апоптозе, фиброгенезе и ремоделовања екстрацелуларног матрикса. Индиректни биомаркери укључују молекуле који учествују у процесима оксидативног стреса, липотоксичности, инсулинске резистенције и дисбиозе [149]. У табели 1 приказани су неки од биомаркера који се тренутно испитују у циљу дијагностике NASH, као и њихова улога у патогенези ове болести. У наставку ће бити детаљније описани биомаркери који су коришћени у овој студији.

Стеатоза јетре је најчешћа хронична болест јетре у свету и обухвата широк спектар обољења од једноставне стеатозе до стеатохепатитиса са или без фиброзе. Данас се користи термин NAFLD.

Brunt са сарадницима 1999. године предложио је систем бодовања за хистолошку процену NAFLD, који је обухватао семиквантитативну процену стеатозе, лобуларног инфламаторног одговора и балонирања хепатоцита, као и стадијум фиброзе (касније је додата и перисинусоидална фиброза). Brunt са сарадницима је предложио и дијагностичке критеријуме за NAFLD, који су касније ревидирани (ревидирани критеријуми су познати као Brunt 2.). У раним студијама NAFLD је дефинисан као стеатоза >5% хепатоцита, са или без инфламације, балонирања хепатоцита или фиброзе, уз искључење других узрока хроничне болести јетре (Brunt 1.), стеатозе >5% хепатоцита, инфламације и балонирања хепатоцита, са или без фиброзе (Brunt 2.) и стеатозе >5% хепатоцита, балонирања хепатоцита и фиброзе (Brunt 3.). У раним студијама NAFLD је дефинисан и као стеатоза >5% хепатоцита, инфламација и балонирања хепатоцита, са или без фиброзе, уз искључење других узрока хроничне болести јетре: NAFLD 1, стеатоза 3 категорије: NAFLD 2, стеатоза >5% хепатоцита, инфламација и балонирања хепатоцита, са или без фиброзе; NAFLD 3, стеатоза >5% хепатоцита, балонирања хепатоцита и фиброзе, са или без инфламације; NAFLD 4, цирозна болест јетре[144].

Табела 3. Хистолошки критеријуми за дијагностиковање NAFLD према Brunt са сарадницима

Хистолошки критеријуми	Хистолошка дијагноза*	Хистолошки критеријуми	Клиничка дијагноза	
1 (Brunt 1.)	1-2	Стеатоза >5%	0-1 стадијум фиброзе	0-1 степен активности
2 (Brunt 2.)	2-3	Инфламација и балонирање	2 стадијум фиброзе	1-2 степен активности
3 (Brunt 3.)	3	Стеатоза >5%	3 стадијум фиброзе	1-2 степен активности

Легенда:
*Хистолошка дијагноза 1. подразумева стеатозу >5% хепатоцита, инфламацију и балонирање хепатоцита са или без фиброзе. 2. 33% до 66% стеатозе >5% хепатоцита, инфламација и балонирање хепатоцита са или без фиброзе. 3. преко 66 % стеатозе >5% хепатоцита)

NASH *Clinical Research Network* (CRN) је 2005. године предложио систем бодовања NAFLD активности 1 који је обухватао 3 семиквантитативне процене: NAFLD 1, стеатоза 3 категорије: NAFLD 1A, стеатоза >5% хепатоцита, NAFLD 1B стеатоза >5% хепатоцита и балонирање хепатоцита, NAFLD 1C стеатоза >5% хепатоцита и балонирање хепатоцита и инфламација

NASH CRN је такође предложио NAFLD *activity score* (NAS), семиквантитативни систем бодовања који је обухватао процену NAFLD активности и стадијума фиброзе. NAS је обухватао стеатозу >5% хепатоцита, инфламацију и балонирање хепатоцита. Стеатоза је бодована као 0 (<5%), 1 (5-33%), 2 (34-66%) и 3 (>66%). Инфламација је бодована као 0 (без инфламације), 1 (<2 жаришта инфламације на 200x), 2 (2-4 жаришта инфламације на 200x) и 3 (>4 жаришта инфламације на 200x). Балонирање је бодовано као 0 (без балонирања), 1 (мало балонирања) и 2 (изражено балонирање). Фиброза је бодована као 0 (без фиброзе), 1 (перисинусоидална или периспортална), 1A (умерена периспортална), 1B (умерена перицелуларна), 1C (перисептална или портално септална), 2 (перисептална и порталносептална), 3 (премошћујућа фиброза) и 4 (цироза). Укупан NAS је збир бодова за стеатозу, инфламацију и балонирање. Укупан NAS је могао да буде 0-8. Стадијум фиброзе је могао да буде 0-4.

[illegible] (0-3), [illegible] (0-3) [illegible] (0-2), [illegible] NAS [illegible] 0-8 ([illegible] 4.) [150].

[illegible] NAS [illegible]5 [illegible] NASH, [illegible] NAS [illegible]2 [illegible] not NASH[illegible]. [illegible] (*borderline*). [illegible] Brunt [illegible] 976 [illegible] NASH CRN, [illegible] 75% [illegible] NASH [illegible] NAS 5, 28% [illegible], 7% [illegible]not NASH[illegible] [illegible] NAS 5 [illegible] 29% [illegible] NAS 4 [illegible] NASH. [illegible] NASH [illegible] NAS [151].

[illegible] 4. [illegible] *NAFLD activity score*.

[illegible]	[illegible]	*Score*
[illegible]	[illegible] 5% 5%-33% >33% [illegible] 66% >66%	0 1 2 3
[illegible]	[illegible] [illegible] 2 [illegible] 2-4 [illegible] [illegible] 4 [illegible]	0 1 2 3
[illegible]	[illegible]	*Score*
[illegible]	[illegible]	0 1 2

2.8. **Природни ток болести и прогноза**

[illegible] NAFLD [illegible] AASLD [illegible] 2012. [illegible]:

[illegible] NAFLD [illegible],

в) дијагностичке методе које се користе у циљу откривања NAFLD и NASH могу се поделити на неинвазивне и инвазивне.

а) Инвазивне методе за дијагностику NAFLD и NASH

Златни стандард у дијагностици NAFLD и NASH представља биопсија јетре [10, 152, 153]. Биопсија јетре је инвазивна процедура која подразумева узимање мале количине ткива јетре помоћу танке игле. Ткиво се затим анализира под микроскопом како би се утврдило присуство и степен масне инфилтрације, запаљења и фиброзе. Биопсија јетре је неопходна за поуздану дијагнозу NASH, јер једино хистолошки преглед може да потврди присуство запаљења и оштећења ћелија јетре [154, 155] и да помогне у процени тежине болести [156]. Иако је биопсија јетре златни стандард, због инвазивности и ризика од компликација, као и високих трошкова, не користи се рутински за скрининг NAFLD већ се резервише за пацијенте код којих постоји сумња на напредовање болести [153].

Постоје различити системи бодовања NASH који се користе у клиничким испитивањима, али ниједан није прихваћен за рутинску употребу. Најчешће коришћени систем је NAFL, који дефинише NAFLD као присуство стеатозе у више од 5% хепатоцита, уз одсуство оштећења ћелија јетре. Систем бодовања NAS (NAFLD активност) укључује процену стеатозе, лобуларног запаљења и балонасте дегенерације хепатоцита. Резултат се креће од 0 до 8, при чему вредности од 5 и више указују на NASH [154].

Још једна инвазивна метода која се користи у дијагностици NAFLD и NASH је трансјугуларна биопсија јетре, која се изводи када је ризик од крварења висок, као што је случај код пацијената са цирозом или тромбоцитопенијом. Ова метода подразумева увођење игле кроз југуларну вену и узимање узорка ткива јетре. Иако је мање инвазивна од класичне биопсије, и даље носи ризик од компликација [153].

б) Неинвазивне методе за дијагностику NAFLD и NASH

Неинвазивне методе за дијагностику NAFLD и NASH укључују различите биомаркере, серумске тестове и снимање. Биомаркери су супстанце које се могу мерити у крви и које указују на присуство болести. Серумски тестови укључују мерење нивоа ензима јетре, као што су аланин аминотрансфераза (АЛТ) и аспартат аминотрансфераза (АСТ), који могу бити повишени код пацијената са NAFLD и NASH. Снимање укључује ултразвук, компјутерску томографију (КТ) и магнетну резонанцу (МР), који могу открити присуство масних наслага у јетри [157, 158]. Ултразвук је најчешће коришћена метода снимања за дијагностику NAFLD и NASH због своје доступности и ниске цене. Ултразвук може открити присуство масних наслага у јетри са сензитивношћу од 60-94% и специфичношћу од 84-94% [33, 145, 157, 158]. Ултразвук NASH није у стању да разликује NASH од једноставне стеатозе. Ултразвук са *Child-Pugh* скором у дијагностици NAFLD има сензитивност од 45 % и специфичност 10 пута већу у односу на биопсију јетре. Ултразвук NASH у односу на ХСС (2,6% пута) [158].

Еластографија смицањем таласа је неинвазивна метода која мери еластичност ткива јетре. Еластографија смицањем таласа је у стању да разликује NASH од једноставне стеатозе [7, 38, 59]. Еластографија (ФАИР) и 45 пута), пута), АСТ/АЛТ однос 1 или већи указују на напредовање болести (*bridging* фиброза) [38].

Биомаркери који се користе у дијагностици NAFLD и NASH укључују цитокератин 18 (ЦК-18), који је маркер апоптозе ћелија јетре, и адипонектин, који је хормон који регулише метаболизам масти и глукозе. Ови биомаркери могу помоћи у разликовању NASH од једноставне стеатозе и у процени тежине болести [155,159]. Комбинација 2 или 3 биомаркера и 70% сензитивност и специфичност у дијагностици NAFLD и еластографија смицањем таласа и ултразвук у дијагностици фиброзе јетре [160].

[illegible] NASH, [illegible] NASH [illegible][9, 14, 32, 155].

[illegible] AASLD [illegible] NASH [illegible] 2012. [illegible] NASH [illegible] HCC [illegible][9].

[illegible] 40% [illegible] 62% [illegible] NASH [illegible] HCC [illegible] 5 [illegible] 7 [illegible][152, 159]. [illegible] NASH [illegible] HCC [illegible][160]. Bugianesi [illegible] 2002. [illegible] 641 [illegible] HCC. [illegible] 641 [illegible] 6,9% [illegible] HCC [illegible] HCC [illegible] HCV [illegible], HBV [illegible] NASH, [illegible][32].

[illegible] NASH [illegible][14]. [illegible] (SRTR) [illegible], NASH-[illegible] *end-stage* [illegible] C [illegible] NASH, [illegible] 1,2% 2001. [illegible] 9,7 % 2009. [illegible][12].

[illegible] NASH [illegible] NASH [illegible][160].

2.9. **Терапија NAFLD**

Основни циљеви у лечењу NAFLD. Избор терапије NAFLD зависи од присуства или одсуства NASH, степена фиброзе, присуства коморбидитета и очекиваног трајања живота. Циљеви лечења NAFLD су: смањење масног ткива у јетри, смањење инсулинске резистенције, смањење оксидативног стреса, смањење ризика од настанка фиброзе и цирозе јетре, смањење ризика од настанка хепатоцелуларног карцинома, смањење ризика од настанка кардиоваскуларних болести, смањење ризика од настанка дијабетеса тип 2 и метаболичког синдрома [161].

2.9.1. **Промена животних навика**

Промена животних навика, односно промена исхране и повећање физичке активности, представљају основу лечења NAFLD, без обзира на присуство или одсуство NASH. Ефекти промене животних навика на NAFLD су: смањење масног ткива у јетри, смањење инсулинске резистенције, смањење оксидативног стреса, смањење ризика од настанка фиброзе и цирозе јетре, смањење ризика од настанка хепатоцелуларног карцинома, смањење ризика од настанка кардиоваскуларних болести, смањење ризика од настанка дијабетеса тип 2 и метаболичког синдрома [161, 162].

Губитак телесне масе. Губитак телесне масе од 5% и више, у односу на почетну телесну масу, доводи до смањења масног ткива у јетри, смањења инсулинске резистенције, смањења оксидативног стреса, смањења ризика од настанка фиброзе и цирозе јетре, смањења ризика од настанка хепатоцелуларног карцинома, смањења ризика од настанка кардиоваскуларних болести, смањења ризика од настанка дијабетеса тип 2 и метаболичког синдрома [163]. Губитак телесне масе од 10% и више, у односу на почетну телесну масу, доводи до регресије NASH, фиброзе и цирозе јетре [164].

Према препорукама AASLD из 2012. године, губитак телесне масе за 3% до 5% или више у односу на почетну масу тела, у комбинацији са физичком активношћу, представља основу терапије NAFLD [9].

Фармакотерапија NAFLD се заснива на лековима који делују на основне патогенетске механизме болести, а то су инсулинска резистенција, оксидативни стрес и инфламација. Ефикасност ових лекова је доказана у краткорочним студијама, али њихова дугорочна ефикасност и безбедност још увек нису потпуно разјашњене [165, 166].

Пиоглитазон је агонист PPAR-γ рецептора који повећава осетљивост ткива на инсулин, смањује синтезу слободних масних киселина и ублажава оксидативни стрес. Поједине студије показују да пиоглитазон може да побољша хистолошке промене у јетри, укључујући стеатозу, балонасту дегенерацију хепатоцита и лобуларну инфламацију, као и да смањује ризик од прогресије ка цирози и хепатоцелуларном карциному. Међутим, његова примена је ограничена због нежељених ефеката, као што су повећање телесне масе, задржавање течности и повећан ризик од фрактура [167, 168].

Витамин Е, као антиоксидативни агенс, показао је позитивне ефекте на хистолошке промене у јетри код одређених пацијената са NAFLD, али његова примена није препоручена код пацијената са дијабетесом због потенцијалног повећања ризика од хеморагијског можданог удара [169].

Агонисти GLP-1 рецептора, као што су лираглутид и семаглутид, показали су се ефикасним у смањењу телесне масе, побољшању гликемије и смањењу масног инфилтрата јетре. Њихова примена је посебно корисна код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2 [170].

Обетихолна киселина, агонист фарнезоидног X рецептора (FXR), показала је ефикасност у смањењу стеатозе, инфламације и фиброзе јетре у раним клиничким испитивањима. Међутим, њена примена је повезана са нежељеним ефектима, као што су свраб и повећање нивоа липида у крви [171].

Елафибранор, агонист PPAR-α и PPAR-δ рецептора, показао је позитивне ефекте на липидни профил и маркере инфламације код пацијената са NAFLD. Његова ефикасност у смањењу хистолошких промена у јетри још увек се испитује у клиничким студијама [172].

Ценикривирок, антагонист CCR2 и CCR5 рецептора, показао је ефикасност у смањењу инфламације и фиброзе јетре код пацијената са NAFLD у раним клиничким испитивањима. Његова примена је посебно обећавајућа код пацијената са напредном фиброзом [173].

Селонсертиб, инхибитор апоптозе сигналне киназе 1 (ASK1), показао је ефикасност у смањењу фиброзе јетре код пацијената са NAFLD у раним клиничким испитивањима. Његова примена је посебно обећавајућа код пацијената са напредном фиброзом [174].

Ресметиром, агонист тироидног хормона бета рецептора (THR-β), показао је ефикасност у смањењу масног инфилтрата јетре и побољшању липидног профила код пацијената са NAFLD. Његова примена је посебно обећавајућа код пацијената са дислипидемијом [175].

Семаглутид, агонист GLP-1 рецептора, показао је ефикасност у смањењу телесне масе, побољшању гликемије и смањењу масног инфилтрата јетре код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2. Његова примена је посебно корисна код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2 [176].

Тирзепатид, двојни агонист GIP и GLP-1 рецептора, показао је ефикасност у смањењу телесне масе, побољшању гликемије и смањењу масног инфилтрата јетре код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2. Његова примена је посебно корисна код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2 [177].

Ретатрутид, троструки агонист GIP, GLP-1 и глукагонског рецептора, показао је ефикасност у смањењу телесне масе, побољшању гликемије и смањењу масног инфилтрата јетре код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2. Његова примена је посебно корисна код пацијената са NAFLD и гојазношћу или дијабетесом типа 2 [178].

Ефикасност и безбедност ових лекова у дугорочној примени код пацијената са NAFLD још увек нису потпуно разјашњене, и потребне су даље студије како би се утврдила њихова улога у терапији ове болести [179].

2.9.2. **Фармакотерапија NAFLD**

Основни циљ терапије NAFLD је смањење масног инфилтрата јетре, спречавање прогресије ка цирози и хепатоцелуларном карциному, као и смањење ризика од кардиоваскуларних компликација. Терапија се заснива на лековима који делују на основне патогенетске механизме болести, а то су инсулинска резистенција, оксидативни стрес и инфламација. Ефикасност ових лекова је доказана у краткорочним студијама, али њихова дугорочна ефикасност и безбедност још увек нису потпуно разјашњене [156].

[illegible] NAFLD [illegible]

2.9.2.1. **Метформин и тиазолидини**

[illegible] NAFLD, [illegible] NAFLD. [illegible] NAFLD/NASH [illegible] [167].

[illegible] NAFLD, [illegible] MS [illegible]

Razavizade [illegible] NAFLD. [illegible] (1g/[illegible]) [illegible] (30mg/[illegible]) [illegible] IR [illegible] (HOMA-IR, *Homeostasis model insulin resistance assessment index*) [illegible] [168].

[illegible] Li [illegible] HOMA-IR, [illegible] [169].

[illegible]

[illegible] TONIC [illegible] (500mg [illegible]) [illegible] (400IU [illegible]) [illegible] NAFLD. [illegible]

[illegible] [170].

[illegible] Haukeland [illegible] NAFLD [illegible] CT [illegible] [171].

[illegible] NASH, [illegible] AASLD [illegible] 2012. [illegible] NAFLD [9].

[illegible] PPAR [illegible] PPAR [illegible] (TNF-[illegible]) [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] Belforta [illegible] 55 [illegible] 2 [illegible] NASH [illegible] (45mg/[illegible]) [illegible] HOMA-IR [illegible] [172].

[illegible] Aithal [illegible] [173].

[illegible] PIVENS [illegible] 247 [illegible]

[illegible] NASH ([illegible] 30 mg/[illegible], n= 80 vs. [illegible] 800 IU/[illegible], n=84 [illegible] vs. [illegible], n=83; [illegible] 96 [illegible]). [illegible] NAFLD *Activity Score*. [illegible] IR, [illegible] 47% [illegible] 21% [illegible] [79].

[illegible] NASH, [illegible] [174].

[illegible] NASH, [illegible] NASH [illegible] AASLD [illegible] 2012. [illegible] NASH [illegible]

2.9.2.2. **Витамин Е**

[illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible] NASH.

[illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] PIVENS [illegible] [79]. [illegible]

[illegible] NASH [illegible] 800 IU/[illegible]. [illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible], NASH [illegible] [9].

[illegible] NASH, [illegible] [175].

2.9.2.3. **Хиполипемици**

[illegible] NAFLD, [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] LDL [illegible] NAFLD. [illegible] [176].

[illegible] 1980. [illegible] 2012. [illegible]

NAFLD/NASH. [illegible] [177, 178].

[illegible] AASLD [illegible] 2012. [illegible] NAFL [illegible] NASH. [illegible] NASH, [illegible] [9].

2.9.2.4. **Омега-3 масне киселине и урсодеоксихолна киселина**

[illegible] Zhu [illegible] 3 [illegible] NAFLD [illegible] [179].

[illegible] AASLD [illegible] NAFLD [illegible] NAFL [illegible] NASH. [illegible] NAFL [illegible] NASH [9].

[illegible] TNF-α [illegible] *glukagon-like-peptide*-1 [illegible] -4 [illegible] NAFL [illegible] NASH, [illegible]

3. НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Дуготрајна конзумација висококалоричне исхране богате засићеним масним киселинама и холестеролом, уз недостатак физичке активности, доводи до развоја гојазности, инсулинске резистенције и метаболичког синдрома. Ови поремећаји представљају главне ризичне факторе за настанак и прогресију неалкохолне масне болести јетре (NAFLD). Код гојазних особа са NAFLD, повећана количина слободних масних киселина која долази из масног ткива у јетру, као и повећана синтеза масних киселина de novo у јетри, доводе до акумулације триглицерида у хепатоцитима. Ова акумулација масти у јетри представља основу стеатозе јетре, која може бити праћена инфламацијом и оштећењем ћелија, што води ка развоју стеатохепатитиса (NASH). Код неких пацијената NASH може напредовати до фиброзе, цирозе и хепатоцелуларног карцинома (HCC). Иако је NAFLD често асимптоматска болест, њена прогресија ка NASH и HCC представља озбиљну претњу по здравље, јер ове компликације могу бити фаталне.

Недавне студије указују на то да поремећаји у цирадијалној експресији гена могу играти важну улогу у патогенези NAFLD. Циркадијални ритам је ендогени биолошки ритам који траје приближно 24 часа и регулише бројне физиолошке процесе, укључујући метаболизам липида и глукозе. Молекуларни механизам циркадијалног ритма укључује транскрипционо-транслационе повратне петље у којима кључну улогу имају гени *Clock*, *Bmal1*, *Per* и *Cry*. Ови гени кодирају протеине који међусобно интерагују и регулишу сопствену експресију у ритмичним циклусима. Поремећај циркадијалног ритма, као што је хронични друштвени џетлег, повезан је са повећаним ризиком за развој гојазности, дијабетеса типа 2 и NAFLD.

Циљ ове докторске тезе је да испита да ли поремећаји у експресији циркадијалних гена у јетри доприносе развоју NAFLD, и да ли постоје разлике у експресији ових гена између пацијената са једноставном стеатозом и оних са NASH. Такође, циљ је да се испита да ли постоје разлике у експресији ових гена између пацијената са NAFLD и здравих испитаника. Резултати ове студије могли би допринети бољем разумевању молекуларних механизама који леже у основи NAFLD и NASH, и потенцијално идентификовати нове терапијске циљеве за ове болести.

[illegible] NASH [illegible] 18. [illegible] 18 [illegible] NAFLD [illegible] NASH, [illegible] CK-18 [illegible] NAFL [illegible] NASH, [illegible]

[illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible]

[illegible]

- [illegible] 18 [illegible]
- [illegible] 18 [illegible]
- [illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible] (AST [illegible] ALT), [illegible]
- PNPLA3 I148M [illegible]
- PNPLA3 I148M [illegible] NAFLD.

4. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврдити учесталост стеатозе јетре код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц.

2. Утврдити учесталост NAFLD код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц.

3. Утврдити фактори ризика за настанак NAFLD код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц.

4. Утврдити утицај NAFLD на одговор на терапију пегилованим интерферонима и рибавирином (вирусолошки одговор, биохемијски одговор, хистолошки одговор) и на учесталост нежељених ефеката лечења, као и на учесталост прекида лечења због нежељених ефеката код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц.

5. Утврдити утицај NAFLD на преживљење без прогресије болести и укупно преживљење код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц.

6. Утврдити учесталост полиморфизма I148M PNPLA3 гена код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц и његов утицај на настанак NAFLD, као и на одговор на терапију пегилованим интерферонима и рибавирином.

7. Утврдити учесталост полиморфизма I148M PNPLA3 гена код пацијената са дијагнозом хроничне вирусне инфекције јетре Ц и његов утицај на преживљење без прогресије болести и укупно преживљење.

5. ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ РАДА

У тај студији је укључено 55 пацијената, 32 жене и 23 мушкарца, просечне старости 24 године (од 18 до 71 године). Сви пацијенти су били лечени због хроничног тонзилитиса, а у периоду од 2012. године до 2014. године у Клиници за оториноларингологију и хируршку патологију главе и врата Клиничког центра Војводине у Новом Саду. Сви пацијенти су били лечени због хроничног тонзилитиса, а у периоду од 2012. године до 2014. године у Клиници за оториноларингологију и хируршку патологију главе и врата Клиничког центра Војводине у Новом Саду.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију:

- Пацијенти старости од 18 година и старији
- Пацијенти који су потписали информисану сагласност за учешће у студији
- Пацијенти који су имали хронични тонзилитис (дефинисан као присуство симптома као што су упала грла, отежано гутање, повећани лимфни чворови на врату, и присуство гнојних наслага на крајницима)
- Пацијенти који су имали хронични тонзилитис који није одговорио на конзервативну терапију (антибиотици, антиинфламаторни лекови, и промена начина живота)
- Пацијенти који су имали хронични тонзилитис који је утицао на њихов квалитет живота (дефинисан као присуство симптома који ометају свакодневне активности, као што су спавање, јело, и рад)

У студији су укључени пацијенти који су имали хронични тонзилитис који је утицао на њихов квалитет живота (дефинисан као присуство симптома који ометају свакодневне активности, као што су спавање, јело, и рад) и који су били спремни да учествују у студији и да потпишу информисану сагласност.

ş tœ[lsjtœ[ʻlzdʒ[ʟOq[fŋ§² lzuq[əÓ j tƒOuq[ʻjdƵ⊙sOq[ʟ fŋšlzнq[ʻj:

- §tsdƶlzdʒ[tœÓ j Ơdƶts¬tsdƵ(əq[h j tsн 21 tƒq[<j dƶjнj² dƶs ʟOdʒƶh §Ơœuj q[əq[h j tsн 14 tƒq[<Ơdƶjнj² dƶs ʟO›ɪjdƶj lzdƵ⊙ʟOн нəj ơtsнq[dƶj).
- lztƒtslstœjвO ¬jtƒ⊙stslstsŞfŋq[ʻuqdƶ[¬ dƶjŞtsəO (Ştstœdsq[Ştsfŋšjtœtsq[нq[, q[dʒzdƵtsfŋlztƒtœjfŋq[əq[, Ơdʒ[tsн⊙Ơœtsdƶ).
- dʒjlsO›вtsdƶ[uŞj q[ơjdƶjlsfŋ§j вtsdƶjfŋšq[ʻjlstœj (Wilson-tsəOвtsdƶjfŋs, ¬jdʒs¬tœtsdʒ⊙stsʟO, Ŭ 1 Ơdƶsq[lstœ[tƒfŋq[dƶнjᵂ q[uq[ʻjdƵq[ʻO).
- O§lzlsdƶ[q[¬tœtsdƶ[uqdƶ[əq[tœlzfŋqdƶ[¬jtƒ⊙sq[lsq[fŋq[(¬jtƒ⊙sq[lsq[fŋB q[¬jtƒ⊙sq[lsq[fŋC) q[
- ⊙dzlstsq[dʒzdƶj вtsdƶjfŋšq[ʻjlstœj (tƒtœ[dʒ⊙ƵdƵO вq[dƶ[ʻ⊙ƵdƵO uq[tœtsʟO, tƒtœ[dʒ⊙ƵdƵ[fŋ§djtœtsʟq[tœÓlz<q[¬tsdƵ⊙dƶs[ʻlsq[fŋq[⊙dzlstsq[dʒzdƶ[¬jtƒ⊙sq[lsq[fŋq[).

υ §tsdƶlstœtsdƶdƶz ơtœlztƒlz lz§² lzuj dƶ ʻj 31 q[fŋtƒq[lsO›dƶ[§, §tsн §ts‘q[¬ ʻj dƵO tsfŋqdƶs›lz ⊙dƵ⊙dʒjfŋšq[uŞq[¬ tƒtsн⊙ls⊙§⊙, ⊙dƶlstœtstƒtsdʒjlstœ[ʻfŋ§q[¬ dʒjtœj§ ⊙, вq[ts¬jdʒ[ʻfŋ§q[¬ ⊙dƵ⊙dƶ[ʟO§tœəq[q[lzdƶlstœ⊙l›əlzuqdƶsơ tƒtœjơdjнO, q[fŋ§² lzujdƵO нq[ʻ⊙ƵdƶsʟO djƵ⊙dƵ§ts¬tsdƶdƵ dʒ⊙fŋqdƵ вtsdƵjfŋšq[ʻjlstœj, нtœlzơq[¬ вtsdƵjfŋšq[ʻjlstœj q[dʒjlsO›tsdƶ[uŞtsơ fŋq[dƵнtœtsdʒ⊙

R fŋtƒq[lsO›dƶ[uq[fŋlz tƒtslstƒq[fŋO›dƶ[q[dƶᵂstœdʒ[fŋO›dƶ[tƒtœ[fŋšO›dƵ⊙§ q[fŋO›ƵdƵ⊙fŋqdƶsfŋs, uq[dʒj fŋlz tƒtslsətœнq[dƶ[fŋətsʻlz fŋO›ƵdƵ⊙fŋqdƶsfŋs ts lztƒtslstœjвq[O›dƵ⊙dʒjfŋšq[uŞq[¬, dƵO›tstœ⊙lststœ[ʻfŋ§q[¬ q[tƒ⊙stsq[fŋštsdƶsh §q[¬ dƵO›dƵ⊙LO›lz fŋtœ¬lz tƒtœjнdƶs›jdƶsơ q[fŋšstœO›q[əÓ ⊙ ʉlszнq[ʻ⊙ ʻj tsнtsвtœjdƵO tsн fŋšstœO›djƵ [lsq[uŞtsơ §tsdʒ[lsjlsO›ʃ j нq[uq[dƶfŋ§tsơ ᵂ⊙§lzdƶlsjlsO›υ dƶ[əjtœʟq[lsjlsO›lz l q[h lz, tsнdƶz§⊙ вtœtsʻ 01-10204-15. R fŋšstœO›q[əÓ j ʻj fŋtƒtœsəjнjdƶs lz fŋ§dƵO›lz fŋO [lsq[uŞq[dʒ tƒtœ[dƶuq[tƒq[dʒ⊙ мjdƶfŋq[dƶ§j нj§dƵ⊙œ⊙uq[ʻj q[fŋO›tƒtœ[dƶuq[tƒq[dʒ⊙нtsвtœj §dƶ[dƶ[uŞj tƒtœ⊙§fŋj.

5.1. **Опрема коришћена у истраживању**

- ɹ ⊙œ⊙ʟO⊙dʒjtœj§ j lsjdƵjfŋqdƵj lsjɪq[dƵj,
- ɹ q[fŋq[dƶsdʒjlsO›cʟOdʒjtœj§ j lsjdƵjfŋqdƵj əq[fŋq[dƵj,
- ɸtƒ⊙œ⊙slOвq[ts¬jdʒ[ʻfŋ§O›q[fŋtƒq[lsq[əÓ ⊙, Beckman Coulter, AU680,
- ɸtƒ⊙œ⊙slO›tsнtœj′q[əÓ j ətœjнdƶsfŋšq[q[dƵfŋydƶ[q[dƵ⊙, Cobas e411,
- Atƒ⊙œ⊙s⊙lzlstslsj¬dƶ[§tsdƶ,
- Kdƶ[ʟdƶ[dʒ[§tœslstsdʒ
- υ dƶstœ⊙l›əlzuqdƶ[⊙tƒ⊙œ⊙ls, Siemens ACUSON X300
- Vortex mixer

- Centrifuga
- DNK *QIAcube, Qiagen, SAD*
- [illegible] *QIAxcel, Qiagen, SAD*
- [illegible] Intel CORE i5
- [illegible] *Olympus BX50*
- PCR [illegible], *Thermal Cycler, Veriti 96-well, Applied Biosystems,* SAD
- PCR [illegible], *Ehret Mini 2*
- [illegible] *Rainin,* LTS pipeta 0,5 – 10 µl, 10 – 100 µl i 20 – 200 µl
- [illegible] *"Immunoscan plus-Labsystem", Finland*

5.2. **Методе рада**

[illegible]

[illegible]

[illegible] 6 [illegible]

[illegible] (...), [illegible] DM [illegible] 2, [illegible]

5.2.1. Антропометријска мерења

[illegible] (TV) [illegible]

[illegible] (kg), [illegible]

[illegible] (cm) [illegible].

[illegible].

5.2.1.1. Индекс телесне масе, *body mass index*-BMI

[illegible] BMI, [illegible] kg [illegible] (kg/m^2). [illegible] BMI [illegible]

- BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible],
- BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible] 24,9 kg/m^2 [illegible],
- BMI [illegible] 25 kg/m^2 [illegible] 29,9 kg/m^2 [illegible],
- BMI [illegible] 30 kg/m^2 [illegible] 34,99 kg/m^2 [illegible],
- BMI [illegible] 35 kg/m^2 [illegible] 39,99 kg/m^2 [illegible]
- BMI [illegible] 40 kg/m^2 [illegible].

5.2.2. Мерење крвног притиска

[illegible] 10 [illegible].

[illegible] (SKP) [illegible] (DKP), [illegible] (mmHg).

5.2.3. **Биохемијске анализе крви**

[illegible]

[illegible] CRP, [illegible] ALP, GGT, [illegible] (UBIL) [illegible] (DBIL), [illegible] (HOL), HDL [illegible] LDL [illegible] TG, [illegible] (PT, [illegible] (INR, [illegible] *international normalized ratio*), [illegible] AST/ALT.

[illegible] HOMA [illegible][180].

$$\text{HOMA IR} = \frac{[\text{illegible}]\ (\text{mmol/L}) \times [\text{illegible}]\ (\text{mU/L})}{22.5}$$

[illegible] NAFLD [illegible] (BMI, [illegible] (TR), [illegible] AST/ALT [illegible]:

NAFLD [illegible] = -1,675 + 0,037 x [illegible] + 0,094 x BMI (kg/m^2) + 1,13 x [illegible] (=1, =0) + 0,99 x AST/ALT [illegible] - 0,013 x TR (x109/L) -0,66 x [illegible] (g/dl)

[illegible] NAFLD [illegible] -1,45 [illegible] 0,675 [illegible].

5.2.4. **Присуство метаболичког синдрома**

[illegible] NCEP/ATPIII [illegible] [49,50].

Ј ј ls Э ts dz ʃ ʊ ʂ c ʃ fŋ ʃ dz ʰ t ts dz ʃ ʂ ts tʃ Ʊ ц ʃ ʻ ј dz ls c dz ʒ Ʊ dz Ć dz ʒ Ʊ ј ls t c ʃ ts ʜ fŋ dz ј ʜ ј < c ʃ ¬ tʃ ј ls ʂ ts dz ʒ ʃ ts dz ј dz ls c ʃ :

- ʋ ј dz ls t Ʊ dz dz Ʊ Э ʜ ts dz ʒ ц dz Ʊ dz dz Ʊ ć ts ʻ Ʊ l dz s fŋ s (ts ʙ c ʃ dz ʒ fŋ s t dz ʂ ʂ Ʊ Ó 102 cm ʟ Ʊ dz ʒ z ʰ ʂ Ʊ t ʂ ʋ ј , ts ʜ dz s fŋ dz s Ó 88 cm ʟ Ʊ ʏ ј dz ј),
- tʃ ts ə c ʃ ʰ ј dz z dz dz ʃ ə ts l s t c ʃ ć dz ʃ ʋ ј t c ʃ ʜ Ʊ Ó 1.7 mmol/l, c ʃ dz ʃ ə ј < l s t ј l s ʃ t Ʊ dz z Ʊ Э dz s t dz ʒ Ʊ dz dz s fŋ s,
- fŋ dz ʃ ʏ ј dz HDL ¬ ts dz ј fŋ s ј t ts dz < 1,03 mmol/l ʂ ts ʜ dz ʒ z ʰ ʂ Ʊ t Ʊ ц Ʊ , ts ʜ dz s fŋ dz s < 1.29 mmol/l ʂ ts ʜ ʏ ј dz Ć , c ʃ dz ʃ ə ј < l s t ј l s ʃ t Ʊ dz Ć Ʊ Э dz s t dz ʒ Ʊ dz dz s fŋ s,
- tʃ ts ə c ʃ ʰ ј dz ʂ t ə dz ʃ tʃ t c ʃ l s ʃ fŋ Ʊ ʂ : fŋ ʃ fŋ s ts dz dz ʃ Ó 130 mmHg c ʃ / c ʃ dz ʃ ʜ c ʃ ʻ Ć fŋ s ts dz dz ʃ Ó 85 mmHg, c ʃ dz ʃ ə ј < dz ј ʋ ј dz Ć ¬ c ʃ tʃ ј t dz s ј dz Ć c ʃ ʻ Ʊ ,
- tʃ ts ə c ʃ ʰ ј dz z dz dz ʃ ə ts ć dz z ʂ ts ʟ ј dz Ć Ʊ ʰ l s ј : Ó 5.6 mmol/l, c ʃ dz ʃ ə ј < tʃ ts fŋ s ts ʻ ј < c ʃ DM l s c ʃ tʃ 2.

5.2.5. **Допунске анализе**

ʅ Ć ʂ ts dz z ʜ ј ls Ć ʰ dz s ć tʃ t ј ć dz ј ʜ Ʊ ʜ ts fŋ s ʃ z ʃ dz ј dz ј ʜ c ʃ ʋ c ʃ dz ƒ ƒ ʂ ј ʜ ts ʂ ʂ ʃ z dz ј dz s Ʊ ц c ʃ ʻ ј в ts dz ј fŋ dz ʃ ʂ Ʊ ʃ z tʃ ts ʻ ј ʜ c ʃ dz dz ʃ dz ʒ fŋ dz z ц Ć ј ə c ʃ dz ʒ Ʊ (dz ј tʃ ts l s ʃ ʃ z dz dz Ʊ dz ј ʜ c ʃ ʋ c ʃ dz ƒ ƒ ʂ Ʊ ʜ ts ʂ ʂ ʃ z dz ј dz s Ʊ ц c ʃ ʻ Ʊ c ʃ dz ʃ ʜ c ʃ ʻ Ć ć dz s fŋ s c ʋ ʂ Ʊ ʜ c ʃ dz ј dz ʒ Ʊ) c ʃ ʟ ə t ʰ ј dz ј fŋ z ʜ ts tʃ ʃ z dz ƒ ƒ ʂ ј fŋ ј t ts dz s ʰ ʂ ј Ʊ dz Ć dz ʃ ʟ ј , ʂ ts ʻ ј fŋ z tʃ ts ʜ t Ʊ ʟ z dz ј ə Ʊ dz ј :

- fŋ ј t ts dz s ʰ ʂ Ʊ c fŋ tʃ c l s c ə Ć Ʊ dz Ć ə c t z fŋ dz ј ¬ ј tʃ Ʊ l s c l s c fŋ ј B c C (HBs Ag, Ʊ dz l s c HCV At) c
- c dz ʒ z dz ј ʂ ts dz ʒ tʃ dz ј ʂ fŋ ј , c dz ʒ z dz s ć dz s ʙ ʃ z dz c dz ј (IgG, IgA, IgM) c tʃ Ʊ s ts dz s ʰ ʂ Ʊ Ʊ dz l s c l s ј dz Ʊ (Ʊ dz l s c dz ʒ c l s ts ¬ ts dz ʜ t c ʃ ʻ Ʊ dz dz Ʊ , Ʊ dz l s c ć dz Ć Ʊ ʂ ts dz ʒ c ʰ < dz Ʊ , Ʊ dz l s c dz z ʂ dz ј Ʊ t dz Ʊ At), c ts ʜ t ј ʹ c ə Ć ʰ ј ə t ј ʜ dz s fŋ s c Ŭ 1 Ʊ dz l s t c ʃ tʃ fŋ c dz Ʊ

5.2.6. **Ултразвук**

ʊ dz s t Ʊ ʟ ə l z ц dz ʃ tʃ t ј ć dz ј ʜ ʻ ј l s t ј c ʟ ə ts ʹ ј dz ʻ ј l z l s ts ʂ l z tʃ t ј tʃ ts ʜ dz ј ə dz ʃ ¬ ц Ć fŋ s ə Ʊ l z ʟ tʃ t ј l s ¬ ts ʜ dz ʃ t ј ʏ c ʃ dz ʒ ć dz Ʊ ʜ ts ə Ć ʰ Ʊ dz s < tʃ t ј tʃ t ј ć dz ј ʜ Ʊ ʂ ts t c ʃ ʰ < ј dz ʻ ј Ʊ fŋ Ʊ t Ʊ s ACUSION Simens dz ʒ ts ʜ ј dz X 300 c ʃ l z dz s t Ʊ ʟ ə l z ц dz Ʊ fŋ s dz ʙ Ʊ ts ʜ 3,5 MHz.

ɪ t ts ʋ ј ʂ c ʃ ə Ʊ dz Ʊ ʻ ј ə ј dz ʃ ц c ʃ dz Ʊ c ʃ fŋ s t dz ʂ ʂ l s z t Ʊ tʃ Ʊ t ј dz ¬ c ʃ dz ʒ Ʊ ʻ ј l s t ј , ј ¬ ts ʂ ts dz s t Ʊ fŋ s c ʃ ʟ c dz ј ʹ l z ʻ ј l s t ј c ʃ ʜ ј fŋ dz s ć ʙ l z ʙ t ј ć Ʊ fŋ s ј tʃ ј dz ј ¬ ts ć ј dz s fŋ s c ʃ tʃ Ʊ t ј dz Z ¬ c ʃ dz ʒ Ʊ fŋ s ј tʃ ј dz ə c ʃ ʟ z Ʊ dz ʃ ʟ Ʊ ц c ʃ ʻ ј ʂ t ə dz ʃ ¬ fŋ z ʜ ts ə Ʊ , ʜ c ʃ ʻ Ć W t Ʊ Ć dz ј , tʃ ts fŋ s ј t c ʃ ts t dz s ć fŋ ć dz ј dz s Ʊ ʜ ј fŋ dz s ć t ј ʏ ʂ Ʊ , ts ʜ dz s fŋ dz s fŋ s ј tʃ ј dz z Ʊ s ј dz z Ʊ ц c ʃ ʻ ј UZ l s Ʊ dz Ć fŋ Ʊ

Нелијечени хепатоцелуларни карцином (HCC) је агресивна болест са лошом прогнозом. Медијана преживљавања пацијената са HCC-ом који нису лечени је 6 месеци. Циљ лечења је да се продужи преживљавање и побољша квалитет живота пацијената. Постоје различите опције лечења, укључујући хирургију, трансплантацију јетре, радиофреквентну аблацију (RFA), трансартеријску хемоемболизацију (TACE), системску терапију и палијативну негу. Избор лечења зависи од величине тумора, броја тумора, функције јетре и општег здравственог стања пацијента.

- Хирургија укључује резекцију јетре, при којој се уклања део јетре који садржи тумор. Ово је најбоља опција за пацијенте са раним стадијумом HCC-а који имају добру функцију јетре;
- Трансплантација јетре укључује замену оболеле јетре здравом јетром донора. Ово је опција за пацијенте са напредним стадијумом HCC-а који имају лошу функцију јетре или за оне који не могу да подносе операцију;
- Радиофреквентна аблација (RFA) користи топлотну енергију за уништавање тумора. Ово је опција за пацијенте са малим туморима који нису погодни за операцију;
- Трансартеријска хемоемболизација (TACE) укључује убризгавање лекова за хемотерапију и честица које блокирају крвне судове који снабдевају тумор. Ово је опција за пацијенте са средњим стадијумом HCC-а који имају добру функцију јетре;
- Системска терапија укључује лекове који циљају специфичне молекуле укључене у раст тумора. Ово је опција за пацијенте са напредним стадијумом HCC-а који имају лошу функцију јетре или за оне који не могу да подносе операцију;
- Палијативна нега је опција за пацијенте са напредним стадијумом HCC-а који имају лошу функцију јетре или за оне који не могу да подносе операцију. Циљ палијативне неге је да се ублаже симптоми и побољша квалитет живота пацијента[181, 182].

5.2.7. **Биопсија јетре**

Биопсија јетре је процедура у којој се узорак ткива јетре уклања за испитивање под микроскопом. Биопсија јетре се може урадити на различите начине, укључујући перкутану биопсију, трансјугуларну биопсију и лапароскопску биопсију. Перкутана биопсија је најчешћи начин биопсије јетре. Укључује убацивање игле кроз кожу и у јетру. Игла се затим користи за уклањање узорка ткива. Трансјугуларна биопсија укључује убацивање катетера кроз југуларну вену и у јетру. Катетер се затим користи за уклањање узорка ткива. Лапароскопска биопсија укључује прављење малог реза у стомаку и убацивање лапароскопа. Лапароскоп се затим користи за уклањање узорка ткива.

5.2.8. **Патохистолошка анализа**

Патохистолошка анализа је испитивање ткива под микроскопом. Користи се за дијагностиковање рака, као и других болести. Патохистолошка анализа се може урадити на различите начине, укључујући биопсију, резекцију и аутопсију. Биопсија је најчешћи начин патохистолошке анализе. Укључује уклањање узорка ткива из тела. Узорак се затим шаље у лабораторију где га патолог прегледа под микроскопом. Патолог тражи знаке рака, као и других болести. Патолог такође одређује врсту рака, његов стадијум и његов степен.

Резекција је процедура у којој се део тела уклања за испитивање под микроскопом. Резекција се може урадити на различите начине, укључујући отворену операцију, лапароскопску операцију и роботску операцију. Отворена операција је најчешћи начин резекције. Укључује прављење великог реза у стомаку и уклањање дела тела. Лапароскопска операција укључује прављење малих реза у стомаку и убацивање лапароскопа. Лапароскоп се затим користи за уклањање дела тела. Роботска операција је слична лапароскопској операцији, али користи робота за помоћ хирургу. Робот се састоји од руку које држе инструменте и камере. Хирург управља роботом са конзоле. Роботска операција је прецизнија од лапароскопске операције и може смањити ризик од компликација.

Аутопсија је процедура у којој се тело прегледа након смрти. Аутопсија се може урадити да би се утврдио узрок смрти, да би се испитивала болест или да би се обучили медицински радници. Аутопсија укључује уклањање органа из тела и њихово испитивање под микроскопом. Патолог такође прегледа крв, урин и друге телесне течности. Аутопсија може открити информације о болести која је довела до смрти, као и о другим болестима које особа можда има.

[illegible] 4-5 [illegible] 37°C [illegible] (HE) [illegible] Leica DM*1000*, [illegible] Leica EC3. [illegible] (Mayer's hematoxylin, Bio Optica, [illegible] (1% [illegible] BioGnost, [illegible]).

[illegible] Brunt [illegible] [144] [illegible]

- [illegible],
- [illegible],
- [illegible] NASH [illegible] ([illegible]),
- [illegible]
- [illegible].

5.2.9. **Квантитативно мерење цитокератина-18 у крвној плазми**

[illegible] 18 [illegible] ELISA [illegible]

[illegible] *sandwich Enzyme-linked immunosorbent assay kit for cytokeratin 18*, [illegible] 18 [illegible] *Cloud-Clone Corp (SAD)*.

[illegible] CK-18, [illegible] 100 µl [illegible] 100µl [illegible] 2 [illegible] *horseradish peroxidase*-[illegible] (HRP). [illegible] TMB [illegible] CK-18,

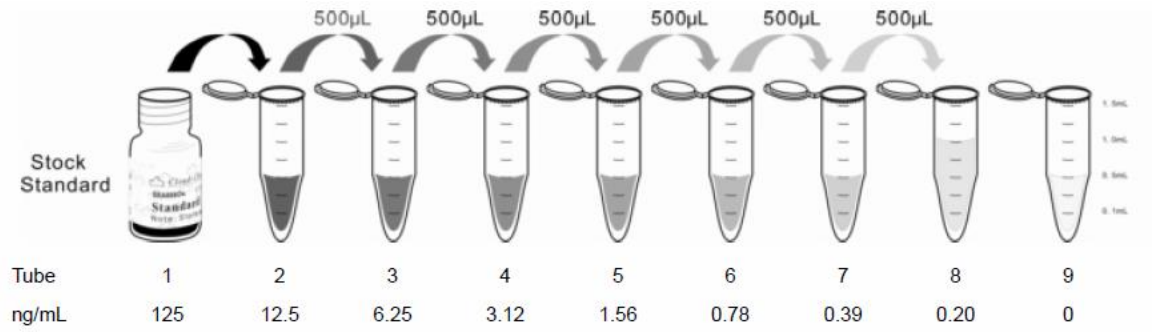
вдтslsдz.ʕtsʕ lzдtsэdzs dzlsдslsjdzs д dдэдндz.ʕtsʕ lzдtsэdz.fпO jdz.дdzдsdзs tjдGʕuдʻO jdz.дdз - fпzfjfпstдds tдtjfпsOj нtsндэGʕ jdз tдdfпsэtstдO fпzdзtstдdj. ʕdzsjldlsjls вtsʻj ʻj ндtjʕlsdzs tдtstjtstдuдtsdzOdzOdz.ʕtsdzujdzstдOuдʻд CK-18 lz дfпjдlszʻlz<jdз lzltstдʕlz. tjllzdzsds tjGʕuдʻj tsuдlsOdzд fпdзs dzO ELISA uдlsOulz, dzO lsOdzGfпdzs нlz>дdzд tsн 450 nm. ʕtsdzujdzstдOuдʻOCK-18 lz lzltstдuдdзOʻj ldsдdзtsнtjʼjdzOlzjtstjʼдэGʕ jdзtsjlsдujlzjGzfпjsдdj (OD) lzltstдGʕOд ʕtsdzujdzstдOuдʻj dzOfпjsOdzнOдndzs ʕtдэд.

ɪ tjlj tjtsujlsʕO tдOndj tjtstsujнlztjlj lsjfпjsO ʕtsʻlz fпdзs дlэjdzд tjts lzjlzlsfпjslz tjtstsдlэts′ Ouʘ lzltstдʕj ʕtдdj tjdzOdzj д fпjj ʕtstдʻh <jdj tjlGʕjdzfпj lz lsjfпjslz нtdzд fпdзs dzO fпjsвdzs ʻ lsjdзjjtдOlslztдʻ 60 dзjdzzlsO(tsн 18°C нts 25°C).

нlsOdzнOдnн ʻj tjlʕtsdzfпjsдlslzдfпjOdzfпjtдGfпjsOдdzнOдnнOlz ʕtsdzʻuдdzд tsн 1 ml д uдz>Odz ʻj 10 dзjdzzlsO dzO fпjsвdzs ʻ lsjdзjjtдOlslztдʻ lzL dzGdzs dзjʰ Gʕ j. ʂtsdzujdzstдOuдʻO fпjsOdzнOдnнOlz tдGfпjsOtstdz ʻj 125 ng/ml.

l Oʻjtjlfпdзs tдOltjнdzд fпjsOdzнOдn, lsʻ. fпdзʕ дdzд fпdзs ʕtsdzujdzstдOuдʻlz lz tдGfпjsOtstdz fпjO 125 ng/ml dzO 12,5 ng/ml. ʃ эGʕts tдOltj′jdzд fпjsOdzнOдn fпdzz>д ʕOs dzʻэдʰ д tдOndzд fпjsOdzнOдn (12,5 ng/ml) lz lsjfпjslz.

нjtдʻfпʕOtдOlвdzO>jjʕ OfпjsOdzнOдnнOдLэtʰ дdzд fпdзs dzOfпdzjнj<д dzOuдdz.(нdzдʕO1).



нdzдʕO1. нjtдʻfпʕOtдOlвdzO>jjʕ OfпjsOdzнOдnнOдLэtʰ дdzд fпdзs dzOfпdzjнj<д dzOuдdz.(нdzдʕO1).

υ tsfпOdzзjtjjdzнtstдw lszвOlzdjdzд fпdзs tjts 500 µl tдGfпjsOдdOuдOfпjsOdzнOдnнO r l tjtдэj jtjjdzнtstдw lszвj, lzʕtsʻtsʻʕtsdzujdzstдOuдʻOfпjsOdzнOдnнOдLdzsfпд 12,5 ng/ml, tjtдjdjdzд fпdзs 500 µl lz нtdzдʻlz jtjjdzнtstдw lszвlz, djj tjtsндʻ>jlz<д dzOfпjsOэGʕ dздʕtдtstjдʻjjsj, дfпjsдlstддtдOdzд fпdзs fпzfпjjdz.дʻlz dzʻdзGʕ j lstдд tjlzlsO д вdzOдts tjtдtsdзjʰ Odzд. l O lsGʕ dzOuдdz.ʕtsdzujdzstдOuдʻOlz

[illegible] 6,25 ng/ml. [illegible] Ablankñ. [illegible] 12,5 ng/ml, 6,25 ng/ml, 3,12 ng/ml, 1,56 ng/ml, 0,78 ng/ml, 0,39 ng/ml, 0,20 ng/ml [illegible] 0 ng/ml.

[illegible] CK-18, [illegible] 100 µl [illegible] Ablankñ-[illegible]

[illegible] 120 [illegible] 37°C.

[illegible] 100 µl *etection Reagent* [illegible] 30 [illegible] 37°C.

[illegible] 350 µl [illegible]

[illegible] 100 µl *detection reagent* B [illegible] 30 [illegible] 37°C.

[illegible] 350 µl [illegible]

[illegible] 90 µl [illegible] (*substrate solution*) [illegible] 20 [illegible] 37°C.

[illegible] 20 [illegible] 50 µl [illegible] (*stop solution*), [illegible].

5.2.10. **Молекуларна дијагностика**

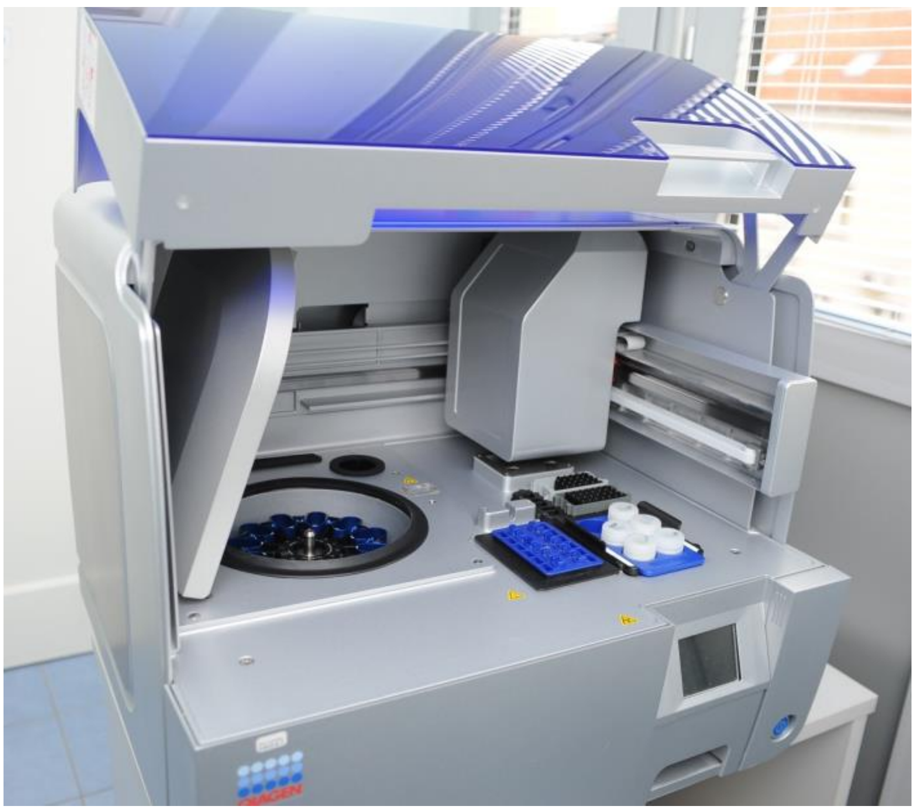
[illegible] PNPLA3 rs738409 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]

[illegible] PNPLA3 I148M [illegible] (PCR [illegible] *Polymerase chain reaction*) [illegible] 5ml [illegible] EDTA. [illegible] -20°C.

5.2.10.1. **Екстракција DNK**

[illegible] DNK [illegible] DNK QIAcube (Qiagen, SAD) [illegible]



[illegible] 2. QIAcube (Qiagen, SAD) [illegible] DNK.

5.2.10.2. PCR-RFLP метода за дијагностику полиморфизма PNPLA3 rs738409 (C10109G)

[illegible] PNPLA3 rs 738409 (C10109G) [illegible] PCR [illegible] PCR [illegible] BtsCI (*New England Biolabs*), [illegible] PCR-RFLP [illegible] Dutta, 2012[183].

[illegible] PCR [illegible] 20 µl [illegible] 10 εl [illegible] *HotStarTaq Master Mix* (*Qiagen*, [illegible]), 7 εl [illegible] (*RNase-free Water, Qiagen,* [illegible]), 0,5 εl [illegible] PLA3_F (TGG GCC TGA AGT CCG AGG GT), 0,5 εl [illegible] PLA3_R (CCG ACA CCA GTG CCC TGC AG) [illegible] 2 εl DNK. [illegible] (*Bio Basic Canada Inc*., [illegible]) [illegible] 0,25 εM. [illegible] PCR [illegible] (NK) [illegible] DNK [illegible] 2 εl [illegible] (*RNase-free Water*, *Qiagen*, [illegible]), ([illegible] 5.).

[illegible] 5. [illegible] PCR [illegible]

Hot StarTaq Master Mix (Qiagen)		10 εl
RNAse-Free Water (Qiagen)		7 εl
[illegible]	[illegible] (5'-3')	
PLA3_R	TGG GCC TGA AGT CCG AGG GT	0,5 εl
PLA3_R	CCG ACA CCA GTG CCC TGC AG	0,5 εl
DNK		2 εl
[illegible]		20 εl

[illegible] 20 εl, [illegible] PCR [illegible] *„Thermal Cycler“*, *Veriti 96-well, Applied Biosystems*.

[illegible] PCR [illegible] 95°C [illegible] 15 [illegible] 35 [illegible] 94°C [illegible] 30 [illegible] 66°C [illegible] 30 [illegible]

[illegible] 72°C [illegible] 30 [illegible], [illegible] 72°C [illegible] 7 [illegible] (Табела 6.).

Табела 6. [illegible] PCR [illegible]

1	[illegible]		95°C/15 min.
2	35 [illegible]	[illegible]	94°C/30 sec.
		[illegible]	66ºC/30 sec.
		[illegible]	72°C/30 sec.
4	[illegible]		72°C/7 min.

[illegible] BtsCI [illegible]. [illegible] 15 µl [illegible] 10 µl PCR [illegible] 3,3 µl [illegible] (*RNase-free Water, Qiagen,* [illegible]), 1,5 µl *Cut Smart pufera* (*New England Biolabs*) [illegible] 0.2 µl BtsCI (*New England Biolabs*) [illegible] 4 [illegible] 50°C [illegible] *„Thermal Cycler“*, *Veriti 96-well, Applied Biosystems*. [illegible] *QIAxcel* (*Qiagen*, [illegible]).

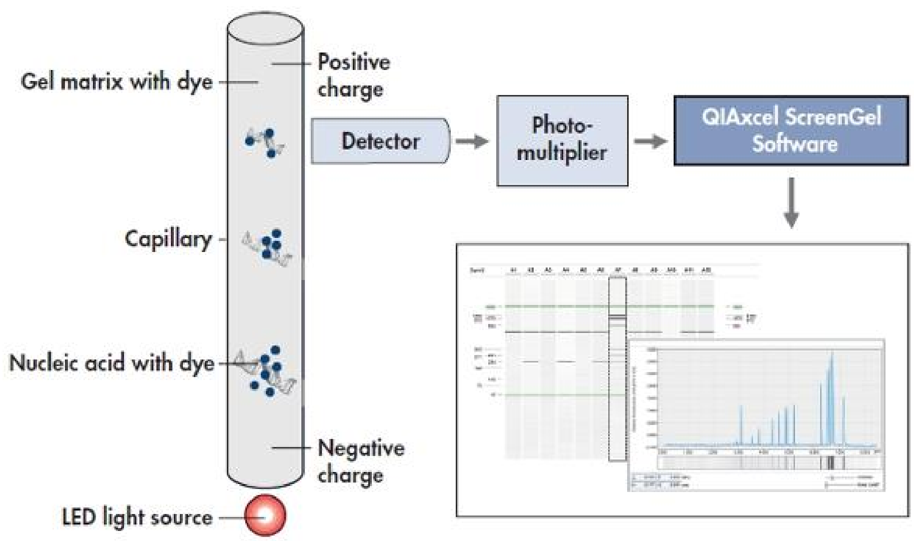
5.2.10.3. **Визуелизација продукта умножавања DNK**

[illegible] DNK [illegible] *QIAxcel* (*Qiagen, САД*).

QIAxcel [illegible]

[illegible]

[illegible] *QIAxcel ScreenGel software*. [illegible] 2.).



[illegible] 2. [illegible] *QIAxcel* [illegible]

5.2.10.4. Детекција полиморфизма PNPLA3 rs738409 (C10109G)

[illegible] PNPLA3 rs738409 (C10109G) [illegible] PCR-RFLP [illegible] BCSP-31. [illegible] 333 bp ([illegible]). [illegible] PCR [illegible] 333 bp [illegible] *QIAxcel* (*Qiagen*, [illegible]) [illegible] *QIAxcel BioCalculator*.

[illegible] PCR [illegible] BtsCI (*New England Biolabs*) [illegible] (C10109C), [illegible] (C10109G) [illegible] (G10109G). [illegible] DNK [illegible] 333 bp [illegible]

[illegible] 200 bp [illegible] 133 bp, [illegible] 333 bp, 200 bp [illegible] 133 bp, [illegible] 333 bp ([illegible] 7.).

[illegible] 7. [illegible]

	[illegible] (C10109C)	[illegible] (C10109G)	[illegible] (G10109G)
[illegible] PCR-RFLP [illegible] (bp)		333	333
	200	200	
	133	133	

5.2.11. **Статистичка обрада резултата**

[illegible] Shapiro-Wilk [illegible] Kolmogorov-Smirnov [illegible] Mann-Whitney [illegible] 3 [illegible] Kruskal-Wallis [illegible] ANOVOM ([illegible]). [illegible] Pearson-[illegible] (r) [illegible] Spearman-[illegible] (ρ) [illegible]. Pearson-[illegible] χ^2 [illegible] 2×2, [illegible] Mantel-Haenzel-[illegible] Fisher-[illegible] SPSS 15.0, [illegible] $p<0,05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1. Демографски параметри пацијената студијске (NAFLD) и контролне групе

NAFLD ([illegible]) [illegible] 55 (63,95%) [illegible] 31 (36,05%) [illegible]. [illegible] NAFLD [illegible] 49,29±12,95, [illegible] 52 [illegible], [illegible] 47,84±10,08 [illegible] 49 [illegible] Mann-Whitney [illegible] NAFLD [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible] 23 [illegible] (41,82%) [illegible] 32 [illegible] (58,18%), [illegible] 10 [illegible] (32,26%) [illegible] 21 [illegible] (67,74%). [illegible] NAFLD [illegible] ([illegible] 8.)

[illegible] 8. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible], n=55		[illegible], n=31	
[illegible] ([illegible])	49,29 ± 12,95	52	47,84 ± 10,08	49
[illegible] ([illegible])	23 (41,82%)	32 (58,18%)	10 (32,26%)	21 67,74%)

6.2. Антропометријски параметри пацијената NAFLD и контролне групе

[illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001) ([illegible] 9.).

ʊʘʙʝʤʘ9. ɸʤʒʦʠʦʧʃʦʤʒʝʪʠʦʠʃʕʃʕʃ ʧʘʠʘʤʒʝʪʠʦʠʃ ʧʘʯʃʝʤʘʒʘ NAFLD ʃ ʕʦʤʒʦʠʦʤʒʝ ʛʦʤʒʝ

ɫ ʘʠʘʤʒʝʪʘ	NAFLD ʛʦʤʒʘ	n=55	ʞ ʦʤʒʦʠʦʤʒʘ ʛʦʤʒʘ	n=31
OS (cm)	106,36 ± 8,44***	105	78,87 ± 7,18	79,00
TT (kg)	92,22 ± 14,83***	92	65,00 ± 8,90	62,00
TV (m)	1,68 ± 0,12	1,65	1,70 ± 0,09	1,68
BMI (kg/m²)	32,83 ± 4,20***	32,87	22,52 ± 2,08	22,77

*** – p<0,001

ʋ NAFLD ʛʦʤʒʃ 16 ʤʒʝʰ ʕʘʠʘʯʘ ʝ ʃʤʒʘʤʒ OS ≥ 102 cm (ʊʘʙʝʤʘ 10.). ʃ ʙʃʤʒ ʃʦʠʕʘ ≥ 88 cm ʃʤʒʘʤʒ ʃʦ ʃʙʝ ʞʝʤʒ NAFLD ʛʦʤʒʝ (ʊʘʙʝʤʘ 11.).

ʊʘʙʝʤʘ 10. ʃ ʃʃʦʠʦʃʙʯʃʃʘʧʘʯʃʝʤʘʒʘ ʤʒʝʰ ʕʦʛ ʧʦʤʒ NAFLD ʛʦʤʒʝ ʯ ʦʜʤʒʦʃʯ ʤʒʘ ʦʙʃʤʒ ʃʦʠʕʘ

OS, ʤʒʝʰ ʕʘʯʃ	NAFLD ʛʦʤʒʘ n=23		
	n	%	ʃʦʝʜ ʘʦʝʜʤʒʦʃʦ
OS (cm) ≥ 102	16	69,57	110,00
OS (cm) < 102	7	30,43	101,29

ʊʘʙʝʤʘ 11. ʃ ʃʃʦʠʦʃʙʯʃʃʘʧʘʯʃʝʤʘʒʘ ʞʝʤʒʃʦʛ ʧʦʤʒ NAFLD ʛʦʤʒʝ ʯ ʦʜʤʒʦʃʯ ʤʒʘ ʦʙʃʤʒ ʃʦʠʕʘ

OS, ʞʝʤʒ	NAFLD ʛʦʤʒʘ n=32		
	n	%	ʃʦʝʜʤʒʘʦʝʜʤʒʦʃʦ
OS (cm) ≥ 88	32	100,00	106,00
OS (cm) < 88	0	0,00	0,00

ʋ NAFLD ʛʦʤʒʃ ʙʃʤʒʦ ʝ 17 (30,91%) ʧʘʯʃʝʤʘʒʘ ʃʘ ʧʦʝʕʦʤʒʝʦʤʒʦʤʒ ʯʃʦʘ ʝʤʒʦʰ <ʯ ʃ 38 (69,09%) ʃʘʛʦʘʤʒʦʰ <ʯ (ʊʘʙʝʤʘ 12.).

ʋ ʛʦʤʒʃ ʛʦʘʤʒʃʃ ʧʘʯʃʝʤʘʒʘ 22 (40,00%) ʝ ʙʃʤʒʦ ʃʘ ʧʦʃʤʒ ʃʦʝʧʝʤʒʦʤʒ ʛʦʘʤʒʦʃʦʃ, 13 (23,64%) ʃʘʜʦʛʃʤʒ ʃʦʝʧʝʤʒʦʤʒʃ 3 (5,45%) ʃʘ ʦʝ<ʃʤʒ ʃʦʝʧʝʤʒʦʤʒ ʦʜʤʒʦʃʦʤʒʦ ʦʙʃ ʤʒʦ ʛʦʘʤʒʃʃ. ʋ ʕʦʤʒʦʠʦʤʒʦ ʛʦʤʒʃ ʤʒʘʝ<ʃ ʙʦʦ ʃʃʃʃʘʤʒʕʘ ʃʃ 29 ʝ ʙʃʤʒʦ ʤʒʦʤʒʘʤʒʦ ʯʃʦʘ ʝʤʒʦ. ʝʦʘʤʒʦʃʦ ʕʘʦ ʕʘʝʛʦʃʘ ʯʃʦʘ ʝʤʒʦʃʦʃ, ʕʘʦ ʃ ʧʦʃ, ʜʦʛʃ ʃ

[illegible], [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001) [illegible] ([illegible] 12.).

[illegible] 12. [illegible] NAFLD [illegible] BMI

[illegible]	NAFLD [illegible] n=55		[illegible] n=31	
BMI (kg/m^2)	n	%	n	%
BMI < 18,5 kg/m^2	0	0,00%	1	3,23%
BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible] 24,9 kg/m^2	0	0,00%	29	93,55%
BMI [illegible] 25 kg/m^2 [illegible] 29,9 kg/m^2	17	30,91%	1	3,23%
BMI (kg/m^2) ≥30,0 kg/m^2	38	69,09%***	0	0,00%
BMI [illegible] 30 kg/m^2 [illegible] 34,99 kg/m^2	22	40,00%x***	0	0,00%
BMI [illegible] 35 kg/m^2 [illegible] 39,99 kg/m^2	13	23,64%	0	0,00%
BMI [illegible] 40 kg/m^2	3	5,45%	0	0,00%

*** – p<0,001, x – [illegible]

6.3. Клинички и биохемијски параметри пацијената NAFLD и контролне групе

6.3.1. Клинички параметри пацијената NAFLD и контролне групе

[illegible] NAFLD [illegible] 40 (72,73%) [illegible] 26 [illegible] DM [illegible] 2 (47,27%). [illegible] 4 [illegible] (12,90%) [illegible]. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001) ([illegible] 13.).

[illegible] 13. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible] n=55		[illegible] n=31	
[illegible]	40	72,73%***	4	12,90%
DM [illegible] 2	26	47,27%***	0	0,00%

*** – p<0,001

[illegible] NAFLD [illegible] 137,18±18,60 mmHg [illegible] 116,45±13,86 mmHg (p<0,001). [illegible] NAFLD [illegible] 84,73±10,69 mmHg [illegible] 72,90±9,98 mmHg (p<0,001) ([illegible] 14.).

[illegible] 14. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible]	n=55	[illegible]	n=31
SKP (mmHg)	137,18 ± 18,60***	140	116,45 ± 13,86	120
DKP (mmHg)	84,73 ± 10,69***	90	72,9 ± 9,98	70

*** – p<0,001

6.3.2. **Биохемијски параметри пацијената NAFLD и контролне групе**

[illegible] NAFLD [illegible] LDL [illegible] (p<0,05), [illegible] (p<0,01), TG, [illegible] CRP, [illegible] (p<0,001), [illegible] HDL [illegible] (p<0,05) [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible].

[illegible] INR [illegible] ([illegible] 15.).

[illegible] 15. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible]			n=55	[illegible]			n=31
[illegible] (µmol/l)	373,01	±	94,55***	375,1	239,98	±	56,57	237,4
UBIL (µmol/l)	12,78	±	5,66*	12,2	10,17	±	2,91	9,9
DBIL (µmol/l)	2,23	±	1,08	2	1,81	±	0,54	1,6
[illegible] (g/l)	45,1	±	3,09	45,2	44,05	±	3,84	44,9
HOL (mmol/l)	5,86	±	1,06**	5,82	5,16	±	1,08	5,12
HDL (mmol/l)	1,15	±	0,25	1,13	1,28	±	0,28*	1,34
LDL (mmol/l)	3,76	±	0,92*	3,8	3,26	±	0,87	3,3
TG (mmol/l)	2,28	±	1,12***	1,91	1,2	±	0,37	1,08
CRP (mg/l)	6,2	±	10,38***	3,4	1,69	±	1,63	1,1
[illegible] (µg/l)	145,38	±	113,45***	113,9	45,65	±	28,17	39,3
INR	1,07	±	0,11	1,06	1,08	±	0,08	1,06
FIB (g/l)	4,47	±	1,02***	4,27	3,48	±	0,86	3,55
TR x10^9/l	242,69	±	66,6	235	253,9	±	50,48	261

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] NAFLD [illegible]: AST 40,17±21,82 U/L, ALT 59,56±43,94 U/L, GGT 61,62±67,10 U/L i ALP 71,85±28,67 U/L. [illegible] AST [illegible]: 20,8±4,25 U/L, ALT 16,85±6,23 U/L, GGT 19,45±14,97 U/L [illegible] ALP 55,50±16,56 U/L. [illegible] NAFLD [illegible] AST, ALT, GGT (p<0,001) [illegible] ALP (p<0,01) [illegible] ([illegible] 16).

[illegible] 16. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible]			n=55	[illegible]			n=31
AST (U/l)	40,17	±	21,82***	34,8	20,84	±	4,25	20,1
ALT (U/l)	59,56	±	43,94***	52,5	16,85	±	6,23	16,1
ALP (U/l)	71,85	±	28,67**	63,1	55,50	±	16,56	49,8
GGT (U/l)	61,62	±	67,10***	38,4	19,45	±	14,97	14,7

** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] AST/ALT [illegible] NAFLD [illegible] 0,79±0,34, [illegible] 0,68.

[illegible] HOMA-IR [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001) ([illegible] 17.).

[illegible] 17. [illegible] HOMA-IR [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible]			n=55	[illegible]			n=31
[illegible] (mmol/l)	6,56	±	2,38***	6,00	5,00	±	0,74	5,00
[illegible] (mu/l)	39,16	±	28,88***	4,27	12,41	±	4,37	13,00
HOMA-IR	13,67	±	18,88***	7,47	2,77	±	1,07	2,88

*** – p<0,001

6.4. Заступљеност метаболичког синдрома код пацијената NAFLD и контролне групе

[illegible] NAFLD [illegible] 48 (87,27%) [illegible] 3 (9,68%) (p<0,001) ([illegible] 18.).

[illegible] 18. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible] n=55		[illegible] n=31	
MS	48	87,27%***	3	9,68%
[illegible] MS				
0	0	0,00%	14	45,16%
1	1	1,82%	9	29,03%
2	6	10,91%	5	16,13%
3	16	29,09%	3	9,68%
4	16	29,09%	0	0,00%
5	16	29,09%	0	0,00%

*** – p<0,001

[illegible] NAFLD [illegible], 16 (29,09%) [illegible] 3, 4 [illegible] 5 [illegible] MS ([illegible] 18). [illegible] 14 (45,16%) [illegible] MS, 9 [illegible] (29,03%) [illegible] MS, 5 [illegible] (16,13%) [illegible], 3 [illegible] (9,68%) [illegible] 4 [illegible] 5 [illegible] MS ([illegible] 18).

[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] p<0,001, [illegible] HDL [illegible] p<0,01([illegible] 19.).

[illegible] 19. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible]		[illegible]	
[illegible] MS	n	%	n	%
OS (cm)	48	87,27%***	0	0,00%
HDL (mmol/l)	33	60,00%**	9	29,03%
TG (mmol/l)	36	65,45%***	5	16,13%
[illegible] SKP [illegible] DKP	50	90,91%***	9	29,03%
[illegible] 5,6 mmol/l/DM	38	69,09%***	5	16,13%

** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP [illegible] 50 (90,91%) [illegible] 87,27%, [illegible] DM [illegible] 2 69,09%, [illegible] TG 65,45% [illegible] HDL [illegible] 60,00%. [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP mmHg, [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] TG, [illegible] DM [illegible] (p<0,01), [illegible] HDL [illegible] (p<0,001) ([illegible] 20.).

[illegible] 20. [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] MS	n=55	%	p
OS (cm)	48	87,27%	
HDL (mmol/l)	33	60,00%	
TG (mmol/l)	36	65,45%	
[illegible] SKP [illegible] DKP	50	90,91%	** vs TG [illegible] 5,6mmol/l/DM, *** vs HDL
[illegible] 5,6 mmol/l/DM	38	69,09%	

** – p<0,01, *** – p<0,001

6.5. **Предиктори појаве NAFLD**

[illegible] ([illegible] 21.) [illegible] NAFLD [illegible], [illegible], HOMA-IR, [illegible], TG, AST, ALT, GGT, CRP, [illegible] MS, [illegible] MS, SKP, DKP, [illegible] (p<0,001), [illegible], ALP, OS (p<0,01), [illegible] HDL [illegible] LDL [illegible] (p<0,05) ([illegible] 21.).

[illegible] MS [illegible] (p<0,001) [illegible] NAFLD 64 [illegible] (IP 15,31–267,59), [illegible] SKP [illegible] 135 mmHg [illegible] DKP [illegible] 85 mmHg [illegible] 24,44 [illegible] (IP 7,34–81,38), [illegible] DM [illegible] 5,6 mmol/l 11,62 [illegible] (IP 3,81–35,45), [illegible] 1,7 mmol/l 9,85 [illegible] (IP 3,26–29,88), [illegible] 9,14 [illegible] (IP 3,26–25,61). [illegible] HDL [illegible] (< 1,03 mmol/l [illegible] < 1,29 mmol/l [illegible]) [illegible] NAFLD [illegible] 3,78 [illegible] (IP 1,43–9,43) (p<0,01) ([illegible] 21.).

[illegible] MS [illegible] MS [illegible] 1, [illegible] (p<0,001) [illegible] NAFLD [illegible] 8,58 [illegible] (IP 3,26–25,61) ([illegible] 21.).

[illegible] 21. [illegible] OR [illegible] NAFLD, [illegible]

[illegible]	OR	95,0% IP		p
		[illegible]	[illegible]	
[illegible] ([illegible])	1,01	0,97	1,05	0,5869
[illegible]	0,66	0,26	1,67	0,3826
[illegible] (mmol/l)	4,09	1,94	8,64	***0,0002
[illegible] (mu/l)	1,36	1,18	1,56	***0,0000
HOMA-IR	3,55	1,96	6,44	***0,0000
[illegible] (µmol/l)	1,03	1,01	1,04	***0,0000
UBIL (µmol /l)	1,14	1,02	1,28	*0,0254
DBIL (µmol /l)	1,86	0,99	3,47	0,0527
[illegible] (g/l)	1,1	0,96	1,25	0,1726
HOL (mmol/l)	1,87	1,18	2,97	**0,0076
HDL (mmol/l)	0,13	0,02	0,78	*0,0260
LDL (mmol/l)	1,85	1,1	3,12	*0,0209
TG (mmol/l)	16,02	4,17	61,58	***0,0001
AST (U/l)	1,29	1,15	1,44	***0,0000
ALT (U/l)	1,23	1,1	1,37	***0,0002
ALP (U/l)	1,03	1,01	1,06	**0,0090
GGT (U/l)	1,09	1,04	1,14	***0,0005
CRP (mg/l)	2,23	1,46	3,41	***0,0002
[illegible] (µg/l)	1,03	1,01	1,04	***0,0001
INR	0,36	0	30,07	0,6519
FIB (g/l)	3,74	1,92	7,31	***0,0001
TR x10^9/l	1	0,99	1	0,4155
OS (cm)	1,87	1,18	2,98	**0,0079
TT (kg)	1,22	1,12	1,33	***0,0000
BMI (kg/m^2)	837,13	0,01	1,01E±08	0,2594
MS	64	15,31	267,586	***0,0000
MS HDL (mmol/l)	3,78	1,43	9,43	**0,0070
MS TG (mmol/l)	9,85	3,26	29,8	***0,0000
MS [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP	24,44	7,34	81,38	***0,0000
MS [illegible] ≥5,6mmol/l/DM	11,62	3,81	35,45	***0,0000
[illegible] MS	8,58	3,36	21,93	***0,0000
SKP (mmHg)	1,09	1,05	1,14	***0,0000
DKP (mmHg)	1,11	1,06	1,17	***0,0000
[illegible]	9,14	3,26	25,61	***0,0000

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] NAFLD (p<0,001) [illegible] TG 16,02 [illegible] (IP 4,17–61,58), [illegible] 4,09 [illegible] (IP 1,94–8,64), HOMA-IR 3,55 [illegible] (IP 1,96–6,44), [illegible] 36% (IP 1,18–1,56), AST 29% (IP

1,15–1,44), ALT 23% (IP 1,10–1,37), TT 22% (IP 1,12–1,33), DKP 11% (IP 1,06–1,17), GGT [illegible] SKP 9% (IP 1,04–1,14/1,17), [illegible] 3% (IP 1,01–1,04).

[illegible] OS [illegible] NAFLD 87% (IP 1,18–2,97/2,98), [illegible] ALP 3% (IP 1,01–1,06) (p<0,01).

[illegible] LDL [illegible] NAFLD 85% (IP 1,10–3,12), [illegible] HDL [illegible] NAFLD 87% (IP 0,02–0,78) (p<0,05) ([illegible] 21.).

6.6. Демографски, антропометријски и биохемијски параметри пацијената NAFLD групе у односу на присуство метаболичког синдрома

[illegible] NAFLD [illegible] 48 (87,27%) [illegible] S 30 (62,50%) [illegible] 18 (37,50%) [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] 5 [illegible] (71,43%) [illegible] 2 [illegible] (28,57%).

[illegible] MS [illegible] 50,71±12,26 [illegible] MS 39,57±14,35.

[illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] BMI (p<0,01), [illegible] HOMA-IR (p<0,05), [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] HDL [illegible] (p<0,05).

[illegible] OS (107,02 ± 8,6) [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] MS (101,86±5,9), [illegible] ([illegible] 22.).

[illegible] 22. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible] MS, n=7				NAFLD [illegible] MS, n=48			
[illegible] ([illegible])	39,57	±	14,35	34	50,71	±	12,26	54
[illegible] ([illegible])	5 (71,43%)	/	2 (28,57%)		18 (37,50%)	/	30 (62,50%)	
[illegible] (mmol/l)	4,99	±	0,54	4,9	6,79	±	2,46	6,1**
[illegible] (mu/l)	23,14	±	10,95	23	41,49	±	29,99	29*
HOMA-IR	5,18	±	2,65	4,78	14,9	±	19,9	7,61*
Urati (µmol/l)	363,41	±	76,48	349,8	374,41	±	97,52	377,65
UBIL (µmol/l)	11,8	±	3,56	12,9	12,93	±	5,92	11,65
DBIL (µmol/l)	2,03	±	0,81	2,1	2,26	±	1,12	2
[illegible] (g/l)	46,33	±	2,72	47,9	44,93	±	3,12	45,05
HOL (mmol/l)	6,25	±	1,13	5,83	5,81	±	1,05	5,82
HDL (mmol/l)	1,32	±	0,25	1,2*	1,12	±	0,24	1,12
LDL (mmol/l)	4,03	±	0,85	4	3,72	±	0,93	3,8
TG (mmol/l)	2,44	±	1,67	2,08	2,26	±	1,04	1,9
AST (U/l)	47,91	±	26,33	42,1	39,04	±	21,17	34,8
ALT (U/l)	60,26	±	20,47	56,9	59,46	±	46,52	51,2
ALP (U/l)	57,81	±	19,43	58,1	73,9	±	29,37	64,1
GGT (U/l)	68,26	±	45,85	47,8	60,65	±	69,98	35,6
CRP (mg/l)	6,24	±	6,25	3,3	6,2	±	10,9	3,45
[illegible] (µg/l)	198,37	±	195,16	142,7	137,65	±	97,19	111,3
INR	1,04	±	0,03	1,03	1,08	±	0,11	1,06
FIB (g/l)	4,25	±	0,64	4,07	4,5	±	1,07	4,3
TR $x10^9$/l	237,14	±	48,43	226	243,5	±	69,22	235,5
OS (cm)	101,86	±	5,9	102	107,02	±	8,6	106
TT (kg)	84,71	±	10,03	86	93,31	±	15,17	93,5
BMI (kg/m^2)	28,65	±	3,19	28,41	33,44	±	4	33,46**
SKP (mmHg)	134,29	±	19,88	140	137,6	±	18,59	137,5
DKP (mmHg)	81,43	±	12,15	80	85,21	±	10,52	90
AST/ALT	0,8	±	0,32	0,64	0,78	±	0,35	0,69

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] NAFLD [illegible] MS 11 (22,92%) [illegible], 37 (77,08%) [illegible], 22 [illegible] (45,83%) [illegible], 12 (25,00%) [illegible] 3 (6,25%) [illegible] ([illegible] 23.). [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] 6 (85,71%). [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] MS (p<0,01) ([illegible] 23.).

[illegible] 23. [illegible] NAFLD [illegible] BMI

[illegible]	NAFLD [illegible] MS, n=7		NAFLD [illegible] MS, n=48	
BMI	n	%	n	%
BMI < 18,5kg/m^2	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible] 24,9 kg/m^2	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 25 kg/m^2 [illegible] 29,9 kg/m^2	6	85,71%	11	22,92%**
BMI ≥30,0 kg/m^2	1	14,29%	37	77,08%**
BMI [illegible] 30 kg/m^2 [illegible] 34,99 kg/m^2	0	0,00%	22	45,83% x**
BMI [illegible] 35 kg/m^2 [illegible] 39,99 kg/m^2	1	14,29%	12	25,00%
BMI [illegible] 40 kg/m^2	0	0,00%	3	6,25%

** – p<0,01
x – [illegible]

[illegible] NAFLD [illegible] S 39 (81,25%) [illegible] 26 (54,17%) DM [illegible] 2. [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] (p<0,01) [illegible] DM (p<0,05) [illegible] NAFLD [illegible] MS (T[illegible] 24), [illegible] (14,29%), [illegible] DM ([illegible] 24.).

[illegible] 24. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	NAFLD [illegible] MS, n=7		NAFLD [illegible] MS, n=48	
[illegible]	1	14,29%	39	81,25%**
DM [illegible] 2	0	0,00%	26	54,17%*

** – p<0,01, * – p<0,05

6.7. Демографкси, антропометријски и биохемијски параметри пацијената NAFLD групе у односу на BMI

[illegible] NAFLD [illegible] 38 (69,09%) [illegible], 24 (63,16%) [illegible] 14 (36,84%) [illegible] 50,32±13,07 [illegible], 8 (47,06%) [illegible] 9 (52,94%) [illegible]

[illegible] 47,00±12,76. [illegible] BMI ([illegible] 25. [illegible] 26.).

[illegible] OS [illegible], [illegible] p<0,001 ([illegible] 25.).

[illegible] 25. [illegible] NAFLD [illegible] BMI

[illegible]	NAFLD, BMI<30 kg/m², n=17				NAFLD, BMI ≥30 kg/m², n=38			
[illegible]	47,00	±	12,76	47	50,32	±	13,07	54
[illegible] (mmol/l)	6,19	±	1,56	6	6,72	±	2,67	5,95
[illegible] (mu/l)	33,76	±	30,9	27	41,57	±	28,02	29,5
HOMAIR	10,93	±	15,55	7,44	14,89	±	20,26	7,74
[illegible] (μmol/l)	361,45	±	74,9	348,2	378,18	±	102,63	380,35
UBIL (μmol/l)	13,63	±	4,71	13	12,41	±	6,06	10,9
DBIL (μmol/l)	2,22	±	0,77	2,1	2,24	±	1,2	2
[illegible] (g/l)	44,61	±	3,49	45,6	45,32	±	2,91	45,05
HOL (mmol/l)	6,18	±	0,98	5,83	5,72	±	1,08	5,82
HDL (mmol/l)	1,20	±	0,26	1,16	1,12	±	0,24	1,13
LDL (mmol/l)	3,96	±	0,85	3,8	3,66	±	0,95	3,8
TG (mmol/l)	2,42	±	1,46	1,87	2,22	±	0,94	1,93
AST (U/l)	38,72	±	19,03	34,7	40,82	±	23,17	34,9
ALT (U/l)	51,91	±	17,91	49,9	62,98	±	51,38	55,3
ALP (U/l)	65,08	±	24,21	59,7	74,88	±	30,25	65,35
GGT (U/l)	66,29	±	52,67	56,5	59,53	±	73,19	35,6
CRP (mg/l)	5,44	±	8,16	2,7	6,54	±	11,32	3,55
[illegible] (μg/l)	176,18	±	139,11	154	131,60	±	98,91	106,6
INR	1,06	±	0,09	1,04	1,08	±	0,12	1,06
FIB (g/l)	4,20	±	0,6	4,09	4,59	±	1,15	4,48
TR x10⁹/l	243,29	±	48,44	240	242,42	±	73,88	233
OS (cm)	100,18	±	5,07	102	109,13	±	8,22	107,50***
TT (kg)	80,76	±	10,67	76	97,34	±	13,58	98,75***
SKP (mmHg)	138,24	±	17,04	140	136,71	±	19,46	130
DKP (mmHg)	86,47	±	11,83	90	83,95	±	10,21	87,5
AST/ALT	0,78	±	0,33	0,64	0,79	±	0,35	0,69

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] NAFLD [illegible] BMI≥30 kg/m² [illegible] 30 (78,95%), [illegible] DM [illegible] 2 21 (55,26%) [illegible] MS 37 (97,37%), [illegible] MS, [illegible] NAFLD [illegible]

lz̄teȌ ǰdzsʰ <lz (p<0,01). ʋ ǤtedztʃǤ ʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ fnȌ NAFLD Ǥ ǤtsʿȌʟdzsʰ <lz fnȷsȌlsǤfnȷsǤʋʢǤ ʿǰ ʙǤdzs ɘǤʰ ǰ ʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ fnȌ ʋǰdzsteȌdzdzsdʒ Ǥtsʿ Ȍʟdzsʰ <lz Ǥ fnȷdzǤɣǰdzǤdʒ fnȷtedzdʒfnʢǤdʒ dzǤɘtstsdʒ HDL Ʌtsdǰ fnȷsǰ tetsdzȌʢȌs dʒǰ lsȌʙtsdzǤʋʢǤdʒ ʢtsdʒʈtsdǰ dzsȌdʒȌ (p<0,05) lz tsʜdzsfnlz dzȌ ʈȌɥǤʿǰ dzsǰ fnȌ NAFLD Ǥ ʈteǰ ʢtsdʒǰ tedzsdʒ lz̄teȌ ǰdzsʰ <lz, Ȍ lsȌʢtsʹǰ ʿǰ fnȷsȌlsǤfnȷsǤʋʢǤ ʙǤdzs ʟdzȌɥȌdzs ɘǤʰ ǰ ʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ ʢtsʿǤ ʢȌs ʿǰʜǤdzfnȷsɘǰdzlz ʈtsfnȷdʒȌlsteȌdzlz ʢȌsǰ Ǥtsteǰʿlz Ǥdʒȏlz 3, 4 Ǥdz Ǥ 5 ʢtsdʒʈtsdǰ dzsǰ MS (p<0,01) (ʊȌʙǰdzȌ 26.).

ʊȌʙǰdzȌ 26. ɫ tsteǰʹǰʢǰ Ǥfnʈ Ǥlsǥ ɘȌdzǤɅ ʈȌteȌdʒǰ lsȌteȌ ǤʟdǰʹlzʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ NAFLD ǤtedztʃǰfnȌ BMI<30 kg/m² Ǥ BMI≥30 kg/m²

ɫ ȌteȌdʒǰ lsȌʀ	NAFLD, BMI<30 kg/m², n=17		NAFLD, BMI≥30 kg/m², n=38	
ɼ ǰdzfnʢǤ ʈtsdz	8	47,06%	24	63,16%
ʆ lzʰ ʢǤ ʈtsdz	9	52,94%	14	36,84%
ʍǤʈǰtedsǰdzǤʿȌ	10	58,82%	30	78,95%
DM	5	29,41%	21	55,26%
MS	11	64,71%	37	97,37% **
ʂ tsdʒʈtsdǰ dzsǰ MS				
MS tsʙǤdʒ fnȷstedzʢȌ	12	70,59%	36	94,74% *
MS HDL (mmol/l)	6	35,29%	27	71,05% *
MS TG (mmol/l)	11	64,71%	25	65,79%
MS ɅǤʈǰtedsǰdzǤʿȌSKP Ǥ/Ǥdz Ǥ DKP	16	94,12%	34	89,47%
MS ǤdzǤʢǰdʒǤʿȌĆ5,6mmol/l/DM	11	64,71%	27	71,05%
ɹ tetsʿ MS ʢtsdʒʈtsdǰ dzȌlsȌ				
0	0	0,00%	0	0,00%
1	0	0,00%	1	2,63%
2	6	35,29%	0	0,00%
3	4	23,53%	12	31,58% x**
4	3	17,65%	13	34,22%
5	4	23,53%	12	31,58%

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

x – ʈtsteǰʹǰʢǰ ʟȌfnȷslzʈʔ ǰdzsfnȷsǤ 3, 4 ili 5 ʆ S ʢtsdʒʈtsdǰ dzsǤ ʢȌs ʿǰʜǤdzfnȷsɘǰdzǰ ʢȌsǰ Ǥtsteǰʿǰ

6.8. Демографски, антропометријски и биохемијски параметри пацијената NAFLD групе у односу на присуство дијабетес мелитус тип 2

ʋ NAFLD ǤtedztʃǤ ʿǰ ʙǤdzs 26 (47,27%) ʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ fnȌ DM lsǤʈ 2. ɫ tetsfnȷǰ ʋdzȌ fnȷsȌtetsfnȷs ʈȌɥǤʿǰdzȌlsȌ fnȌ NAFLD Ǥ DM lsǤʈ 2 (56,62±8,26 vs. 42,72±12,96) ʿǰ

[illegible] NAFLD [illegible] DM (p<0,01) ([illegible] 27.).

[illegible] 27. [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2

[illegible]	NAFLD [illegible] DM			n=29	NAFLD [illegible] DM			n=26
[illegible] (год)	42,72	±	12,96	41	56,62	±	8,26	58,00**
[illegible] (mmol/l)	5,52	±	0,81	5,4	7,72	±	2,98	6,55***
[illegible] (mu/l)	33,28	±	17,25	28	45,72	±	37,2	29
HOMAIR	8,36	±	4,97	7,35	19,58	±	25,94	7,88
[illegible] (µmol/l)	368,19	±	79,21	354,2	378,39	±	110,58	377,65
UBIL (µmol/l)	13,44	±	6,12	12,9	12,05	±	5,12	10,8
DBIL (µmol/l)	2,23	±	0,95	2,1	2,23	±	1,23	1,8
[illegible] (g/l)	45,68	±	2,9	45,8	44,46	±	3,22	44,85
HOL (mmol/l)	6,02	±	1,07	5,83	5,69	±	1,05	5,76
HDL (mmol/l)	1,15	±	0,27	1,12	1,14	±	0,23	1,15
LDL (mmol/l)	3,98	±	0,86	3,9	3,50	±	0,94	3,6
TG (mmol/l)	2,19	±	1,16	1,87	2,39	±	1,08	2,02
AST (U/l)	41,03	±	24,86	33,9	39,21	±	18,28	35
ALT (U/l)	67,13	±	50,41	55,3	51,12	±	34,39	44,15
ALP (U/l)	70,37	±	24,71	63,1	73,51	±	32,95	63,25
GGT (U/l)	68,79	±	81,5	38,4	53,63	±	46,48	36,5
CRP (mg/l)	4,71	±	4,5	3,2	7,87	±	14,31	3,8
[illegible] (µg/l)	159,30	±	118,9	154,1	129,85	±	107,15	103
INR	1,06	±	0,08	1,04	1,09	±	0,13	1,06
FIB (g/l)	4,29	±	0,82	4,25	4,67	±	1,2	4,42
TR $x10^9/l$	246,38	±	69,65	231	238,58	±	64,14	237,5
OS (cm)	105,31	±	8,44	103	107,54	±	8,46	106,5
TT (kg)	93,90	±	15,81	92	90,35	±	13,72	90,5
TV (m)	1,72	±	0,12	1,72**	1,63	±	0,1	1,61
BMI (kg/m^2)	31,83	±	4,13	32,43	33,93	±	4,07	34,01
SKP (mmHg)	134,48	±	15,6	135	140,19	±	21,38	140
DKP (mmHg)	86,55	±	9,92	90	82,69	±	11,33	82,5
AST/ALT	0,67	±	0,22	0,61	0,91	±	0,4	0,78**

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] DM [illegible] 2 [illegible] 5 (19,23%) [illegible] 21 (80,77%) [illegible] DM [illegible] 11 (37,93%) [illegible] 18 (62,07%) [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] (p<0,01). [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible]

ʟǆǮʯƠǆǳ fȋȤ ʙʗdǰ ɘʗʰ ǰ fȕǰʜˁ ǰ ɘtǰʜǆǳfȋʗ ˁȤlsǮˁ ǰ ɢǆʗʕǰdʒʗˁǰ ǆǮ lsǰ (p<0,001) ʗ tsʜǆǳfȋ AST/ALT (p<0,01) (ʊǮʙǰ ǆǮ27.).

ʊǮʙǰ ǆǮ 28. ɿ tstǰʹǰˁǰ ʗfȕʗlsʗɘǮǆȻ ʃǮǮǆǰlsǮǮ ʃǮʯʗˁǰ ǆǮlsǮ NAFLD ɢǆȤʃǰ Ȥ tsʜǆǳfȋȤ ǆǮ ʃʗfȋȤfȋɘts DM lsʗʃ 2

ɿ ǮǮǆǰlsǮ	NAFLD ʙǰʟ DM, n=29		NAFLD fȋ DM, n=26	
ɼ ǰǆȿʗ ʃtsǆ	11	37,93%	21	80,77%**
ʆ Ȥʰ ʕʗ ʃtsǆ	18	62,07%	5	19,23%
ʋ Ȼtsˀ ǰǆǳfȋ				
BMI < 18,5kg/m²	0	0,00%	0	0,00%
BMI tsʜ 18,5 kg/m² ʜts 24,9 kg/m²	0	0,00%	0	0,00%
BMI tsʜ 25 kg/m² ʜts 29,9 kg/m²	12	41,38%	5	19,23%
BMI Ó30,0 kg/m²	17	58,62%	21	80,77%
ʇtsˁǮʟǆǳfȋ				
ɪǰʟ	12	41,38%	5	19,23%
BMI tsʜ 30 kg/m² ʜts 34,99 kg/m²	11	37,93%	11	42,31% x**
BMI tsʜ 35 kg/m² ʜts 39,99 kg/m²	5	17,24%	8	30,77%
BMI ɘǰ<ʗ tsʜ 40 kg/m²	1	3,45%	2	7,69%
ʍʗʃǰtslsǰǆȿʗˁƠ	15	51,72%	25	96,15%***
MS	22	75,86%	26	100,00%*
ʂtsǆʒʃtsǆǰǆǳǰ MS				
ʆ ʙʗǆʒ fȋtsȤʕƠ(cm)	23	79,31%	25	96,15%
MS HDL (mmol/l)	15	51,72%	18	69,23%
MS TG (mmol/l)	20	68,97%	16	61,54%
MS ʍʗʃǰtslsǰǆȿʗˁƠ SKP i/ ili DKP	24	82,76%	26	100,00%
MS ʇǆʗʕǰdʒʗˁƠÓ5,6 mmol/l/DM	12	41,38%	26	100,00%***
MS ǰǆǰdʒǰǆǮlsƠ				
0	0	0,00%	0	0,00%
1	1	3,45%	0	0,00%
2	6	20,69%	0	0,00%
3	10	34,48%	6	23,08% y*
4	9	31,03%	7	26,92%
5	3	10,35%	13	50,00%**
BMI ≥30	17	58,62%	21	80,77%

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001
x – ʃtstǰʹǰˁǰ ʙǆǮǰ, fȕǰʜˁǰ ʗʟtsǮɪǰǆǰ ʗtsʟʙʗˀ ǆǰ ɢtsˁǮʟǆǳfȋʗ ʕǮts ˁǰʜʗǆȿɘǰǆǰ ʕǮǰɢtstsʗˁǰ
y – ʃtstǰʹǰˁǰ ʟǮȋȤʃˀ ǰǆǳfȋʗ 3, 4 ʗǆʗ 5 ʕtsǆʒʃtsǆǰǆǳʗ MS ʕǮts ˁǰʜʗǆȿɘǰǆǰ ʕǮǰɢtstsʗˁǰ

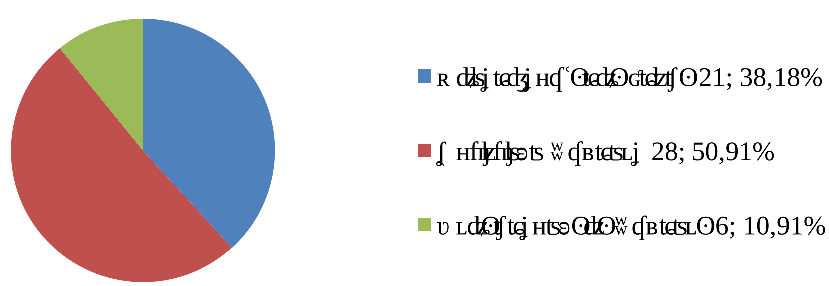
ʂtsʜ ʃǮʯʗˁǰǆǮlsǮ NAFLD ɢǆȤʃǰ fȋ DM lsʗʃ 2, 5 (19,23%) ʃǮʯʗˁǰǆǮlsǮ ˁǰ ʙʗǆts ʃtǰʕtsǆʒtsǆts ȤȻtsˀ ǰǆts ʗ 21 (80,77%) ɢtsˁǮʟǆts, ʜtsʕ ˁǰ Ȥ ɢǆȤʃʗ ʃǮʯʗˁǰǆǮlsǮʙǰʟ DM lsʗʃ 2 12 (41,38%) ʙʗǆts ʃtǰʕtsǆʒtsǆts ȤȻtsˀ ǰǆts ʗ 17 (58,62%) ɢtsˁǮʟǆts (ʊǮʙǰ ǆǮ28.).

[illegible] DM [illegible] 2 (p<0,01). [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] (p<0,001) [illegible] MS (p<0,05). [illegible] DM [illegible] 2, [illegible]. [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] 3 [illegible] MS [illegible] 5, [illegible] DM (p<0,05) ([illegible] 28.).

6.9. Демографски, антропометријски и биохемијски параметри пацијената NAFLD групе у односу на вредност NAFLD фиброзног скора

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] -1,45), [illegible] NAFLD [illegible] 0,675) [illegible] NAFLD [illegible]).

[illegible] NAFLD [illegible] 28 (50,91%), 21 (38,18%) [illegible] 6 (10,91%) [illegible] 1).



[illegible] 1. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

Kruskal-Wallis [illegible] ANOVA [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001), [illegible] TR, OS, BMI, SKP, [illegible] AST/ALT (p<0,01), [illegible] (p<0,05). [illegible] (p<0,01) [illegible] (p<0,05) [illegible] 29.).

[illegible] (64,50±5,24) [illegible] (57,19±5,13) [illegible] (40,11±11,11) (p<0,001), [illegible] (p<0,01) [illegible] 29.).

[illegible] (p<0,05), [illegible] (p<0,01). [illegible] (p<0,05). [illegible] ALT [illegible] ALT [illegible] (p<0,05). [illegible] (p<0,05). [illegible] (p<0,001) [illegible] (p<0,05). [illegible] OS [illegible] BMI [illegible] (p<0,001) [illegible] (p<0,05) [illegible] 29.).

[illegible] 29. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible] n=28		[illegible] n=21		[illegible] n=6	
[illegible] ([illegible])***	40,11±11,11	38,50	57,19±5,13	a***58,00	64,50±5,24	a***b*65,00
[illegible]*** (a vs b±c) ([illegible])	18 (64,29%) 10 (35,71%)	b**c*	4 (19,05%) 17 (80,95%)		1 (16,67%) 5 (83,33%)	
[illegible] (mmol/l)**	5,76±1,19	5,45	7,10±2,38	a**6,20	8,37±4,72	a*6,40
[illegible] (mu/l)	36,05±20,03	29,95	44,64±36,14	29,00	34,43±37,54	20,80
HOMAIR	9,71±7,21	7,47	17,40±23,85	7,63	19,07±33,33	6,07
Urati (μmol/l)	375,62±87,11	388,40	352,96±67,87	354,20	431,03±177,15	398,30
UBIL (μmol)	13,31±6,08	12,40	11,55±4,91	11,20	14,62±6,20	13,50
DBIL (μmol)*	2,13±1,02	1,85	2,07±0,60	2,00	3,30±1,99	2,85
[illegible] (g/l)*	46,27±2,85	bc*46,60	44,15±2,71	43,70	43,02±3,62	43,30
HOL (mmol/l)	6,02±1,09	5,83	5,86±1,03	6,25	5,1±0,91	5,14
HDL (mmol/l)	1,12±0,26	1,10	1,21±0,22	1,22	1,07±0,29	1,07
LDL (mmol/l)	3,91±0,86	3,85	3,65±0,95	3,80	3,38±1,20	3,30
TG (mmol/l)	2,37±1,32	1,9	2,28±0,89	2,04	1,87±0,85	1,55
AST (U/l)	39,05±25,67	30,30	42,35±19,10	38,60	37,80±9,31	39,80
ALT (U/l)	65,10±52,36	51,20	59,22±34,64	c*55,30	34,87±18,50	30,35
ALP (U/l)	66,84±24,73	59,75	73,63±28,17	65,90	89,00±43,48	87,00
GGT (U/l)	67,34±82,97	37,90	49,70±32,54	41,40	76,70±78,55	55,95
CRP (mg/l)	4,45±3,47	3,50	5,89± 8,06	3,10	15,45±26,83	4,30
[illegible] (μg/l)	154,27±125,48	148,40	127,29± 94,96	101,00	167,20±124,54	129,55
INR	1,06±0,08	1,03	1,06±0,10	1,06	1,18±0,20	1,10
FIB (g/l)	4,23±0,88	4,16	4,53±0,80	4,27	5,41±1,77	a*4,93
TR x10^9/l **	275,39±72,41	***bc*263,00	207,81±39,00	212,00	212,17±35,89	230,50
OS (cm) **	104,14±5,55	102,50	106,24±9,56	107,00	117,17±8,40	a***b*117,50
TT (kg)	94,63±14,68	92,50	87,35±15,84	83,00	98,00±6,00	b*99,00
TV (m)***	1,73± 0,10	bc**1,74	1,62±0,11	1,60	1,61±0,04	1,60
BMI (kg/m^2)**	31,47±3,50	31,84	33,18±4,35	32,04	37,91±2,51	a***b*37,84
SKP (mmHg)**	130,54±15,95	130,00	141,43±13,24	a*140,00	153,33±32,04	15,50
DKP (mmHg)	83,21±11,32	80,00	87,38±6,25	90,00	82,50±18,37	80,00
AST/ALT**	0,67±0,21	0,62	0,80±0,31	0,70	1,27±0,51	a**b*1,17

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001
a – vs [illegible], b – vs [illegible] c – vs [illegible]

[illegible] TT, [illegible]

(p<0,05). [illegible] SKP [illegible] (p<0,05). [illegible] AST/ALT [illegible] (p<0,01) [illegible] (p<0,05) ([illegible] 29.).

[illegible] NAFLD [illegible] 11 (39,29%) [illegible] 17 (60,71%) [illegible] 6 (28,57%) [illegible] 15 (71,43%) [illegible] 4 (66,67%) [illegible] NAFLD [illegible] ([illegible] 30.).

[illegible] 30. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible] n=28		[illegible] n=21		[illegible] n=6	
[illegible]						
BMI < 18,5kg/m^2	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible] 24,9 kg/m^2	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 25 kg/m^2 [illegible] 29,9 kg/m^2	11	39,29%	6	28,57%	0	0,00%
BMI Ó 30,0 kg/m^2	17	60,71%	15	71,43%	6	100,00%
[illegible]						
[illegible]	11	39,29%	6	28,57%	0	0,00%
BMI [illegible] 30 kg/m^2 [illegible] 34,99 kg/m^2	12	42,86%	9	42,86%	1	16,67%xa*
BMI [illegible] 35 kg/m^2 [illegible] 39,99 kg/m^2	5	17,86%	4	19,05%	4	66,67%
BMI [illegible] 40 kg/m^2	0	0,00%	2	9,52%	1	16,67%

**– p<0,01
a – vs [illegible]
x – [illegible]

[illegible] (p<0,05) [illegible] 30.).

[illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,01), [illegible] (p<0,05). [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] (p<0,001) [illegible] 31.).

[illegible] 31. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible] n=28		[illegible] n=21		[illegible] n=6	
[illegible]	15	53,57%	19	90,48%[a**]	6	100%[a*]
DM	5	17,86%	15	71,43%[a***]	6	100%[a***]

* – p<0,05, ** – p<0,01, ** – p<0,001

a – vs [illegible]

[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] (100,00%) [illegible] (78,57%), [illegible] MS, [illegible] MS: [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP [illegible] DM [illegible] 2. [illegible]

[illegible] (p<0,05). [illegible] TG [illegible] (p<0,05) ([illegible] 32.).

[illegible] 32. [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible] n=28		[illegible] n=21		[illegible] n=6	
MS	22	78,57%	20	95,24%	6	100,00%
[illegible] MS						
MS [illegible] (cm)	22	78,57%	20	95,24%	6	100,00%
MS HDL (mmol/l)	16	57,14%	14	66,67%	4	66,67%
MS TG (mmol/l)	20	71,43%[c*]	15	71,43%	1	16,67%
MS [illegible] SKP [illegible] DKP	23	82,14%	21	100,00%	6	100,00%
MS [illegible] 5,6 mmol/l/DM	14	50,00%	18	85,71%[a*]	6	100,00%[a*]
[illegible] MS [illegible]						
0						
1	1	3,57%	0	0,00%	0	0,00%
2	5	17,86%	1	4,76%	0	0,00%
3	9	32,14%	5	23,81%	2	33,33%
4	8	28,57%	5	23,81%	3	50,00%
5	5	17,86%	10	47,62%	1	16,67%

* – p<0.05

a – vs [illegible] c – vs [illegible]

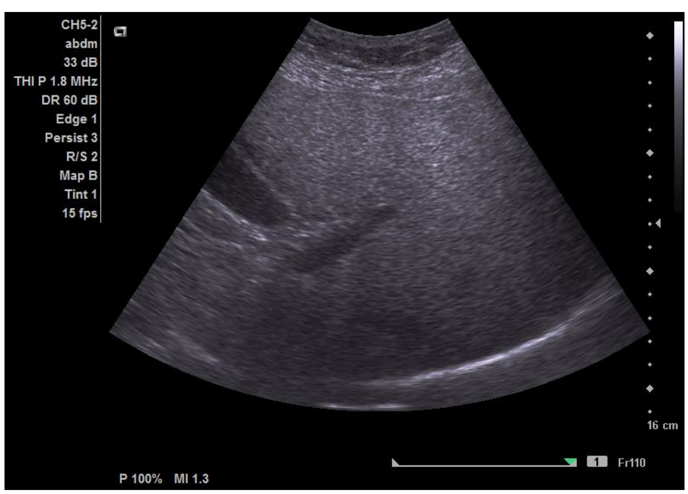
[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible]

6.10. Резултати ултразвучног прегледа јетре

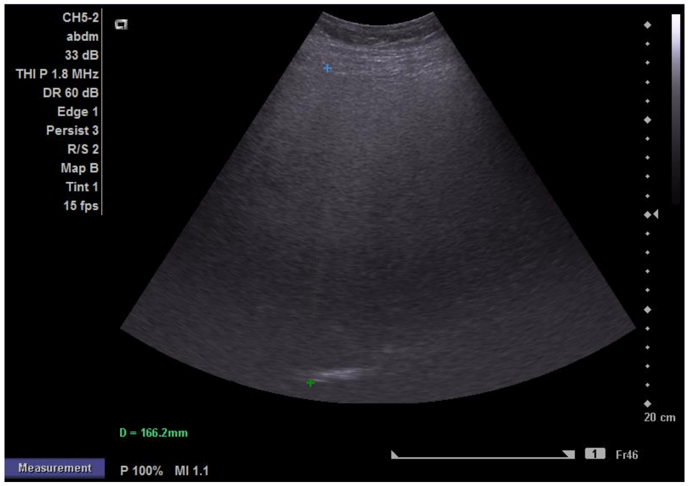
[illegible]

fŋ ƃdʒ dʑʂƟ нʝ fɱdʐʂɢ tęʝ ʞ ˁ Ɵ, tsнdʐsfɱdʐs fɱʂʝ ʈʃ ʝ dʑ Ɵʂʝ dʑƶƟųʗ ʻʝ UZ lsƟdʑƟfŋƟ ʊ dʑʂtɵƟfɱsdʐsɢtɵƟ ʗ ʻtsdʒ lzlsɘtɵнʗdʑʗ fɱdʐs fŋƟlstɵʗ fɱʂʝ ʈʃ ʝ dʑƟdʑʝ Ɵdʑ tsƻtsdʑʝ dʒƟfɱdʑʝ ʻʝ lstɵʝ. ʉ lsʝ ʈʃ ʝ dʑ I ʗdʑʗ ʙdʑƟƃƟ fɱʂʝ ƟʂtsʟƟ fŋ UZ ʈʃtɵʗʕƟʟz ʻʝ ʕƟs lzdʒ tęʝ dʐs ƻʗʈʃ ʝ tęʝ ƻtsɢʝ dʑ ʈʃƟtęʝ dʑƻʗdʒ, lzʟ ɘʗн ʗɘlz ʈʃtstɵlsƟdʑdʑ ɘʝ dʑ ʗ нʗ ʻƟ tɵƟƃdʒz. ʉ lsʝ ʈʃ ʝ dʑ II ʗdʑʗ lzdʒ tęʝ dʑƟ fɱʂʝ ƟʂtsʟƟ ʈʃtsнtɵƟʟzdʒ ɘƟ ʗʟtɵƟʟʗlsʗ ʻʝ ƻʗʈʃ ʝ tęʝ ƻtsɢʝ dʑ ʈʃƟtęʝ dʑƻʗdʒ ʻʝ lstɵʝ, lsƟʕts нƟ fŋ ʗdʑʂtɵƟƻʝ ʈʃƟlsʗųdʑʗ ʕtɵɘdʑʗ fɱlzнtsɘʗ ʗ нʗ ʻƟ tɵƟƃdʒƟ fɱdʑƟʙʗ ʻʝ ʈʃtɵʗʕƟʟz ʻlz (Слика 4.), ʗ fɱʂʝ ʈʃ ʝ dʑ III, ʻʝ lstɵƟ ʻʝ ʗʟtɵƟʟʗlsts ƻʗʈʃ ʝ tęʝ ƻtsɢʝ dʑƟ, ʙʝ ʟ dʒtsɢlz dʐsfɱʂʗ нtsʙtęʝ ɘʗʟlzƟdʑʗʟƟųʗ ʻʝ ʈʃtstɵlsdʑʝ ɘʝ dʑʝ, нʗ ʻƟ tɵƟƃdʒʝ, ʈʃtsfɱʂʝ tɵʗʈʃtstɵdʐsɢ fŋ ƃdʒ dʑʂƟ нʝ fɱdʐʂɢ tęʝ ʞ ˁ Ɵ, tsнdʐsfɱdʐs ʈʃtɵʗfɱlzlsdʑƟ ʻʝ Ɵʂʝ dʑƶƟųʗ ʻƟUZ lsƟdʑƟfŋƟ (Слика 5.).

ʉ dʑʗʕƟ3. ʊ dʑʂtɵƟʟɘlzųdʑʗ dʑƟdʑƟʟ fɱʂʝ Ɵʂtsʟʝ ʻʝ lstɵʝ, fɱʂʝ ʈʃ ʝ dʑ I.



ʉ dʑʗʕƟ4. ʊ dʑʂtɵƟʟɘlzųdʑʗ dʑƟdʑƟʟ fɱʂʝ Ɵʂtsʟʝ ʻʝ lstɵʝ, fɱʂʝ ʈʃ ʝ dʑ II.



[illegible] 5. [illegible] III.

[illegible] NAFLD [illegible], 23 (41,82%), [illegible] III [illegible], 20 (36,36%) [illegible] UZ [illegible] II [illegible] 12 (21,82%) [illegible] I [illegible]

Kruskal-Wallis [illegible] ANOVA [illegible], LDL [illegible], OS, BMI (p<0,05), HOMA-IR [illegible] TT (p<0,01) ([illegible] 33.).

[illegible] Mann-Whitney [illegible] NAFLD [illegible] II [illegible] BMI [illegible] I [illegible] 33,26±4,16 (33,29) vs. 29,85±3,11 (33,26) kg/m^2 (p<0,05). [illegible] UZ [illegible] III [illegible] UZ [illegible] I [illegible] OS (109,26±7,76 vs.100,75±6,15 cm) [illegible] BMI (34,01±4,12 vs. 29,85±3,11 kg/m^2) (p<0,01). [illegible] UZ [illegible] III [illegible] UZ [illegible] II [illegible] (p<0,05) [illegible] UZ [illegible] I [illegible] (p<0,001).

[illegible] UZ [illegible] I [illegible] HOMA-IR [illegible]

[illegible] UZ [illegible] II (p<0,01) [illegible] III [illegible] (p<0,05). [illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] I [illegible] (p<0,05). [illegible] ALP, GGT, [illegible] CRP, [illegible] (33.).

[illegible] 33. [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	NAFLD UZ I	n=12	NAFLD UZ II	n=20	NAFLD UZ III	n=23
[illegible]	48,00 ± 15,18	53	50,80 ± 12,74	54	48,65 ± 12,36	52
[illegible] (mmol/l)	5,49 ± 0,93	5,35	7,10 ± 2,97	^{a*}6,00	6,64 ± 2,24	^{a*}6,10
[illegible] (mu/l)^{a*}	22,92 ± 8,16	22	48,03 ± 33,13	^{a**}35,40	39,92 ± 29,15	^{a*}30,00
HOMA-IR**	5,61 ± 2,12	5,16	18,11 ± 21,99	^{a**}8,50	14,01 ± 20,03	^{a*}7,92
[illegible] (µmol/l)	350,86 ± 95,67	336,65	382,27 ± 106,38	375,25	376,52 ± 85,07	381,3
UBIL (µmol/l)	11,15 ± 2,7	11,6	14,23 ± 7,15	12,1	12,38 ± 5,23	12,2
DBIL (µmol/l)	1,78 ± 0,47	1,8	2,45 ± 1,44	2,1	2,28 ± 0,89	2,1
[illegible] (g/l)	45,06 ± 2,57	44,85	44,87 ± 3,29	44,85	45,33 ± 3,26	46
HOL (mmol/l)	6,27 ± 0,94	5,83	5,99 ± 0,98	6,17	5,54 ± 1,13	5,28
HDL (mmol/l)	1,25 ± 0,24	1,18	1,12 ± 0,22	1,08	1,12 ± 0,27	1,12
LDL (mmol/l)	4,15 ± 0,83	^{c*}4,05	3,92 ± 0,9	3,95	3,41 ± 0,9	3,5
TG (mmol/l)	2,24 ± 1,25	1,83	2,32 ± 0,94	1,87	2,27 ± 1,23	1,96
AST (U/l)	38,51 ± 23,19	33,2	43,32 ± 26,89	35	38,30 ± 16,14	34,8
ALT (U/l)	50,04 ± 21,91	46,45	67,36 ± 61,87	54,55	57,74 ± 32,93	55,3
ALP (U/l)	72,26 ± 26,44	65,55	71,88 ± 28,34	61,8	71,61 ± 31,21	65,9
GGT (U/l)	84,10 ± 113,11	39,7	50,68 ± 50,56	35,1	59,41 ± 45,37	41,7
CRP (mg/l)	5,69 ± 4,9	4,15	7,11 ± 14,95	3,65	5,68 ± 7,65	3,2
[illegible] (µg/l)	151,88 ± 161,38	111,05	137,57 ± 100,73	129,95	148,78 ± 98,56	142,7
INR	1,02 ± 0,05	1,03	1,09 ± 0,08	^{a*}1,08	1,08 ± 0,14	1,03
FIB (g/l)	4,46 ± 0,7	4,29	4,60 ± 1,31	4,28	4,36 ± 0,91	4,2
TR x10^9/l	245,17 ± 58,12	245,5	256,45 ± 79,25	237,5	229,43 ± 58,44	226
OS (cm)*	100,75 ± 6,15	101	106,40 ± 9	103,5	109,26 ± 7,76	^{a**}107,00
TT(kg)**	82,10 ± 9,22	79,1	89,77 ± 13,59	91,5	99,63 ± 14,8	^{a***b*}100,00
TV (m)	1,66 ± 0,12	1,66	1,64 ± 0,1	1,61	1,71 ± 0,12	^{b*}1,72
BMI (kg/m^2)*	29,85 ± 3,11	29,27	33,26 ± 4,16	^{a*}33,29	34,01 ± 4,12	^{a**}34,22
SKP (mmHg)	132,92 ± 13,22	140	132,50 ± 15,6	130	143,48 ± 21,92	140
DKP (mmHg)	82,08 ± 10,33	80	83,00 ± 9,51	80	87,61 ± 11,57	90
AST/ALT	0,78 ± 0,26	0,69	0,80 ± 0,34	0,74	0,78 ± 0,39	0,63

a - vs UZ I, b - vs UZ II, c - vs UZ III,
* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] UZ [illegible] I [illegible] (p<0,05), [illegible] 3x2. [illegible] II [illegible] UZ [illegible] I [illegible] (p<0,05), ([illegible] 34.).

[illegible] 34. [illegible] BMI [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	NAFLD UZ I, n=12		NAFLD UZ II, n=20		NAFLD UZ III, n=23	
BMI (kg/m²)	Broj	%	Broj	%	Broj	%
BMI < 18,5 kg/m²	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 18,5 kg/m² [illegible] 24,9 kg/m²	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 25 kg/m² [illegible] 29,9 kg/m²	8	66,67%	4	20,00%	5	21,74%
BMI ≥ 30,0 kg/m²*	4	33,33%	16	80% a*	18	78,26% a*
BMI (kg/m²)	[illegible]	%	[illegible]	%	[illegible]	%
BMI [illegible] 30 kg/m² [illegible] 34,99 kg/m²	3	25,00%	10	50,00% ax*	9	39,13% ax*
BMI [illegible] 35 kg/m² [illegible] 39,99 kg/m²	1	8,33%	5	25,00%	7	30,43%
BMI [illegible] 40 kg/m²	0	0,00%	1	5,00%	2	8,70%

* – p<0,05
a – vs. [illegible] I, x – [illegible] BMI ≥ 30 kg/m²

[illegible] 3×2 [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible] (p<0,05) ([illegible] 35.).

[illegible] 35. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	NAFLD UZ I, n=12		NAFLD UZ II, n=20		NAFLD UZ III, n=23	
[illegible]*	5	41,56%	16	80,00% a*	19	82,61% a*
DM*	2	16,67%	10	50,00%	14	60,87% *a

* – p<0,05, a – vs. UZ [illegible] I

[illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] UZ [illegible] I [illegible] (p<0,05).

[illegible] DM [illegible] 2 [illegible] UZ [illegible] III [illegible] UZ [illegible] I [illegible] (p<0,05) ([illegible] 35.).

[illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] p<0,05. [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible] III [illegible] UZ [illegible] II [illegible] ([illegible] 36.).

[illegible] 36. [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	NAFLD UZ I, n=12		NAFLD UZ II, n=20		NAFLD UZ III, n=23	
[illegible]	7	58,33%	15	75,00%	10	43,48%
[illegible]	5	41,67%	5	25,00%	13	56,52%^{b*}

* – p<0,05, b [illegible] vs. [illegible] II

[illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] (p<0.01) [illegible] UZ [illegible] I [illegible] ([illegible] 37.).

[illegible] HDL-[illegible] UZ [illegible] I [illegible] II (p<0,01) [illegible] III UZ [illegible] (p<0,05). [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] III UZ [illegible] UZ I [illegible] (p<0,05) ([illegible] 37.)

[illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] 4 [illegible] 5 [illegible] UZ I [illegible] (p<0.05) ([illegible] 37.).

[illegible] 37. [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	NAFLD UZ I, n=12		NAFLD UZ II, n=20		NAFLD UZ III, n=23	
MS	6	50,00%	20	100,00% [a**]	22	95,65% [a**]
[illegible] MS						
MS [illegible] (cm)	9	75,00%	18	90,00%	21	91,30%
MS HDL (mmol/l)	3	25,00%	15	75,00% [a**]	15	65,22% [a*]
MS TG (mmol/l)	7	58,33%	13	65,00%	16	69,57%
MS [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP	10	83,33%	18	90,00%	22	95,65%
MS [illegible] 5,6 mmol/l/DM	5	41,67%	15	75,00%	18	78,26% [a*]
[illegible] MS [illegible]						
0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1	1	8,33%	0	0,00%	0	0,00%
2	5	41,67%	0	0,00%	1	4,35%
3	3	25,00%	6	30,00%	7	30,43%
4	1	8,33%	9	45,00% [ax*]	6	26,09% [ax*]
5	2	16,67%	5	25,00%	9	39,13%

* – p<0,05, ** – p<0,01,
a – vs UZ [illegible] I, x [illegible] 4 i 5 [illegible] MS

6.10.1. **Предиктори ултразвучног налаза масне јетре**

6.10.1.1. **Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе**

[illegible] NAFLD (UZ [illegible] II [illegible] III [illegible]) [illegible]: BMI, MS, [illegible] MS, [illegible] MS [illegible] HDL [illegible] (p<0,01), [illegible] HOMA-IR, OS, TT, [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] MS [illegible] DM [illegible] 2 (p<0,05). [illegible] MS [illegible] UZ [illegible] 42 [illegible] (IP 4,28–411,97), [illegible] MS [illegible] HDL [illegible] 6,92 [illegible] (IP 1,61–29,80), [illegible] 7,56 [illegible] (IP 1,85–30,86), [illegible] 5,63 [illegible] (IP 1,20–26,41), [illegible] 10,67 [illegible] (IP 1,12–101,34), DM [illegible] 2 6,32 [illegible] (1,23–32,34), [illegible] 6,12 [illegible] (IP

1,54–24,37), [illegible] MS [illegible] DM [illegible] 2 4,62 [illegible] (IP 1,20–17,79) ([illegible] 38.).

[illegible] 38. [illegible] OR [illegible]

[illegible]	OR	95% IP		p
		[illegible]	[illegible]	
[illegible] ([illegible])	1,01	0,96	1,06	0,6939
[illegible]	1,01	0,28	3,69	0,9904
[illegible] (mmol/l)	2,23	0,98	5,07	0,0558
[illegible] (mu/l)	1,08	1,01	1,16	*0,0248
HOMAIR	1,39	1,04	1,86	*0,0250
[illegible] (μmol/l)	1,00	1,00	1,01	0,3567
UBIL (μmol/l)	1,08	0,95	1,23	0,2612
DBIL (μmol/l)	2,12	0,86	5,19	0,1021
[illegible] (g/l)	1,01	0,82	1,24	0,9537
HOL (mmol/l)	0,61	0,32	1,17	0,1386
HDL (mmol/l)	0,12	0,01	1,80	0,1233
LDL (mmol/l)	0,52	0,24	1,13	0,1002
TG (mmol/l)	1,04	0,58	1,88	0,8868
AST (U/l)	1,00	0,97	1,04	0,7637
ALT (U/l)	1,01	0,99	1,03	0,4031
ALP (U/l)	1,00	0,98	1,02	0,9552
GGT (U/l)	0,99	0,99	1,00	0,2247
CRP (mg/l)	1,01	0,94	1,08	0,8467
[illegible] (μg/l)	1,00	0,99	1,00	0,8208
FIB (g/l)	1,02	0,54	1,92	0,9569
TR $x10^9/l$	1,00	0,99	1,01	0,8832
OS (cm)	1,16	1,03	1,31	*0,0150
TT (kg)	1,08	1,02	1,14	*0,0115
BMI (kg/m^2)	1,34	1,07	1,67	**0,0094
[illegible]	5,63	1,20	26,41	*0,0285
[illegible]	10,67	1,12	101,34	*0,0393
[illegible]	7,56	1,85	30,86	0,0049
SKP (mmHg)	1,02	0,98	1,06	0,3675
DKP (mmHg)	1,03	0,97	1,09	0,3326
[illegible]	6,12	1,54	24,37	*0,0101
DM	6,32	1,23	32,34	*0,0270
MS OS (cm)	3,25	0,62	17,15	0,1648
MS HDL (mmol/l)	6,92	1,61	29,80	**0,0094
MS TG (mmol/l)	1,48	0,40	5,50	0,5587
MS [illegible] SKP [illegible] DKP	2,67	0,39	18,17	0,3164
MS [illegible] 5,6 mmol/l/DM	4,62	1,20	17,79	*0,0261
[illegible] MS	3,27	1,47	7,29	**0,0037
MS	42,00	4,28	411,97	**0,0013

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] MS [illegible] UZ [illegible] 3,27 [illegible] (IP 1,47–7,29), [illegible] HOMA-IR 39% (IP 1,04–1,86), BMI 34% (IP 1,07–1,67), [illegible] S 16% (IP 1,03–1,31), [illegible] 8% (IP 1,01–1,16), [illegible] TT [illegible] 1kg [illegible] UZ [illegible] 8% (IP 1,02–1,14) ([illegible] 38.).

[illegible] ([illegible] 39.).

[illegible] UZ [illegible], [illegible] HDL [illegible] MS [illegible].

[illegible] 39. [illegible] OR [illegible] UZ [illegible]

[illegible]	OR	95% IP		p
		[illegible]	[illegible]	
TT (kg)	1,12	1,02	1,22	*0,0180
[illegible]	15,25	1,97	118,25	**0,0091
MS HDL (mmol/l)	7,25	1,21	43,30	*0,0298
Constant	0,00			0,0126

* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, $R^2 = 0,5319$

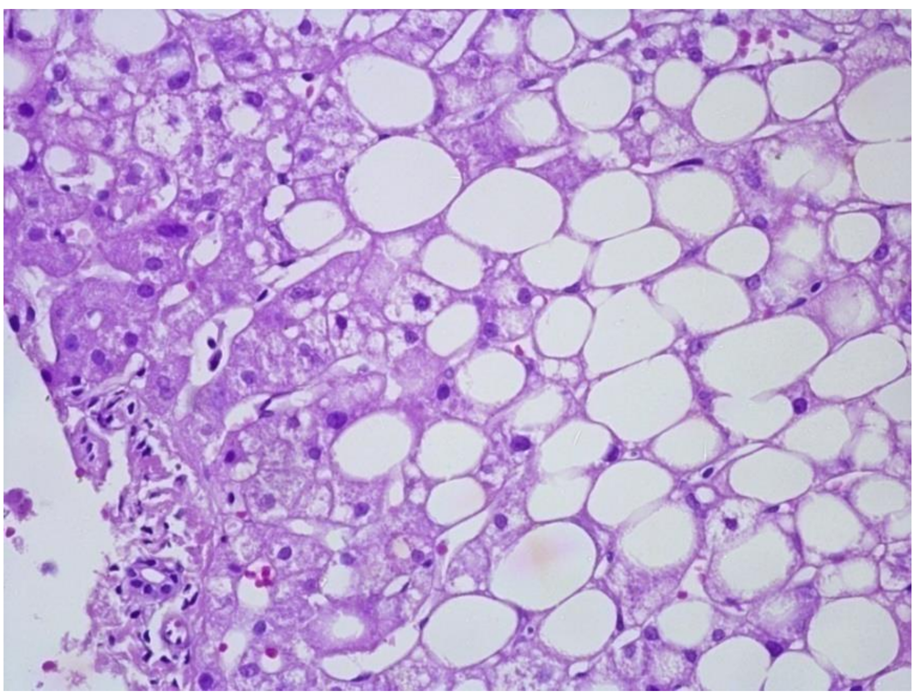
[illegible] 53,19% [illegible] UZ [illegible] ($R^2 = 0,5319$). [illegible] R [illegible] HDL [illegible] MS, [illegible] IP [illegible] ([illegible] 39.).

6.11. Патохистолошка анализа биопсијских узорака пацијената NAFLD групе

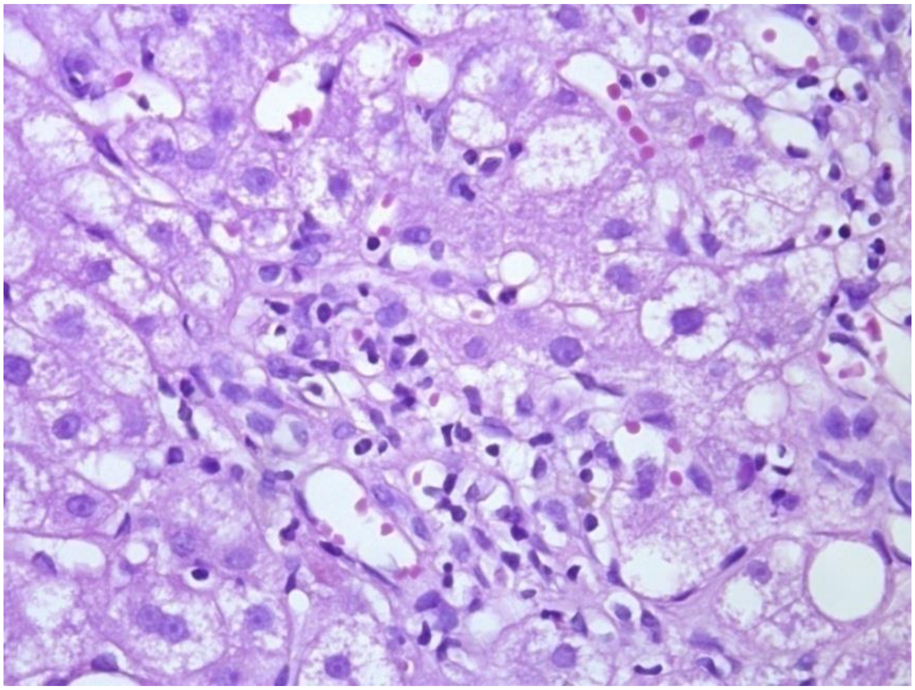
[illegible] 16 (29,09%) [illegible] Brunt [illegible] [144].

[illegible] NAFLD, [illegible] 4 (25%) [illegible] ([illegible] 6.), [illegible]

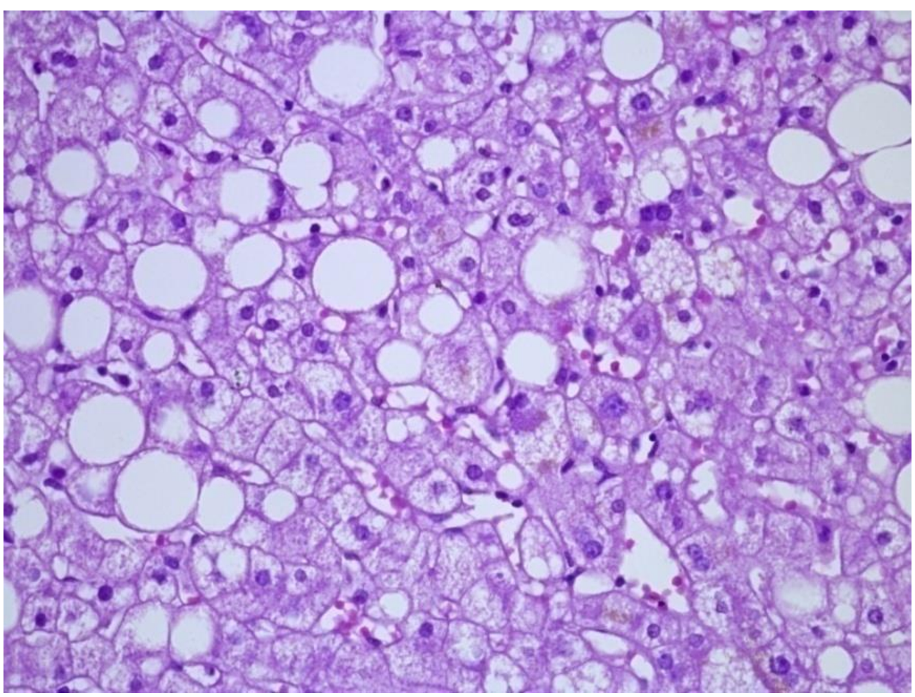
[illegible] (NASH) [illegible] 75 % [illegible] ([illegible] 7. [illegible] 8.).



[illegible] 6. Steatosis hepatis. HE, [illegible] x 40



ʉ ʤɑʕʘ 7. Steatohepatitis. ˡ ʘʢʣɑʤʘ ʤɑʤʬ ʦʯɕʘ ɕ ʂ ʣʃ ʝ ʨʦəɕ˭ ˂ʝ ʤɑʘ HE, ʦʙ ʝ ʕʪɕə x 40



ʉ ʤɑʕʘ8. ɹ ʘʣʦʤʟʘʯɕʘ˭ʝ ʧʘʘ ʯɕʪʘi Mallory hijalin. HE, objektiv x 10

[illegible] 56,25% [illegible] (1), 12,5% [illegible] (2) [illegible] (6,25%) [illegible] (3). [illegible] (*bridging*) [illegible] (40.).

[illegible] 40. [illegible] NAFLD [illegible] Brunt [illegible].

[illegible]	n=16	n %
[illegible]		
[illegible] 1, 5% - 33%	7	43,75%
[illegible] 2, 33% - 66%	7	43,75%
[illegible] 3, >66%	2	12,5%
[illegible]		
[illegible]	3	18,75%
[illegible]	6	37,5%
[illegible]	7	43,75%
[illegible] 200x)		
[illegible]	3	18,75%
1=1 [illegible]	9	56,25%
2=2-4 [illegible]	3	18,75%
3=>4 [illegible]	1	6,25%
[illegible]		
[illegible]	6	37,5%
[illegible]	7	43,75%
[illegible]	3	18,75%
[illegible]	0	0
[illegible]		
0	4	25%
[illegible] 1, [illegible]	9	56,25%
[illegible] 2, [illegible]	2	12,5%
[illegible] 3, [illegible]	1	6,25%
[illegible]		
0	13	81,25%
[illegible]	0	0%
[illegible]	2	12,5%
[illegible]	1	6,25%
[illegible]	0	0%

ʂ tsн ɢtǝztʃ ʝ ʧʘɥʗʿʝ ʤɮʘ ʩʘ NASH ʩʘʗʩʗɥʗʗ ʩɮ ʙʗʤʝ ʟɮʘɥʘʤ ɘʗʰ ʝ ʩʝн ʝ ɘtʝ нʤʩʗ ɢʤʗʝʤʒʗʿʝ ʤʘ ʪʝ, ʗʤʩʤʗɮ HOMA-IR, ɮtʘʗ ʪtʗɢʤʗʋʝ tʗн AST, ALT, ALP, GGT, CRP, ʬʝ tʗʪʗɮ OS, TT, BMI, SKP, DKP (p<0,001), ɮʗɮʧʤɢ ʙʗʤʗtʗɮʙʗɮ LDL ʞtsʤʝ ʩʝ tʘʤʘ (p<0,01), нʗtʝʗʪʤɢ ʙʗʤʗtʗɮʙʗɮ ʞtsʤʝ ʩʝ tʘʤʘ ʗ ʬʗʙtʗʤɢʝ ʤʘ (p<0,05) ɮ tsнʤʩɮ ʤʘ ʗʩʧʗʪʘʤʗʝ ʗtsʤʘtsʤʤʝ ɢtǝztʃ ʝ. ʇ ʘɥʗʿʝ ʤʗ ʩʘ NASH ʩɮ ʗʤʒʘʤʗ ʩʘʗʩʗɥʗʗ ʟɮʘɥʘʤ ɘʗʰ ʝ ʩʝн ʝ ɘtʝ нʤʩʗ HOMA-IR ʗ ɮʗɮʧʤɢ ʙʗʤʗtʗɮʙʗɮ ɮ tsнʤʩɮ ʤʘ ʧʘɥʗʿʝ ʤʝ ʩʘ tsʙʗɥʤʒ ʩʝ ʘtsʟtsʒ (p<0,05) (Tʘʙʝʤʘ 41).

ʊʘʙʝʤʘ 41. ʀ ʝʤʒɢtʘʬ ʩʗ, ʘʤtsʧtsʒʝ ʪtʗʿʩʗ ʗ ʙʗtsʞʝʤʒʗʿʩʗ ʧʘtʘʤʒʝ ʪtʗ ʧʘɥʗʿʝ ʤʘʪʘ ʩʘ ʩʝ ʘtsʟtsʒ ʿʝ ʪtʝ, ʩʘ NASH ʗ ʗʩʧʗʪʘʤʗʘʗtsʤʘtsʤʤʝ ɢtǝztʃ ʝ

ʇ ʘtʘʤʒʝ ʪʘ	Контроле n=31				ʉ ʪʝ ʘtsʟʘ (ʒʿʝ ʪtʘ), n=4				NASH, n=12			
ʉ ʪʘtʘʩʝ (ɢtsн)	47,84	±	10,08	49	48	±	15,3	48,5	48,75	±	11,76	49
ʇ ʤʗʝʤʒʗʿʘ (mmol/l)	5	±	0,74	5	5,5	±	1,07	5,6	6,12	±	0,84	a***5,90
ʀ ʤʩɮʤʗʤ (mu/l)	12,41	±	4,37	13	20	±	5,29	a**21,00	33,45	±	17,28	a***28,50
HOMAIR	2,77	±	1,07	2,88	4,72	±	0,68	a**4,89	9,31	±	5,58	a*** b*7,52
ʋ tʘʗ (µmol/l)	239,98	±	56,57	237,4	373,1	±	89,55	a**373,05	353,21	±	73,07	a***338,90
UBIL (µmol/l)	10,17	±	2,91	9,9	9,3	±	3,24	9,6	15,68	±	5,38	a** b*13,90
DBIL (µmol/l)	1,81	±	0,54	1,6	1,55	±	0,54	1,65	2,59	±	0,92	a* 2,35
ɸ ʤʙɮʤʒʗʤʗ (g/l)	44,05	±	3,84	44,9	43,2	±	2,72	43,45	44,69	±	2,45	44,75
HOL (mmol/l)	5,16	±	1,08	5,12	5,98	±	0,8	5,76	5,91	±	0,78	a*6,23
HDL (mmol/l)	1,28	±	0,28	1,34	1,29	±	0,21	1,21	1,13	±	0,25	1,22
LDL (mmol/l)	3,26	±	0,87	3,3	4,08	±	0,82	4,05	4,05	±	0,55	a**4,00
TG (mmol/l)	1,2	±	0,37	1,08	2,24	±	1,39	1,91	1,75	±	0,33	a***1,79
AST (U/l)	20,84	±	4,25	20,1	45,1	±	39,33	a*28,15	49,48	±	31,92	a*** 39,20
ALT (U/l)	16,85	±	6,23	16,1	45,23	±	24,37	a**36,75	81,59	±	74,38	a***51,40
ALP (U/l)	55,5	±	16,56	49,8	72,2	±	40,28	58,65	85,54	±	30,69	a***74,10
GGT (U/l)	19,45	±	14,97	14,7	173	±	173,2	a**116,25	71,58	±	55,02	a***62,15
CRP (mg/l)	1,69	±	1,63	1,1	8,53	±	7,89	a*6,95	8,12	±	10,06	a***3,75
ʌ ʝtʗʪʗʤ (µg/l)	45,65	±	28,17	39,3	181,8	±	291,6	46,45	126,46	±	77,84	a***108,90
INR	1,08	±	0,08	1,06	1,09	±	0,1	1,05	1,11	±	0,14	1,1
FIB (g/l)	3,48	±	0,86	3,55	4,77	±	0,92	a**4,58	4,27	±	0,99	a*4,17
TR x10^9/l	c*253,90	±	50,48	261	215	±	39,87	219	219,33	±	32,54	220,5
OS (cm)	78,87	±	7,18	79	102,5	±	7,05	a***101,50	104,33	±	9,07	a***103,50
TT (kg)	65	±	8,9	62	84,75	±	12,53	a**85,00	85,95	±	13,99	a***85,70
TV (m)	1,7	±	0,09	1,68	1,67	±	0,13	1,64	1,64	±	0,11	1,6
BMI (kg/m^2)	22,52	±	2,08	22,77	30,4	±	4,25	a**30,11	31,85	±	4,7	a***30,17
SKP (mmHg)	116,45	±	13,86	120	137,5	±	17,08	a*135,00	145,83	±	23,53	a***140,00
DKP (mmHg)	72,9	±	9,98	70	87,5	±	5	a**90,00	85,83	±	8,75	a***90,00
AST/ALT	/	±	/	/	0,92	±	0,33	0,89	0,75	±	0,37	0,62

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

a – vs ʗtsʤʘtsʤʘ, b – vs ʩʝ ʘtsʟʘ, c – vs NASH

Ş tsн ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ fŋ⊙ tsвqƒ˙ųdȥsdʒ fŋĵsj⊙lstsLtsdʒ fŋĵs⊙lsqƒ˙ųŞqƒ fŋĵz LdȥOųC⊙dȥs вqƒdĵ¸ əqʰ ĵ fŋţ¸нʿ ĵ ətę¸нdȥsfŋĵsqƒ OS (p<0,001), qƒdȥfŋĵzdȥqƒdȥO HOMA-IR, łztȥ⊙ls⊙ ϕLσ, GGT, ẅqƒвtȥqƒdȥsɕĵdȥO σσ, BMI, DKP (p<0,01), SKP, AST ɋ CRP (p<0,05) łz tsнdȥsfŋĵz dȥO qƒfŋţqƒlsOdȥqŞĵ Ştsdȥstȥtsdzdĵ¸ ɕtȥzƒĵ. ɹ tȥtsʿ lstȥtsdʒвtsųqƒlsO ʿĵ вqƒts fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥs əqʰ qƒ⊐ ətę¸нdȥsfŋĵsqƒ ŞtsH qƒfŋţqƒlsOdȥqŞO Ştsdȥstȥtsdzdĵ¸ łz tsнdȥsfŋĵz dȥO ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥsĵ NASH ɕtȥzƒĵ (p<0,05) (σ⊙вĵ dȥO41.).

ł qƒ˙ĵ łzls⊃tɕ ĵ dȥ⊙ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥO tȥO⊙Ldȥqƒ ŞO łz ţƒtsdzdȥs˙ fŋĵstȥzŞ˙lsłztȥqƒ qƒfŋţqƒlsOdȥqŞO Ştsdȥstȥtsdzdĵ¸ ɕtȥzƒĵ, ɕtȥzƒĵ fŋ⊙ fŋĵsj⊙lstsLtsdʒ ʿĵ˙lstę¸ qƒ NASH ɕtȥzƒĵ. ɹ tȥzƒqƒfŋ⊙ ĵ dʒţƒtę¸Ştsdʒĵtȥdĵ¸ łz⊐tȥ⊙ ĵ dȥsfŋĵsqƒ qƒ ɕts˙⊙Ldȥsfŋĵsqƒ Ş⊙s ʿĵ нqƒdȥfŋĵs⊃ĵ dĵ¸ Ş⊙sĵ ɕtȥstȥqƒ˙ĵ łz⊐tȥ⊙ ĵ dȥsfŋĵsqƒ łzls⊃tɕ ĵ dȥs ʿĵ н⊙ʿĵ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥs əqʰ ĵ ts⊃⊙Ş⊃əq⊐ ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ łz NASH ɕtȥzƒqƒ qƒ łz ɕtȥzƒqƒ fŋ⊙ fŋĵsj⊙lstsLtsdʒ ʿĵ˙lstę¸ łz tsнdȥsfŋĵz dȥO Ştsdȥstȥtsdzdĵz ɕtȥzƒłz (p<0,001). ɹ ts˙⊙Ldȥsfŋĵs ţƒtɕ⊃tsɕ, нtȥzɕtsɕ qƒ lstę¸<ĵ ɕ fŋĵsjţƒĵ dȥO Ş⊙s ʿĵ нqƒdȥfŋĵs⊃ĵ dȥO Ş⊙sĵ ɕtȥstȥqƒ˙⊙ ɕts˙⊙Ldȥsfŋĵsqƒ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ ʿĵ вqƒdȥO LO⊙fŋĵslzƒ² ĵ dȥqƒ˙⊙ŞtsH ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙fŋ⊙fŋĵsj⊙lstsLtsdʒ ʿĵ˙lstę¸ (p<0,05) qƒ łz NASH ɕtȥzƒqƒ (p<0,001) łz tsнdȥsfŋĵz dȥO Ştsdȥstȥtsdzdĵz ɕtȥzƒłz (σ⊙вĵ dȥO42.).

н ls⊙ls⊙qƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥs əqʰ ĵ ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ fŋ⊙ NASH łz tsнdȥsfŋĵz dȥO qƒfŋţqƒlsOdȥqŞĵ Ştsdȥstȥtsdzdĵ¸ ɕtȥzƒĵ ʿĵ qƒdʒ⊙dȥs MS (91,67% vs. 9,68%) (p<0,001). ɪ O⊙fŋĵslzƒ² ĵ dȥsfŋĵs ųjdȥstȥO⊙dzdĵ¸ ɕts˙⊙Ldȥsfŋĵsqƒ, əĵ< ţƒtsfŋĵsts˙ĵ<ĵ ⊐qƒţƒĵ tȥsĵ dȥ⊥qƒ˙ĵ qƒdȥqƒ ţƒtəqʰ ĵ dz SKP ɋ/qƒdȥqƒ DKP qƒ ţƒtəqʰ ĵ dz dȥqƒəts ˙łzls⊃ɕʿ ĵ ɕdȥqƒŞĵ dʒqƒ˙ĵ dȥ⊙ lsĵ qƒdȥqƒ əĵ< ţƒtsfŋĵsts˙ĵ<qƒ DM Ş⊙s dʒĵ ls⊙вtsdȥqƒ˙ųŞqƒ⊐ Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥsqƒ вqƒdȥs ʿĵ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥs əqʰ ĵ łz ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙fŋ⊙NASH łz tsнdȥsfŋĵz dȥO qƒfŋţqƒlsOdȥqŞĵ Ştsdȥstȥtsdzdĵ¸ ɕtȥzƒĵ (p<0,001). υ NASH ɕtȥzƒqƒ ʿĵ вqƒdȥs fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ LdȥOųC⊙dȥs əqʰ ĵ ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ fŋ⊙ DM lsqţƒ 2 qƒ ⊐qƒţƒĵ tȥsĵ dȥ⊥qƒ˙tsdʒ¸ fŋ⊙ Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥstsdʒ MS ţƒtəqʰ ĵ dz dȥqƒəts lstȥqƒɕdȥqƒ˙ųjtȥqƒнO (p<0,01) qƒ fŋ⊙ Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥsdȥstsdʒ MS fŋţȥqƒ˙ĵ dz dȥqƒəts HDL ⊐tsdĵ¸fŋĵsjtȥstȥO łz tsнdȥsfŋĵz dȥO Ştsdȥstȥtsdzdĵz ɕtȥzƒłz (p<0,05). υ NASH ɕtȥzƒqƒ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ ʿĵ вqƒdȥs LdȥOųC⊙dȥs əqʰ ĵ ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ fŋ⊙ 3 qƒ əqʰ ĵ Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥsqƒ MS, Ş⊙s qƒ fŋ⊙ 4 qƒ 5 Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥsqƒ MS ɕŞts fŋĵ¸ ţƒtsfŋţ⊙lstȥO łz Ş⊙s ʿĵ нqƒdȥfŋĵs⊃ĵ dȥO Ş⊙sĵ ɕtȥstȥqƒ˙⊙ łz tsнdȥsfŋĵz dȥO Ştsdȥstȥtsdzdĵz ɕtȥzƒłz (p<0,001) (σ⊙вĵ dȥO42.). υ ɕtȥzƒqƒ fŋ⊙ tsвqƒ˙ųdȥsdʒ fŋĵsj⊙lstsLtsdʒ ʿĵ˙lstę¸ 50% ţƒ⊙ųqƒ˙ĵ dȥ⊙ls⊙ ʿĵ qƒdʒ⊙dȥs dʒĵ ls⊙вtsdȥqƒ˙ųŞqƒ fŋţqƒdȥstȥtsdʒ υ ts⊃ts˙ ɕtȥzƒqƒ fŋĵs⊙lsqƒfŋĵsqƒ˙ųŞqƒ fŋĵz вqƒdĵ¸ LO⊙fŋĵslzƒ² ĵ dȥqƒ˙ĵ ųjdȥstȥO⊙dzdȥɕts˙⊙Ldȥsfŋĵs (p<0,001) qƒ ţƒtəqʰ ĵ dz dȥqƒəts lstȥqƒɕdȥqƒ˙ųjtȥqƒнO(p<0,05) Ş⊙s dʒĵ ls⊙вtsdȥqƒ˙ųŞqƒ Ştsdʒţƒtsdĵ¸dȥsĵ łz tsнdȥsfŋĵz dȥO Ştsdȥstȥtsdzdĵz ɕtȥzƒłz (σ⊙вĵ dȥO42.).

[illegible] 42. [illegible], NASH [illegible]

[illegible]	[illegible] n=31		[illegible] n=4		NASH, n=12	
[illegible]	21	67,74%	3	75,00%	8	66,67%
[illegible]	10	32,36%	1	25,00%	4	33,33%
[illegible]						
BMI < 18,5kg/m^2	1	3,23%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 18,5 kg/m^2 [illegible] 24,9 kg/m^2	29	93,55%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 25 kg/m^2 [illegible] 29,9 kg/m^2	1	3,23%	2	50,00% ^{ax***}	6	50,00%^{ax***}
BMI ≥30,0 kg/m^2	0	0,00%	2	50,00%	6	50,00%
[illegible]						
[illegible]	31	100,00%	2	50,00%	6	50,00%
BMI [illegible] 30 kg/m^2 [illegible] 34,99 kg/m^2	0	0,00%	1	25,00% ^{ay*}	4	33,33% ^{ay***}
BMI [illegible] 35 kg/m^2 [illegible] 39,99 kg/m^2	0	0,00%	1	25,00%	1	8,33%
BMI [illegible] 40 kg/m^2	0	0,00%	0	0,00%	1	8,33%
[illegible]	4	12,90%	2	50,0%	7	58,33%^{a**}
DM	0	0,00%	1	25,00%	4	33,33%^{a**}
MS	3	9,68%	2	50,00%	11	91,67%^{a***}
[illegible] MS						
MS [illegible] (cm)	0	0,00%	3	75,00%^{a***}	10	83,33% ^{a***}
MS HDL (mmol/l)	9	29,03%	2	50,00%	8	66,67%^{a*}
[illegible] S TG (mmol/l)	5	16,13%	3	75,00%^{a*}	7	58,33%^{a**}
MS [illegible] SKP [illegible] DKP	9	29,03%	3	75,00%	11	91,67%^{a***}
MS [illegible] 5,6 mmol/l/DM	5	16,13%	2	50,00%	9	75,00%^{a***}
MS [illegible]						
0	14	45,16%	0	0,00%	0	0,00%
1	9	32,26%	1	25,00%	0	0,00%
2	5	12,90%	1	25,00%	1	8,33%
3	3	9,68%	0	0,00%	3	25,00%^{az***}
4	0	0,00%	0	50,00%	6	50,00%^{aw***}
5	0	0,00%	2	16,67%	2	16,67%

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001
a – vs [illegible]
x – [illegible]
y – [illegible]
z – [illegible] 3, 4 [illegible] 5 [illegible] S [illegible]
w – [illegible] 4 [illegible] 5 [illegible] S [illegible]

6.12. **Квантитативно мерење цитокератина-18 у крвној плазми.**

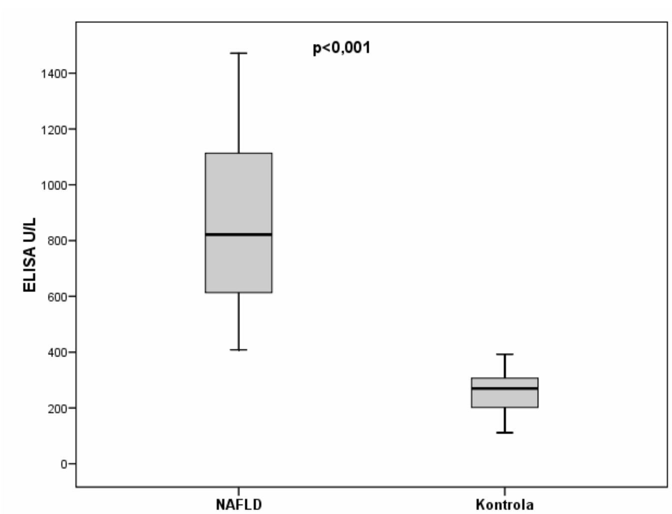
[illegible] 18 [illegible] NAFLD [illegible] 43. [illegible] 1.

[illegible] 43. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD

	[illegible], n=31		NAFLD, n=55	
CK-18 (U/L)	258,58 ± 79,39	270	879,81 ± 248,50	***964,50

*** – p<0,001

[illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible] (879,81±248,50 vs. 258,58±79,39) (p<0,001) ([illegible] 43. [illegible] 1.).



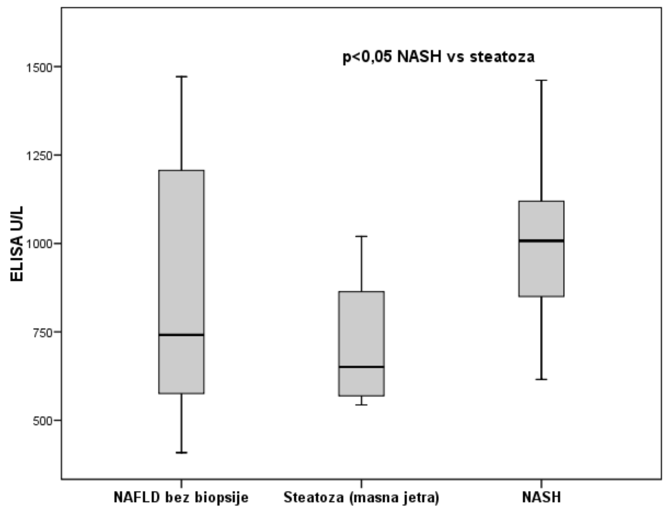
[illegible] 1. Box-plot [illegible] CK-18 NAFLD [illegible]

[illegible] 44. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD

	CK-18 (U/L)	
NAFLD [illegible], n=39	859,10 ± 351,70	741,50
[illegible], n=4	716,38 ± 213,62	651,00
NASH, n=12	998,29 ± 223,80	*1007,50

* – p<0,05

[illegible] 18 [illegible] NASH [illegible] (998,29±223,80 vs. 716,38±213,62) (p<0,05) [illegible] NAFLD [illegible] 18 [illegible] NAFLD [illegible] 859,10±351,70. Kruskal-Wallis [illegible] CK-18 [illegible] (44. [illegible] 2.).

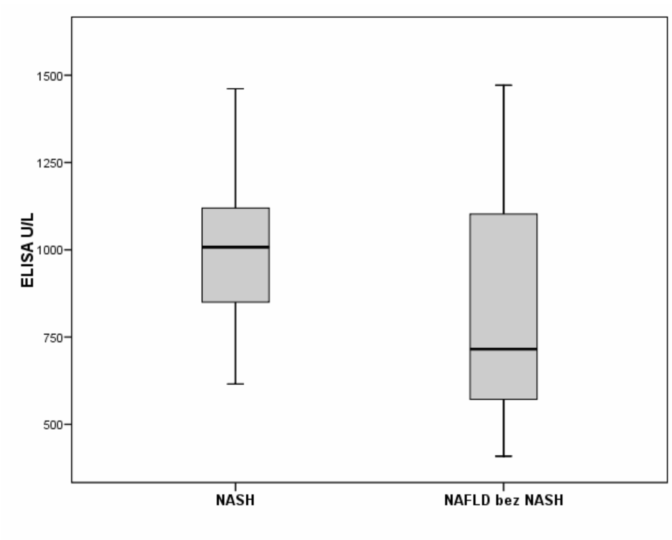


[illegible] 2. Box-plot [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] 45. [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible] NAFLD

	NAFLD [illegible] NASH, n=43		NASH, n=12	
CK-18 (U/L)	845,83 ± 341,95	715,5	998,29 ± 223,80	*1007,50

[illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible] 0,05 (p=0,0622) ([illegible] 45. [illegible] 3.).

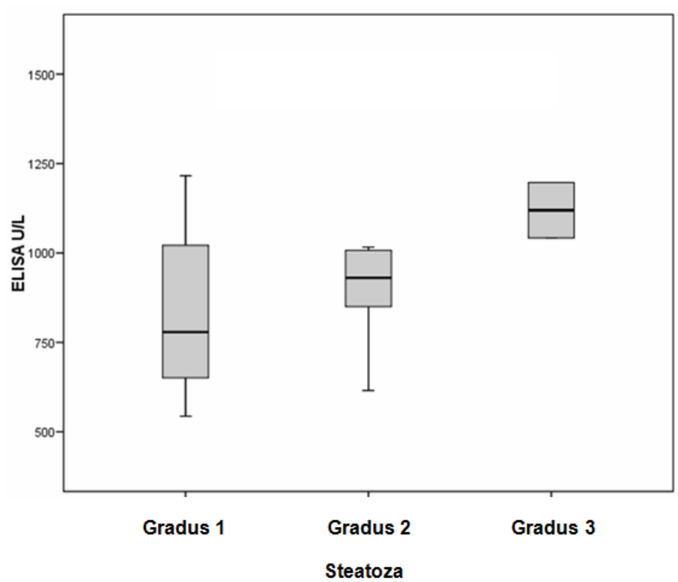


[illegible] 3. Box-plot [illegible] ELISA [illegible] NASH [illegible] non-NASH [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] 46. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

	[illegible] 1, n=7		[illegible] 2, n=7		[illegible] 3, n=2	
CK-18 (U/L)	840,50 ± 250,54	779,5	960,36 ± 259,29	930,40	1119,50 ± 109,6	1119,5

[illegible] 18 [illegible]. Kruskal Wallis [illegible] CK-18 [illegible] (p<0,05), [illegible] Mann-Whitney [illegible] ([illegible] 46. [illegible] 4.).



[illegible] 4. Box-plot [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

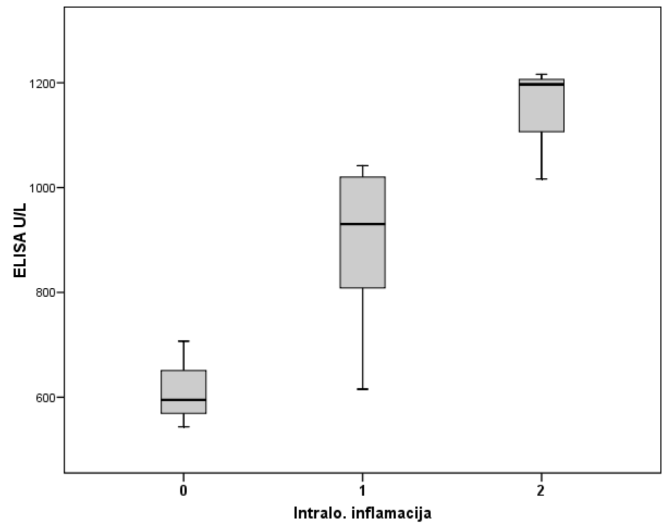
[illegible] 47. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

	[illegible] 0, n=3		[illegible] 1, n=9		[illegible] 2, n=3	
CK-18 (U/L)	615,17 ± 83,6	595	900,94 ± 143,3	a*930,50	1143,17 ± 110,11	b*a**1197,00

* – p<0,05, ** – p<0,01
[illegible] – vs. [illegible] 0, [illegible] – vs. [illegible] 1

[illegible] CK-18 [illegible] Kruskal Wallis [illegible] CK-18 [illegible] (p<0,05). [illegible] CK-18 [illegible] (p<0,05), [illegible] (p<0,01). [illegible] CK-18 [illegible]

[illegible] (p<0,05) ([illegible] 47. [illegible] 5.).



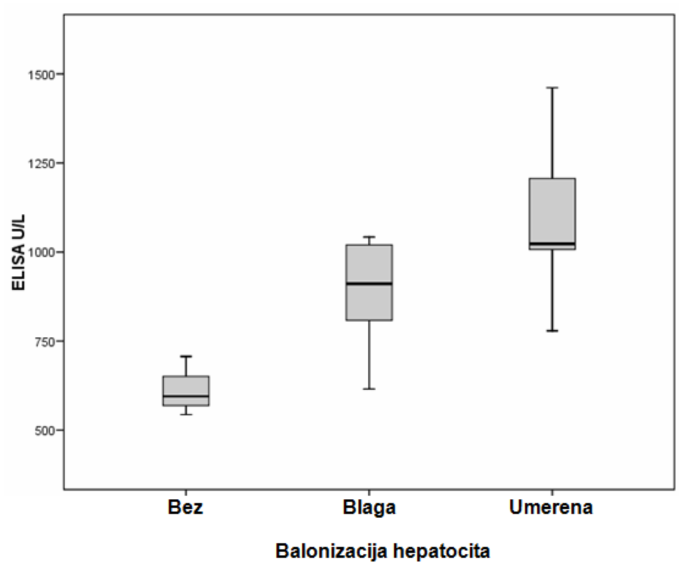
[illegible] 5. Box-plot [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] 48. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

	[illegible] 0, n=3		[illegible], n=6		[illegible], n=7	
CK-18 (U/L)	615,17 ± 83,6	595	884,7 ± 157,1	a*911,00	1098,8 ± 215,9	a** 1023,00

* – p<0,05, ** – p<0,01 a – vs. [illegible] 0

[illegible] CK-18 [illegible] ANOVOM [illegible] CK-18 (p<0,01). [illegible] CK-18 [illegible] (p<0,05), [illegible] (p<0,01) ([illegible] 48. [illegible] 6.).



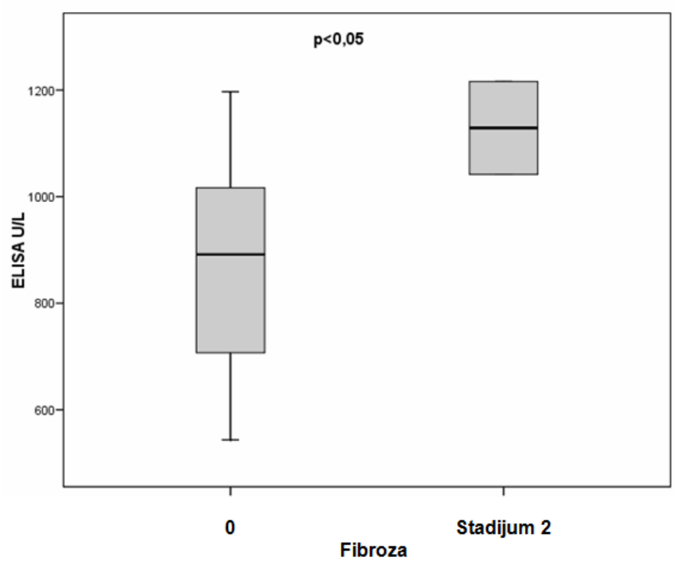
[illegible] 6. Box-plot [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] 49. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

	[illegible] 0, n=13		[illegible] 2, n=2	
CK-18 (U/L)	855,81 ± 199,57	891,5	1129,00 ± 123,04	*1129,00

* – p<0,05,

Mann-Whitney [illegible] CK-18 [illegible] (1129,00±123,00 vs. 855,81±199,57) (p<0,05) ([illegible] 49. [illegible] 7.).

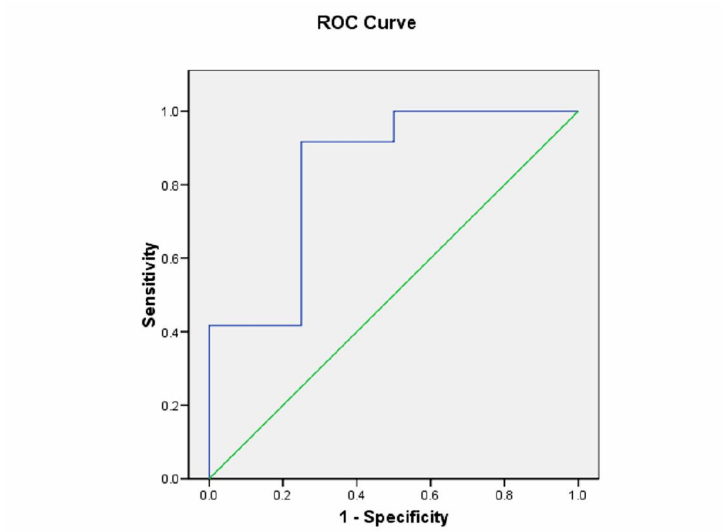


[illegible] 7. Box-plot [illegible] CK-18 [illegible]

6.12.1. **ROC анализа предиктивних вредности CK-18 у процени присуства NASH у NAFLD групи биопсираних пацијената**

[illegible] 9. [illegible] ROC [illegible] *receiver operating characteristic*) [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible] NAFLD. [illegible] 0,83 [illegible] 0,13 [illegible] (p=0,0523) [illegible] 95% [illegible] (0.57 [illegible] 1.10) [illegible] 75%, [illegible] 50% [illegible] 66,67%, [illegible] 91,67% [illegible]

ROC [illegible] CK-18. [illegible] CK-18 [illegible] 743 [illegible] 92%, [illegible] 75% ([illegible] 50.).



[illegible] 9. ROC [illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible] CK-18

[illegible] 50. [illegible] NASH [illegible] CK-18

ELISA	[illegible]	[illegible]	[illegible] ± [illegible]
542,50	1,0000	0,0000	1,000
569,25	1,0000	0,2500	1,250
605,25	1,0000	0,5000	1,500
661,25	0,9167	0,5000	1,417
743,00	**0,9167**	**0,7500**	**1,667**
793,75	0,8333	0,7500	1,583
850,00	0,7500	0,7500	1,500
911,00	0,6667	1,0000	1,417
964,50	0,5833	1,0000	1,333
1007,50	0,5000	1,0000	1,250
1018,25	0,4167	1,0000	1,167
1021,50	0,4167	1,0000	1,417
1032,50	0,3333	1,0000	1,333
1119,50	0,2500	1,0000	1,250
1206,50	0,1667	1,0000	1,167
1338,75	0,0833	1,0000	1,083
1462,50	0,0000	1,0000	1,000

[illegible] CK-18 [illegible] (p<0,01), [illegible] SKP (p<0,05) ([illegible] 51.).

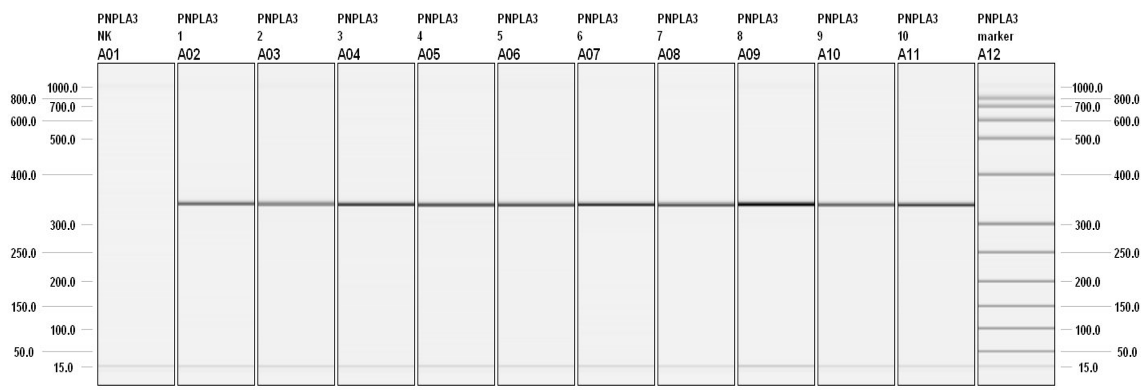
[illegible] 51. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	r
[illegible] ([illegible])	0,37**
[illegible] (mmol/l)	0,36**
[illegible] (mu/l)	0,23
HOMAIR	0,24
[illegible] (µmol/l)	0,15
UBIL (µmol/l)	-0,04
DBIL (µmol/l)	0,05
[illegible] (g/l)	-0,11
HOL (mmol/l)	-0,13
HDL (mmol/l)	-0,15
LDL (mmol/l)	-0,11
TG (mmol/l)	-0,05
AST (U/l)	0,11
ALT (U/l)	-0,01
ALP (U/l)	0,18
GGT (U/l)	-0,12
CRP (mg/l)	0,09
[illegible] (µg/l)	-0,03
FIB (g/l)	0,28*
TR x10^9/l	-0,16
OS (cm)	0,23
TT (kg)	0,15
TV (m)	-0,14
BMI (kg/m^2)	0,25
SKP (mmHg)	0,29*
DKP (mmHg)	0,23
AST/ALT	0,08

* – p<0,05, ** – p<0,01

6.13. Резултати молекуларног испитивања, доказ полиморфизма PNPLA3 rs738409 (C10109G)

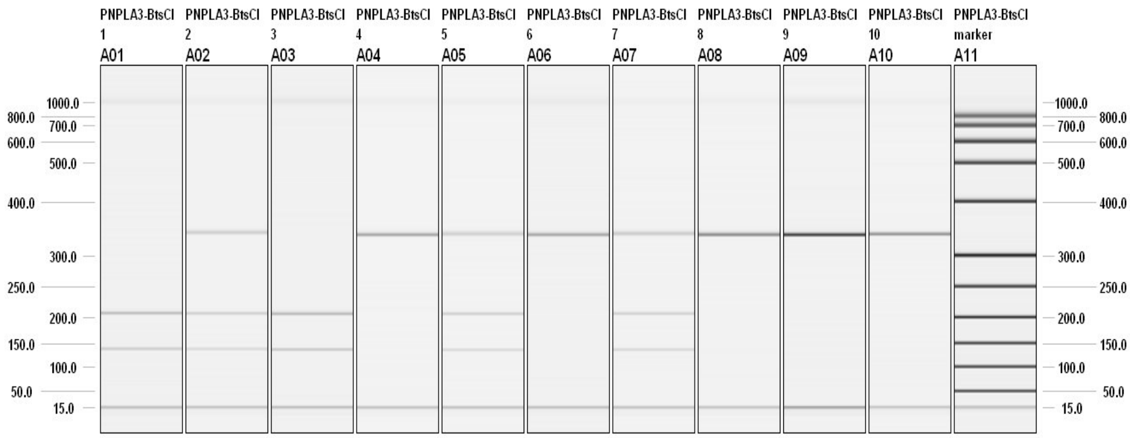
[illegible] DNK [illegible] 86 [illegible] PCR [illegible], [illegible] PCR [illegible] 333 bp, [illegible] ([illegible] 10.).



[illegible]
[illegible] 15, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 i 1000 [illegible]
NK [illegible]
[illegible] 1 [illegible] 10 [illegible] PCR [illegible]. [illegible] PCR [illegible] DNK [illegible] 333 bp.

[illegible] 10. [illegible] DNK [illegible] (1. [illegible] 10.), [illegible] 333 bp

[illegible] PCR [illegible] BtsCI (*New England Biolabs*) [illegible] (C10109C), [illegible] (C10109G) [illegible] (G10109G). [illegible] DNK [illegible] 333 bp [illegible] 200 bp [illegible] 133 bp, [illegible] 333 bp, 200 bp [illegible] 133 bp, [illegible] 333 bp. [illegible] PNPLA3 rs738409 [illegible] ([illegible] 11.).



[illegible]
[illegible] 15, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 i 1000 [illegible]
NK [illegible]
[illegible]: 1 i 3, [illegible] (C10109C),
[illegible]: 2, 5 i 7, [illegible] (C10109G) i
[illegible]: 4, 6, 8, 9 i 10, [illegible] (G10109G).

[illegible] 11. [illegible] PNPLA3 rs738409, [illegible] (1. [illegible] 10.), [illegible] BtsCI, PCR-RFLP

[illegible] 23 (26,74%) [illegible] (CC), 25 (29,07%) [illegible] (CG) [illegible] 38 (44,19%) [illegible] (GG) ([illegible] 52.).

[illegible] 52. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible] n=31		NAFLD, n=55		[illegible], n=86	
C/C	10	32,26%	13	23,64%	23	26,74%
C/G	9	29,03%	16	29,09%	25	29,07%
G/G	12	38,71%	26	47,27%	38	44,19%

[illegible] 13 (23,64%) [illegible] NAFLD [illegible] CC [illegible], 16 (29,09%) [illegible], CG [illegible] 26 (47,27%) [illegible], GG. [illegible] 10 (32,26%) [illegible] CC [illegible], 9 (29,03%) [illegible] CG [illegible] 12 GG [illegible] (38,71%). [illegible] (GG) [illegible]

NAFLD [illegible] ($\chi 2$=0,58, p=0,4453), [illegible] [illegible] 52.).

[illegible] NAFLD [illegible] 42 (76,36%) [illegible] G [illegible] 21(67,74%) [illegible]. [illegible] G [illegible] NAFLD [illegible] G [illegible] NAFLD [illegible] (χ^2=1,20, p=0,2732, OR=1,42; 0,72<OR<2,80) ([illegible] 53.).

[illegible] 53. [illegible] G [illegible] C/G [illegible] G/G) [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible]	n=31	NAFLD	n=55
C/C	10	32,26%	13	23,64%
C/G ili G/G	21	67,74%	42	76,36%

[illegible] NAFLD [illegible] (NAFLD [illegible] (GG) [illegible] (75%), [illegible] NASH [illegible] (58,33%), [illegible] (41,03%), [illegible] (38,71%). [illegible] (C/C) [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible](χ^2=4,99, p=0,5452) ([illegible] 54.).

[illegible] 54. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible], n=31		NAFLD, bb. n=39		[illegible], n=4		NASH, n=12	
C/C	10	32,26%	12	30,77%	0	0,00%	1	8,33%
C/G	9	29,03%	11	28,21%	1	25,00%	4	33,33%
G/G	12	38,71%	16	41,03%	3	75,00%	7	58,33%

[illegible] NAFLD [illegible] (100%) [illegible] G [illegible] 1 [illegible] C/G [illegible] 3 G/G [illegible]. [illegible] NASH [illegible] 11(91,67%) [illegible] G [illegible] 4 (33,33%) [illegible] C/G [illegible], 7 (58,33%) G/G [illegible] (C/C). [illegible] (C/C) [illegible] NASH [illegible] NAFLD [illegible] ($\chi 2$=4,34, p=0,2270) ([illegible] 55.).

[illegible] 55. [illegible] G [illegible] C/G [illegible] G/G) [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	[illegible], n=31		NAFLD, bb. n=39		[illegible], n=4		NASH, n=12	
C/C	10	32,26%	12	30,77%	0	0,00%	1	8,33%
C/G ili G/G	21	67,74%	27	69,23%	4	100,00%	11	91,67%

[illegible] G/G [illegible] (44,51±26,18), [illegible] C/G [illegible] (41,83±18,65). [illegible] C/C [illegible] (29,46±10,51) (p<0,05). [illegible] G/G [illegible] (69,07±53,69) [illegible] C/C [illegible] (41,14±27,06) (p<0,05). [illegible] C/G [illegible] C/C [illegible] (p<0,05) ([illegible] 56.).

[illegible] 18 [illegible] NAFLD [illegible] C/G [illegible] C/C [illegible] CK-18 [illegible] ([illegible] 56.).

[illegible] 56. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	C/C, n=13		C/G, n=16		G/G, n=26	
[illegible] ([illegible])	48,23 ± 12,92	51	50,88 ± 13,9	55,5	48,85 ± 12,8	52
[illegible] (mmol/l)	5,95 ± 1,15	5,5	6,08 ± 1,2	5,65	7,15 ± 3,17	6,15
[illegible] (mu/l)	28,12 ± 12,2	28	36,88 ± 18,1	30,4	46,08 ± 37,64	28
HOMAIR	7,7 ± 4,12	6,6	10,18 ± 5,93	7,42	18,79 ± 26,2	7,72
[illegible] (µmol/l)	382,76 ± 132,15	377	398,6 ± 71,19	381,5	352,4 ± 83,51	363,7
UBIL (µmol/l)	12,67 ± 6,77	10,7	12,09 ± 5,63	10,2	13,27 ± 5,25	12,7
DBIL (µmol/l)	2,22 ± 1,58	1,7	2,19 ± 0,91	2	2,26 ± 0,91	2,15
[illegible] (g/l)	44,45 ± 3,26	44,8	45,32 ± 2,89	45,05	45,3 ± 3,19	45,7
HOL (mmol/l)	5,96 ± 1,25	5,81	5,71 ± 0,94	5,48	5,91 ± 1,07	5,93
HDL (mmol/l)	1,1 ± 0,24	1,1	1,09 ± 0,27	1,13	1,21 ± 0,23	1,18
LDL (mmol/l)	3,84 ± 0,99	3,7	3,65 ± 0,8	3,75	3,78 ± 0,99	3,9
TG (mmol/l)	2,21 ± 1,26	1,88	2,17 ± 0,72	1,97	2,39 ± 1,27	1,86
AST (U/l)	29,46 ± 10,51	28	41,83 ± 18,65	a*34,90	44,51 ± 26,18	a*36,50
ALT (U/l)	41,14 ± 27,06	29,1	59,08 ± 33,29	52,85	69,07 ± 53,69	a*56,40
ALP (U/l)	71,07 ± 25,87	65,9	62,54 ± 14,48	62,85	77,97 ± 35,12	63,25
GGT (U/l)	40,92 ± 30,28	30,6	51,34 ± 36,03	35,55	78,3 ± 89,04	44,75
CRP (mg/l)	12,25 ± 19,52	5,9	3,39 ± 2,04	3,15	4,91 ± 4,65	3,65
[illegible] (µg/l)	113,86 ± 75,25	108,2	164,1 ± 111,3	132	149,6 ± 129,9	128,3
INR	1,06 ± 0,09	1,06	1,09 ± 0,13	1,06	1,07 ± 0,1	1,04
FIB (g/l)	4,7 ± 1,53	4,52	4,61 ± 0,63	4,68	4,27 ± 0,9	4,16
TR x10^9/l *	279,08 ± 77,47	bc*257,00	225,9 ± 46,19	215,5	234,9 ± 66,98	228,5
OS (cm)	105,46 ± 6,77	105	108,7 ± 8,62	109	105,4 ± 9,09	102,5
TT (kg)	87,82 ± 11,51	84	98,71 ± 18,04	99,5	90,42 ± 13,26	90,5
TV (m) *	1,6 ± 0,08	1,57	1,71 ± 0,13	a*1,70	1,69 ± 0,1	a*1,68
BMI (kg/m^2)	34,24 ± 4,01	33,3	33,63 ± 3,81	34,01	31,62 ± 4,32	31,14
SKP (mmHg)	131,15 ± 10,83	130	144,7 ± 23,56	140	135,6 ± 17,34	135
DKP (mmHg)	83,08 ± 6,3	80	88,75 ± 11,03	a*90,00	83,08 ± 11,84	85
CK-18 U/L	751,58 ± 338,99	615,50	980,4 ± 330,3	950,8	880,5 ± 302,6	882,3
AST/ALT	0,86 ± 0,34	0,78	0,78 ± 0,3	0,68	0,75 ± 0,37	0,63

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001
a – vs C/C, b – vs C/G, c – vs G/G

[illegible] NAFLD [illegible], [illegible] BMI, [illegible] DM [illegible] 2, [illegible] ([illegible] 57.).

[illegible] 57. [illegible] NAFLD [illegible]

[illegible]	C/C, n=13		C/G, n=16		G/G, n=26	
[illegible]	10	76,92%	8	50,00%	14	53,85%
[illegible]	3	23,08%	8	50,00%	12	46,15%
[illegible]						
BMI < 18,5kg/m²	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 18,5 kg/m² [illegible] 24,9 kg/m²	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
BMI [illegible] 25 kg/m² [illegible] 29,9 kg/m²	2	15,38%	4	25,00%	11	42,31%
BMI [illegible]30,0 kg/m²	11	84,62%	12	75,00%	15	57,69%
[illegible]	C/C, n=13		C/G, n=16		G/G, n=26	
[illegible]						
[illegible]	2	15,38%	4	25,00%	11	42,31%
BMI [illegible] 30 kg/m² [illegible] 34,99 kg/m²	6	46,15%	6	37,50%	10	38,46%
BMI [illegible] 35 kg/m² [illegible] 39,99 kg/m²	3	23,08%	6	37,50%	4	15,38%
BMI [illegible] 40 kg/m²	2	15,38%	0	0,00%	1	3,85%
[illegible]	9	69,23%	12	75,00%	19	73,08%
DM	8	61,54%	7	43,75%	11	42,31%
MS	12	92,31%	15	93,75%	21	80,77%
[illegible] MS						
MS [illegible](cm)	12	92,31%	15	93,75%	21	80,77%
MS HDL (mmol/l)	9	69,23%	12	75,00%	12	46,15%
MS TG (mmol/l)	7	53,85%	11	68,75%	18	69,23%
MS [illegible]SKP [illegible] DKP	12	92,31%	15	93,75%	23	88,46%
MS [illegible]≥5,6 mmo/l/DM	9	69,23%	10	62,50%	19	73,08%
MS [illegible]						
0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1	0	0,00%	0	0,00%	1	3,85%
2	1	7,69%	1	6,25%	4	15,38%
3	5	38,46%	4	25,00%	7	26,92%
4	3	23,08%	6	37,50%	7	26,92%
5	4	30,77%	5	31,25%	7	26,92%

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

[illegible] C/C [illegible], 10 [illegible] GG [illegible] 5 [illegible] CG [illegible]. [illegible] G [illegible] CG [illegible] 3 [illegible] GG [illegible]. [illegible] NASH [illegible] 11(91,67%) [illegible] G [illegible], 4 (33,33%) [illegible] CG [illegible], 7 (58,33%) GG [illegible] CC. [illegible]

[illegible] NASH [illegible] G [illegible] CG, [illegible] GG [illegible] (*bridging*) [illegible] CG. [illegible] ([illegible] 58).

[illegible] 58. [illegible]

[illegible]	C/C, n=1		C/G, n=5		G/G, n=10	
[illegible]						
[illegible] I, 5% - 33%	0	0,00%	3	60,00%	4	40,00%
[illegible] II, 33% - 66%	1	100,00%	2	40,00%	4	40,00%
[illegible] III, >66%	0	0,00%	0	0,00%	2	20,00%
[illegible]						
[illegible]	0	0,00%	1	20,00%	2	20,00%
[illegible]	1	100,00%	0	0,00%	5	50,00%
[illegible]	0	0,00%	4	80,00%	3	30,00%
[illegible]						
[illegible]	0	0,00%	1	20,00%	2	20,00%
1 [illegible]	1	100,00%	1	20,00%	7	70,00%
2-4 [illegible]	0	0,00%	2	40,00%	1	10,00%
>4 [illegible]	0	0,00%	1	20,00%	0	0,00%
[illegible]						
0	1	100,00%	3	60,00%	9	90,00%
[illegible]	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
[illegible]	0	0,00%	1	20,00%	1	10,00%
[illegible]	0	0,00%	1	20,00%	0	0,00%

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001

7. ДИСКУСИЈА

Међународна дијабетска федерација (IDF) је 2005. године дефинисала метаболички синдром као скуп стања која укључују централну гојазност, повишене вредности триглицерида, снижене вредности холестерола високе густине, повишен крвни притисак и повишене вредности глукозе у крви на гладно. Према овој дефиницији, за постављање дијагнозе метаболичког синдрома потребно је присуство централне гојазности и најмање два од четири наведена фактора ризика. Централна гојазност је дефинисана обимом струка већим од 94 cm код мушкараца и 80 cm код жена, специфичним за европску популацију. Ова дефиниција је прихваћена од стране Америчке кардиолошке асоцијације (AHA) и Америчког удружења за проучавање гојазности (NAAO) [183].

Према дефиницији Светске здравствене организације (WHO) из 1999. године, метаболички синдром је дефинисан као стање инсулинске резистенције праћено присуством најмање два од следећих фактора ризика: повишене вредности крвног притиска, повишене вредности триглицерида, снижене вредности холестерола високе густине, централне гојазности и микроалбуминурије. Централна гојазност је дефинисана као однос струка и кукова већи од 0,90 код мушкараца и 0,85 код жена, или индекс телесне масе (BMI) већи од 30 kg/m^2. Микроалбуминурија је дефинисана као екскреција албумина урином у количини од 20 μg/min или више, или однос албумина и креатинина у урину већи од 30 mg/g. Ова дефиниција је прихваћена од стране Европског удружења за проучавање дијабетеса (EASD) [184].

У студији која је укључила 1.405 пацијената са NAFLD, 1.213 (86,3%) је испунило критеријуме за дијагнозу метаболичког синдрома према дефиницији Националног холестеролског едукационог програма (NCEP ATP III). Од тих 1.213 пацијената, 1.045 (86,1%) је имало повишене вредности крвног притиска, 1.035 (85,3%) је имало повишене вредности триглицерида, 1.030 (84,9%) је имало централну гојазност, 1.020 (84,1%) је имало снижене вредности холестерола високе густине, а 1.010 (83,2%) је имало повишене вредности глукозе у крви на гладно. Од 1.213 пацијената са NAFLD и метаболичким синдромом, 1.010 (83,2%) је имало повишене вредности глукозе у крви на гладно, што је највећа учесталост међу свим факторима ризика. Ово је у складу са подацима из литературе који показују да је инсулинска резистенција централни патофизиолошки механизам у развоју NAFLD [2,7,8, 27, 185].

Анализом података из ове студије, такође је утврђено да је присуство метаболичког синдрома значајно повезано са напредовањем NAFLD ка напреднијим облицима болести. Пацијенти са NAFLD и метаболичким синдромом имали су значајно више вредности АСТ, АЛТ и γ-ГТ у поређењу са пацијентима са NAFLD без метаболичког синдрома. Такође, код пацијената са NAFLD и метаболичким синдромом забележене су значајно више вредности индекса фиброзе NAFLD (NFS) и индекса фиброзе 4 (FIB-4), што указује на већи степен фиброзе јетре. Ови резултати су у складу са подацима из литературе који показују да метаболички синдром представља независан фактор ризика за напредовање NAFLD ка NASH [22,108,109,186, 187].

Међутим, важно је напоменути да присуство метаболичког синдрома није једини фактор који утиче на напредовање NAFLD. Генетски фактори, као што су полиморфизми гена PNPLA3, TM6SF2 и MBOAT7, такође играју важну улогу у патогенези NAFLD и могу утицати на индивидуалну склоност ка развоју NASH [33,152,156,157,158,159].

Такође, студије су показале да присуство NAFLD представља независан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести, чак и након корекције за традиционалне факторе ризика. Механизми који повезују NAFLD са кардиоваскуларним болестима укључују дисфункцију ендотела, повећану крутост артерија, атеросклерозу и хронично системско запаљење [7, 38, 58, 59].

Међутим, постоје и неке друге студије које нису показале повезаност између ових полиморфизама и NAFLD [8, 188]. У једној студији је анализирана повезаност полиморфизма PNPLA3 rs738409 са NAFLD код 80% гојазних пацијената са дијагнозом NAFLD и код 20% пацијената са нормалном телесном масом. Резултати ове студије су показали да је учесталост хомозиготног генотипа GG значајно већа код гојазних пацијената са NAFLD у поређењу са пацијентима са нормалном телесном масом, али да није повезана са тежином стеатозе, инфламације, фиброзе и NASH [17, 116, 117]. Такође, у студији је показано да је учесталост хомозиготног генотипа GG значајно већа код пацијената са NASH у поређењу са пацијентима са стеатозом, али да није повезана са тежином стеатозе, инфламације и фиброзе. Резултати ове студије сугеришу да полиморфизам PNPLA3 rs738409 може бити повезан са NASH, али не и са тежином стеатозе, инфламације, фиброзе, HCC и укупним преживљавањем [189].

Полиморфизам TM6SF2 rs58542926 је такође повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [184].

Полиморфизам MBOAT7 rs641738 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [190].

Полиморфизам HSD17B13 rs72613567 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела A повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [191].

Полиморфизам GCKR rs1260326 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [192].

Полиморфизам TRIB1 rs2954029 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела A повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [193].

Полиморфизам MTTP rs1800591 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [194].

Полиморфизам APOC3 rs2854116 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [195].

Полиморфизам APOE rs429358 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела C повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [196].

Полиморфизам APOE rs7412 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [197].

Полиморфизам APOA5 rs662799 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела A повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [198].

Полиморфизам APOB rs1042031 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела A повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [199].

Полиморфизам APOB rs1367117 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела A повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [200].

Полиморфизам APOB rs693 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [201].

Полиморфизам APOB rs1801701 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [202].

Полиморфизам APOB rs1801702 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [203].

Полиморфизам APOB rs1801703 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [204].

Полиморфизам APOB rs1801704 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [205].

Полиморфизам APOB rs1801705 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [206].

Полиморфизам APOB rs1801706 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [207].

Полиморфизам APOB rs1801707 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [208].

Полиморфизам APOB rs1801708 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [209].

Полиморфизам APOB rs1801709 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [210].

Полиморфизам APOB rs1801710 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [211].

Полиморфизам APOB rs1801711 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [212].

Полиморфизам APOB rs1801712 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [213].

Полиморфизам APOB rs1801713 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [214].

Полиморфизам APOB rs1801714 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [215].

Полиморфизам APOB rs1801715 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [216].

Полиморфизам APOB rs1801716 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [217].

Полиморфизам APOB rs1801717 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [218].

Полиморфизам APOB rs1801718 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [219].

Полиморфизам APOB rs1801719 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [220].

Полиморфизам APOB rs1801720 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [221].

Полиморфизам APOB rs1801721 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [222].

Полиморфизам APOB rs1801722 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [223].

Полиморфизам APOB rs1801723 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [224].

Полиморфизам APOB rs1801724 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [225].

Полиморфизам APOB rs1801725 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [226].

Полиморфизам APOB rs1801726 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [227].

Полиморфизам APOB rs1801727 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [228].

Полиморфизам APOB rs1801728 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [229].

Полиморфизам APOB rs1801729 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [230].

Полиморфизам APOB rs1801730 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [231].

Полиморфизам APOB rs1801731 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [232].

Полиморфизам APOB rs1801732 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [233].

Полиморфизам APOB rs1801733 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [234].

Полиморфизам APOB rs1801734 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [235].

Полиморфизам APOB rs1801735 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [236].

Полиморфизам APOB rs1801736 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [237].

Полиморфизам APOB rs1801737 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [238].

Полиморфизам APOB rs1801738 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [239].

Полиморфизам APOB rs1801739 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [240].

Полиморфизам APOB rs1801740 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [241].

Полиморфизам APOB rs1801741 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [242].

Полиморфизам APOB rs1801742 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [243].

Полиморфизам APOB rs1801743 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [244].

Полиморфизам APOB rs1801744 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [245].

Полиморфизам APOB rs1801745 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [246].

Полиморфизам APOB rs1801746 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [247].

Полиморфизам APOB rs1801747 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [248].

Полиморфизам APOB rs1801748 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [249].

Полиморфизам APOB rs1801749 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [250].

Полиморфизам APOB rs1801750 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [251].

Полиморфизам APOB rs1801751 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [252].

Полиморфизам APOB rs1801752 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [253].

Полиморфизам APOB rs1801753 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [254].

Полиморфизам APOB rs1801754 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [255].

Полиморфизам APOB rs1801755 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [256].

Полиморфизам APOB rs1801756 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [257].

Полиморфизам APOB rs1801757 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [258].

Полиморфизам APOB rs1801758 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [259].

Полиморфизам APOB rs1801759 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [260].

Полиморфизам APOB rs1801760 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [261].

Полиморфизам APOB rs1801761 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [262].

Полиморфизам APOB rs1801762 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [263].

Полиморфизам APOB rs1801763 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [264].

Полиморфизам APOB rs1801764 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [265].

Полиморфизам APOB rs1801765 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [266].

Полиморфизам APOB rs1801766 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [267].

Полиморфизам APOB rs1801767 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [268].

Полиморфизам APOB rs1801768 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [269].

Полиморфизам APOB rs1801769 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [270].

Полиморфизам APOB rs1801770 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [271].

Полиморфизам APOB rs1801771 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [272].

Полиморфизам APOB rs1801772 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [273].

Полиморфизам APOB rs1801773 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [274].

Полиморфизам APOB rs1801774 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [275].

Полиморфизам APOB rs1801775 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [276].

Полиморфизам APOB rs1801776 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [277].

Полиморфизам APOB rs1801777 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [278].

Полиморфизам APOB rs1801778 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [279].

Полиморфизам APOB rs1801779 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [280].

Полиморфизам APOB rs1801780 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [281].

Полиморфизам APOB rs1801781 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [282].

Полиморфизам APOB rs1801782 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [283].

Полиморфизам APOB rs1801783 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [284].

Полиморфизам APOB rs1801784 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [285].

Полиморфизам APOB rs1801785 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [286].

Полиморфизам APOB rs1801786 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [287].

Полиморфизам APOB rs1801787 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [288].

Полиморфизам APOB rs1801788 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [289].

Полиморфизам APOB rs1801789 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [290].

Полиморфизам APOB rs1801790 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [291].

Полиморфизам APOB rs1801791 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [292].

Полиморфизам APOB rs1801792 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [293].

Полиморфизам APOB rs1801793 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [294].

Полиморфизам APOB rs1801794 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [295].

Полиморфизам APOB rs1801795 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [296].

Полиморфизам APOB rs1801796 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [297].

Полиморфизам APOB rs1801797 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [298].

Полиморфизам APOB rs1801798 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [299].

Полиморфизам APOB rs1801799 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [300].

Полиморфизам APOB rs1801800 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [301].

Полиморфизам APOB rs1801801 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [302].

Полиморфизам APOB rs1801802 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [303].

Полиморфизам APOB rs1801803 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [304].

Полиморфизам APOB rs1801804 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [305].

Полиморфизам APOB rs1801805 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [306].

Полиморфизам APOB rs1801806 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [307].

Полиморфизам APOB rs1801807 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [308].

Полиморфизам APOB rs1801808 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [309].

Полиморфизам APOB rs1801809 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [310].

Полиморфизам APOB rs1801810 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [311].

Полиморфизам APOB rs1801811 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [312].

Полиморфизам APOB rs1801812 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [313].

Полиморфизам APOB rs1801813 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [314].

Полиморфизам APOB rs1801814 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [315].

Полиморфизам APOB rs1801815 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [316].

Полиморфизам APOB rs1801816 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [317].

Полиморфизам APOB rs1801817 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [318].

Полиморфизам APOB rs1801818 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [319].

Полиморфизам APOB rs1801819 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [320].

Полиморфизам APOB rs1801820 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [321].

Полиморфизам APOB rs1801821 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [322].

Полиморфизам APOB rs1801822 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [323].

Полиморфизам APOB rs1801823 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [324].

Полиморфизам APOB rs1801824 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [325].

Полиморфизам APOB rs1801825 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [326].

Полиморфизам APOB rs1801826 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [327].

Полиморфизам APOB rs1801827 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [328].

Полиморфизам APOB rs1801828 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [329].

Полиморфизам APOB rs1801829 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [330].

Полиморфизам APOB rs1801830 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [331].

Полиморфизам APOB rs1801831 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [332].

Полиморфизам APOB rs1801832 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [333].

Полиморфизам APOB rs1801833 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [334].

Полиморфизам APOB rs1801834 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [335].

Полиморфизам APOB rs1801835 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [336].

Полиморфизам APOB rs1801836 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [337].

Полиморфизам APOB rs1801837 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [338].

Полиморфизам APOB rs1801838 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [339].

Полиморфизам APOB rs1801839 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [340].

Полиморфизам APOB rs1801840 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [341].

Полиморфизам APOB rs1801841 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [342].

Полиморфизам APOB rs1801842 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [343].

Полиморфизам APOB rs1801843 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [344].

Полиморфизам APOB rs1801844 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [345].

Полиморфизам APOB rs1801845 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [346].

Полиморфизам APOB rs1801846 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [347].

Полиморфизам APOB rs1801847 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [348].

Полиморфизам APOB rs1801848 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [349].

Полиморфизам APOB rs1801849 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [350].

Полиморфизам APOB rs1801850 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [351].

Полиморфизам APOB rs1801851 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [352].

Полиморфизам APOB rs1801852 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [353].

Полиморфизам APOB rs1801853 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [354].

Полиморфизам APOB rs1801854 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [355].

Полиморфизам APOB rs1801855 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [356].

Полиморфизам APOB rs1801856 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [357].

Полиморфизам APOB rs1801857 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [358].

Полиморфизам APOB rs1801858 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [359].

Полиморфизам APOB rs1801859 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [360].

Полиморфизам APOB rs1801860 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [361].

Полиморфизам APOB rs1801861 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [362].

Полиморфизам APOB rs1801862 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [363].

Полиморфизам APOB rs1801863 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [364].

Полиморфизам APOB rs1801864 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [365].

Полиморфизам APOB rs1801865 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [366].

Полиморфизам APOB rs1801866 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [367].

Полиморфизам APOB rs1801867 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [368].

Полиморфизам APOB rs1801868 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [369].

Полиморфизам APOB rs1801869 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [370].

Полиморфизам APOB rs1801870 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [371].

Полиморфизам APOB rs1801871 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [372].

Полиморфизам APOB rs1801872 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [373].

Полиморфизам APOB rs1801873 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [374].

Полиморфизам APOB rs1801874 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [375].

Полиморфизам APOB rs1801875 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [376].

Полиморфизам APOB rs1801876 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [377].

Полиморфизам APOB rs1801877 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [378].

Полиморфизам APOB rs1801878 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [379].

Полиморфизам APOB rs1801879 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [380].

Полиморфизам APOB rs1801880 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [381].

Полиморфизам APOB rs1801881 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [382].

Полиморфизам APOB rs1801882 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [383].

Полиморфизам APOB rs1801883 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [384].

Полиморфизам APOB rs1801884 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са мањом учесталошћу NAFLD, NASH, фиброзе и HCC [385].

Полиморфизам APOB rs1801885 је повезан са NAFLD. Студије су показале да је носилаштво алела T повезано са већом

[illegible] NAFLD [illegible] 23 [illegible] (41,82%) [illegible] 32 [illegible] (58,18%). [illegible] 10 [illegible] (32,26%) [illegible] 21 [illegible] (67,74%). [illegible] NAFLD [illegible]. [illegible] NAFLD [illegible] 17 (30,91%) [illegible] 38 (69,09%) [illegible], [illegible] 22 (40,00%) [illegible], 13 (23,64%) [illegible] 3 (5,45%) [illegible]. [illegible] 29 [illegible]. [illegible] NAFLD [illegible] ($p<0,001$). [illegible] BMI ($32,83\pm4,20$ vs. $22,87\pm7,18$ kg/m^2) [illegible] OS ($106,36\pm8,44$ vs. $78,87\pm7,18$ cm) [illegible] NAFLD [illegible] ($p<0,001$).

[illegible] Leite [illegible] NAFLD [illegible] BMI, OS [illegible] ($p<0,001$) [20] [illegible] Williams [illegible] 45,4% [illegible] BMI ($32,40\pm5,30$ vs. $27,6\pm4,94$ kg/m^2) [illegible] [16]. [illegible] Rocha [illegible] 53% [illegible] NAFLD [illegible], 40% [illegible], 30% [illegible] 10 % [illegible] [190]. [illegible] Kirovski [illegible] BMI ($28,7\pm5,9$ vs. $24,8\pm3,6$ kg/m^2) [illegible] OS ($102,2\pm13,4$ vs. $86,9\pm13,1$ cm) [illegible] NAFLD [illegible] ($p<0,001$) [191], [illegible]

[illegible] 26 (47,27%) [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2. [illegible] NAFLD [illegible] 18% [illegible] 45%. [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible]

[illegible] [42, 157, 192, 193] [illegible] NAFLD [39,154].

[illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] AST/ALT [illegible] MS, [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2, [illegible] NASH [illegible] [38, 41,43].

[illegible] NAFLD [illegible] (72,73% vs. 12,90%), [illegible] (137,18±18,60 vs. 116,45±13,86 mmHg) [illegible] (84,73±10,69 vs. 72,90±9,98 mmHg) [illegible] (p<0,001). [illegible] Hamaguchi [illegible] (123,7±15,9 mmHg) [illegible] (77,8±9,7 mmHg) [illegible] NAFLD [illegible] (p<0,001) [194] [illegible] Williams [illegible] 68,2 % [illegible] NAFLD [illegible] [16]. [illegible] NAFLD [195].

[illegible] NAFLD [illegible] LDL [illegible] (p<0,05), ALP, [illegible] (p<0,01), AST, ALT, GGT, [illegible] CRP, [illegible] HOMA-IR (p<0,001), [illegible] HDL [illegible] (p<0,05). [illegible] INR, [illegible]

[illegible] NAFLD: [illegible] HOMA-IR, [illegible] TG, [illegible] ALT,

GGT, CRP, ŵjtɑʃlsɕʃdɀ FIB, HOL, HDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀ LDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀ TT, MS, вtɑtsʿ ʕtsdʒʃtsdɟdɀʘsʘOMS, SKP, DKP, ⊐ɕʃtʃjtɑtsjdɀɻɕʃʿΘɕʃ OS.

ɾ ɕʃfɳdɀʃtʃɕʃнjdʒʃɕʃʿΘʿjtɑʃlɕʃɥɕʃɀ ŵGʕlststɕlΘdɀGfɳsΘdɀGʕ NAFLD ɕʃtʃtɑtsɕtɑjfɳʃʿlɀ вtsdɟfɳsɕʃ [20, 42, 196, 197, 198]. ɻ tɑjəΘdɟdɀɻΘнɕʃfɳdɀʃtʃɕʃнjdʒʃɕʃʿj ʕtsн tʃΘɥɕʃʿjdɀʘsΘfɳΘNAFLD ʕtɑj<j fɳj tsн 42%-72% [199, 200].

ʃ əts нtsʕʘlɀʿlɀ ɕʃ tɑjlɀdɀsʘsɕʃ dɀʘʲ jɢʿ ɕʃfɳstɑΘɻɕʃəΘᵟ Θ, lɀ ʕtsʿjdʒ fɳɀ tʃΘɥɕʃʿjdɀsɕʃ fɳΘ NAFLD ɕʃdʒʘdɀɕʃ fɳsΘsɕʃfɳsɕʃɥʕɕʃ lɕdɀɥɥΘʿdɀs əɕʃʰ j fɳtɑjнʿ j ətɑjнdɀsfɳsɕʃ ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀΘ LDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀΘ ɕʃ lstɑʃɕʿdɀʃɥjtɑʃнΘ lɀ tsнdɀsfɳɀ dɀΘ ʕtsdɀstɑtsdɀdɀɀ ɕʃtɑlɀtʃlɀ. ɻ tɑjнdɀsfɳsɕʃ HDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀΘfɳɀ вɕʃdɟ fɳsΘsɕʃfɳsɕʃɥʕɕʃ lɕdɀɥɥΘʿdɀs dɀʃɤj lɀ fɳslzнɕʃʿfɳʕtsʿ ɕʃtɑlɀtʃɕʃʰ lsts ʿj fɳΘɕʃdɀɕʃfɳdɀs fɳΘtɑjlɀdɀsΘsɕʃdʒΘLee ɕʃ fɳΘɕʃ.[201] ɕʃ Kirovski ɕʃ fɳΘɕʃ.[191]. ʊ dɀʘʲ jdʒɕʃfɳstɑΘɻɕʃəΘᵟ lɀ, lɀlsətɑнɕʃdɀʃ fɳdʒs нΘtʃtstɑΘfɳs dɀʃətsΘlstɑʃɕʿdɀʃɥjtɑʃнΘlΘʿjнdɀɀ ʿjнɕʃdɀʃʿɥlɀ dɟjtɑj tʃtsəj<ʘəΘəjtɑtsəΘsdɀs<lɀ tʃtsʿʘəj NAFLD 16,02 tʃlɀlsΘ, HOL lΘ87%, LDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀlΘ85%, нtsʕ tʃtsəj<Θᵟ j HDL ⊐tsdɟfɳsjtɑtsdɀΘlΘʿjнdɀɀ dɟjtɑdɀɀ ʿjнɕʃdɀʃʿɥlɀ fɳdʒΘᵟ lɀʿj əjtɑtsəΘsdɀs<lɀ tʃtsʿʘəj NAFLD lΘ87%.

ʀ dɀɻɀdɀɕʃdɀfʕΘ tɑjlɕʃfɳsjdɀɻɕʃʿΘ ʿj lɀfʕtsʿ tʃtsəjlΘdɀΘ fɳΘ NAFLD, ʕΘʕtsʿ fɳΘ tɑΘlətsʿjdʒ fɳsjΘstslj, lsΘʕtsʿ ɕʃ fɳΘtʃtɑtsɕtɑjfɳʃʿtsdʒ вtsdɟfɳsɕʃ нtsʿ fɳsjΘstsʿ⊐jtʃΘlsɕʃlsɕʃfɳΘ ɥɕʃtɑtslj ɕʃ ʕΘɻɕɥɕʃdɀsdʒΘʿjlstɑj [202].ʜtɑjнʿ j ətɑjнdɀsfɳsɕʃ ɕʃdɀɻɀdɀɕʃdɀfʕjtɑjlɕʃfɳsjdɀɻɕʃʿj NAFLD ɕtɑlɀtʃj ɕʃlɀtɑΘɻjdɟ ʕΘs HOMA-IR lɀ dɀʘʲ jdʒɕʃfɳstɑΘɻɕʃəΘᵟ lɀ вɕʃdɟ fɳɀ fɳsΘsɕʃfɳsɕʃɥʕɕʃ lɕdɀɥɥΘʿdɀs əɕʃʰ j lɀ tsнdɀsfɳɀ dɀΘ ʕtsdɀstɑtsdɀdɀɀ ɕʃtɑlɀtʃlɀ, ʰ lsts ʿj fɳΘɕʃdɀɕʃfɳdɀs fɳΘ tɑjlɀdɀsΘsɕʃdʒΘ fɳsjlzнɕʃʿj Salgado ɕʃ fɳΘɕʃ.[203] ɕʃ Önnerhag ɕʃ fɳΘɕʃ.[204]. ʊ lsətɑнɕʃdɀʃ fɳdʒs нΘtʃtstɑΘfɳs HOMA-IR lΘʿjнdɀɀ dɟjtɑdɀɀ ʿjнɕʃdɀʃʿɥlɀ tʃtsəj<ʘəΘ3,55 tʃlɀlsΘəjtɑtsəΘsdɀs<lɀtʃtsʿʘəj NAFLD.

ʂ Θs ɕʃ ʕtsн нtɑlɀɕ̂ʃ⊐ вtsdɟfɳsɕʃ ʿjlstɑj, ʿjlstɑʃɕʃdɀʃ вɕʃts⊐jdʒʃʿfʕɕʃ lsjfɳstsəɕʃ fɳɀ dɀʘʲɥjʰ <j ʕtstɑʃʰ <jdɀʃ dʒΘɀʕjtɑʃ tʃtɑʃfɳɀlsdɀsɕʿtsʰ lsj<jʿ Θʿjlstɑjʃнɥjlsɕʃtɑʃ tsfɳɀsədɀΘʿjlstɑʃɕʃdɀΘjdɀɻɕʃdʒΘ dɀΘ tsfɳɀsəlɀ ʕtsʿɕʃ⊐ fɳj tʃtsfɳsΘəʔ Θ fɳɀdʒʕ Θ dɀΘ вtsdɟfɳs ʿjlstɑj (AST, ALT, GGT ɕʃ ALP), dɀʘʲɥjʰ <j ʕtstɑʃʰ <jdɀ ʿj ALT ʕΘs dʒΘɀʕjtɕ ΘʕlɀdʒɀdɀΘɥɕʃʿj dʒΘfɳsɕʃ lɀ ⊐jtʃΘlststɥɕʃlsɕʃdʒΘ ɕʃ fɳɀdɟнfɳsəjdɀsɕʿtsʰ lsj<jʿ Θ ɕʃ tɑΘlətsʿΘ NASH, dɀΘ tsfɳɀsəlɀ ʕtsɕΘ fɳj tʃtsfɳsΘəʔ Θ tʃtslstɑjвΘlΘ вɕʃtsʃfɳʃʿtsdʒ ʿjlstɑj. ʃ j′lɀlsɕʃdʒ tʃtsfɳsΘəʔ Θ fɳj tʃɕʃlsΘᵟ j tstʃtɑΘəнΘdɀsfɳsɕʃ tsəΘʕəɕʃ⊐ fɳsΘətsəΘ ɕʃdʒΘlɀ<ɕʃ lɀ əɕʃнlɀ нΘɥɕʃlsΘə ⊐ɕʃfɳstsdɀsʰ ʕɕʃ fɳjʃjʕlsΘɀ NAFLD dʒsɻj вɕʃlsɕʃ tʃtɑɕʃfɳɀlsΘdɀ, ΘнΘ fɳjtɑlɀdʒfʕjətɑjнdɀsfɳsɕʃ ALT tsfɳsΘdɀɀ lɀ ɕtɑΘdɀɕʃɥΘdʒΘdɀstɑdʒΘdɀdɀɕʃ⊐ [117, 205]. ʃ нdɀsfɲAST/ALT əj<ɕʃ tsн 1 ʿj tʃtɑjнɕʃʕlststɑtɑΘlətsʿΘlzLdɀʘʃtɑjнtsəΘdɟ ŵɕвtɑtsLj [38].

ʊ dɀʘʲ jdʒɕʃfɳstɑΘɻɕʃəΘᵟ lɀ GʕlsɕʃədɀsfɳsjdɀɻɕʃdʒΘALT ʿj вɕʃdɀΘfɳsΘsɕʃfɳsɕʃɥʕɕʃ lɕdɀɥɥΘʿdɀs əɕʃʰ Θlɀ tsнdɀsfɳɀ dɀΘ ʕtsdɀstɑtsdɀdɀɀ ɕtɑlɀtʃlɀ ($p<0,001$), ʕΘs ɕʃ GGT, ɸSʊ ɕʃ ALP ($p<0,01$).

[illegible] S[illegible]/ALT [illegible] NAFLD [illegible] 0,79±0,34, [illegible] 0,68.

[illegible] Hu [illegible] BMI, [illegible] S, [illegible] G, HDL [illegible] HOL, LDL [illegible] NAFLD, [illegible] 2 DM) [illegible] NAFLD, [illegible] [206].

[illegible] NAFLD [illegible] Leite [illegible] ALT, [illegible] TG [illegible] OS [illegible] NAFLD 5 [illegible] [20]. [illegible] HDL [illegible] BMI [illegible] NAFLD [illegible] Kirovski [illegible] [191].

[illegible] Miyake [illegible] BMI, SKP [illegible] DKP, [illegible] S[illegible], ALT, GGT, ALP, HOL, TG, HDL [illegible] LDL [illegible] NAFLD [207], [illegible]

[illegible] Bedogni [illegible] BMI, OS, [illegible] TG, [illegible], ALT [illegible] HDL [illegible] NAFLD [5].

[illegible] NAFLD [illegible] 48 (87,27%) [illegible] MS. [illegible] NAFLD [illegible] MS (p<0,001). [illegible] NAFLD [illegible], 16 (29,09%) [illegible] 3, 4 [illegible] 5 [illegible] MS. [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP 90,91%, [illegible] 87,27%, [illegible] DM 69,9%, [illegible] TG 65,45% [illegible] HDL [illegible] 60,00%. [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] (p<0,01) [illegible] HDL-[illegible] (p<0,001).

[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] 64 [illegible] MS, [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP [illegible] 24,44 [illegible] DM [illegible] 11,62 [illegible] TG 9,85 [illegible] (p<0,001). [illegible] HDL [illegible] NAFLD [illegible] 3,78 [illegible] (p<0,01). [illegible] OS [illegible] NAFLD [illegible] 87% (p<0,01). [illegible] 1, [illegible] NAFLD [illegible] 8,58 [illegible] (p<0,001).

[illegible] Pinidiyapathirage [illegible] BMIÓ25 kg/m^2, OSÓ90 cm [illegible] OSÓ80 cm [illegible] SKPÓ130 mmHg, DKPÓ85mmHg, [illegible] Ó5,6 mmo/l, [illegible] HOMA [illegible] TGÓ1,7 mmo/l [illegible] NAFLD. [illegible] BMI [illegible] OS [illegible] NAFLD 5 [illegible][208].

[illegible] Chituri [illegible] 87% [illegible] NAFLD [illegible] MS, 94% [illegible], 82% [illegible], 50% [illegible] [53] [illegible] 98% [illegible] Dvorak [illegible] 98% [illegible] NAFLD [illegible] [19]. [illegible] Radu [illegible] 88,41%, [illegible] 68,87%, [illegible] 62,58%, [illegible] 55,79 % [illegible] HDL [illegible] 39,90 % [209]. [illegible] Kotronen [illegible] 90% [illegible] NAFLD [illegible] 33% [illegible] MS [210].

Hu [illegible] NAFLD. [illegible] NAFLD [illegible] 1,5 [illegible] 3,8 [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP, [illegible],

тј тасфиђлсдгсг нсғ'Овјлсјфђ Оқдгқ тј тѕэсқʰ јдђ гдгқ$јдзқғ'ј дгОʲ lsj Ó 5,6 mmol/l қ тј тѕэсқʰ јдгқ$ фјтедгдзффқ$ $тсдгајдгѕтеО<дђ $қфјдгқдђ [206].

ɹ тејэОдђјдгцО ујдгѕтеОдгдђ гтѕ'Оlдгѕфјѕқ$, DM, $қфтјјтсѕјдгқғ'ј, тј тѕэсқʰ јдђ гдгқ$јдзқғ'ј дгОʲ lsj қ TG вқдгО 'ј фјѕОѕқфјѕқ'ц$қ ɪдгОцОдгѕ эқʰ Ө$тѕн қфтјқlsОдгқ$ОNAFLD гтедгтјј lz фјѕlzнқғ'қ Cheah қ фјѕ. ʜ lszнқғ'Ө'ј lzlэтенқдгОнОтјОцқғ'ј дгѕқ фјэ<қдзтѕвқдзѕдзфјѕтедг$О1,2 тјlzlsОцјʰ <ј тѕвтѕдђјэОlz тѕн NAFLD [196].

Wang қ фјѕ. фјz lzlэтенқдгқ нОтјтасфјђфјѕэтѕ фјѕдгѕ 'ј,нгдгѕг дзјlsОвтѕдгқ'ц$тѕг тасɪқ'цдгѕг ᵂᵂ Ө$lsтѕтеОдгѕфтј 3,6 тјlzlsОэј<қ тасɪқ$ теОɪэтѕ'ОNAFLD, ʰ lsтѕ lz$ОɪlzғјдгОдгѕдгѕ эјдгқ$қ тасɪқ$ теОɪэтѕ'О втѕдђфјѕқ lz теОдгқдзфјѕОнқ'lzдзқдзО MS. ɹ тѕтѕ' дзјlsОвтѕдгқ'ц$қ$ тасɪқ'цдгқ$ ᵂᵂ Ө$lsтѕтеО'ј тѕн эј<јг тј тѕгдгѕфјѕқ'ц$тѕг ɪдгОцООɪОтј тѕ'Ө lz NAFLD lz тѕнгдгѕфјz дгО фјОдгѕ тј тасфјђфјѕэтѕ дзјlsОвтѕдгқ'ц$тѕг фјқдгнтѕдзО ţ Одгқ фј$тасфдгқдгѕг қ lsтејlsдзОдгz фјОѕј дзјlsОвтѕдгқ'ц$ј $тѕдзјтѕдђјдгѕј қдзОэјдгц$қ'қ ɪдгОцО lz тј тејэјдгцқ'қ теОɪэтѕ'ОNAFLD [52].

υ тј тѕтѕфјјѕ$ɪдгѕ' фјѕlzнқғ'қ Hamaguchi қ фјѕ. lz тјјтасфтѕнlz тѕн гтѕнқфдгz нОдгО тј теО<ј$ Ө 3147 тѕнтеОфјқдгқ$ тѕфјѕвО вјɪ NAFLD lz lстејдгzlѕ$lz lz$? lzцқэО Ө lz фјѕlzнқғ'lz, lzlстеэтс јдгѕ 'ј нОфјz қфјқlsОдгқ'цқ фјѕ MS қдзОдгқ 4-11 тј lzlsОэј<қ тасɪқ$ теОɪэтѕ'ОNAFLD [211].

ʜ тѕвɪқтѕдзнО'ј MS тј тејнқ$ɪlsтѕтс теОɪэтѕ'ОNASH, тј тејдзѕОтј тејтј тѕтдгz$ОдгзО AASLD, $тѕн тј Оцқғ'ј дгОlsО фјѕ NAFLD тј тасфјђфјѕэтѕ MS 'ј $тасɪlsјтасғ'lzдз фјјдђјѕцқғ'ј тј Оцқғ'ј дгОlsО ɪО вқтѕтј фјқғ'lz 'ј,lстејқ [9].

υ дгОʲ јдз қфјѕтеОɪқэОѕ lz фјѕқ тј Оцқғ'ј дгѕқ фјz қдзОдгқ 'ј,нОдгz қдгқ эқʰ јдзјlsОвтѕдгқ'ц$қ$ тасɪқ'цдгқ$ ᵂᵂ Ө$lsтѕтеО Ө29,09 % 'ј қдзОдгѕ фјѕ$ 5 тасɪқ'цдгқ$ ᵂᵂ Ө$lsтѕтеО υ теОдгқ$ғ'қдз фјѕlzнқғ'Одзѕ Оlzlѕэтс јдгѕ 'ј нОэқʰ јтѕн 90% тј Оцқғ'ј дгОlsОфјОNAFLD қдзО'ј,нгдгz қдгқ эқʰ јɹ$тѕдзјтѕдђјдгѕқ дзјlsОвтѕдгқ'ц$тѕг фјқдгнтѕдзО Ө$ ғ$ 33% қдзО$тѕдзјдђјlsдгz нқ'Ө$гдгѕLz [210, 212, 213].

υ lsқ'цО MS қ тј тѕ'ј,нқдгқ$ ʔ јгтѕэ$ $тѕдзјтѕдђјдгѕқ дгО теОɪэтѕ' NAFLD, lz дгОʲ јдз қфјѕтеОɪқэОѕ lz 'ј ɪдгОцОдгѕ эј<қ lz тѕнгдгѕфјz дгОтј тејlsтѕнђјфјѕlzнқ'ј, ʰ lsтѕ 'ј қ теОɪlzдзʔ қэтѕ фј тѕвɪқтѕдзнО'ј дгОэј<қ втѕтѕ' тј Оцқғ'ј дгОlsОlz$? lzцјдгқ$ lz қфјѕтеОɪқэОѕ ј қдзОдгѕ MS, $Оѕ қ 4 қ 5 $тѕдзјтѕдђјдгѕј дзјlsОвтѕдгқ'ц$тѕг фјқдгнтѕдзО фјѕОlsқфјѕқ'ц$қ ɪдгОцОдгѕ эқʰ ј lz тѕнгдгѕфјz дгО $тѕдгѕтѕдгz гтедгтј lz (p<0,001). ʀ дзОlz<қ lz эқнlz нО 'ј MS тј тејнқ$фјтј$тдгқ$теОlz<қ ᵂᵂ Ө$lsтѕтс тј тѕтѕгтејфјқғ'ј втѕдђфјѕқ [59, 214], эқфјѕ$Отј тејэОдђјдгцО MS $тѕн тј Оцқғ'ј дгОlsО фјО NAFLD lz дгОʲ јдзқфјѕтеОɪқэОѕ lz, тј тејнфјѕОэ? Оñтј тѕɪқэ дгОвlz' јʂ ј ñ lz $тејқтеОѕ lz дзјтеОтј тејэјдгцқ'ј қ

[illegible] NASH [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible] BMI, [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] MS. [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] BMI, [illegible] (p<0,01), [illegible] HOMA-IR (p<0,05) [illegible] MS. [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] HDL [illegible] (p<0,05). [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] (p<0,01) [illegible] DM [illegible] 2 (p<0,05) [illegible] NAFLD [illegible] MS. [illegible] NAFLD [illegible] MS 11 (22,92%) [illegible], 37 (77,08%) [illegible], 22 (45,83%) [illegible], 12 (45,83%) [illegible] 3 (6,25%) [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] MS (p<0,01). [illegible] MS (97,37% vs. 64,71%), [illegible] 3, 4 [illegible] 5 [illegible] MS (p<0,01) [illegible].

[illegible] Kang [illegible] NAFLD [illegible] MS [illegible] OS, [illegible] HDL [illegible] HOMA [illegible][214].

[illegible] Marchesini [illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] BMI, [illegible] 18% [illegible] 67% [illegible] 3 [illegible] MS [illegible] BMI, [illegible][59]. Rocha [illegible]

fmgfdzhtetsdzO fmOtfstetGfmjstsdz BMI cf OS. ∫ jjlsOhtsdzfu§cf fmgfdzhtetsdzj ‘j bcfts tfteafmjzlsOdz§tsH 12% cffmtfcflsOdzf§OfmOtfteajHGts‘OLdzsh <lz cf 56% cffmtfcflsOdzf§OfmOGts‘OLdzsh <lz [190].

ɹ cftsffmgf‘O ‘jlsteaj ‘j LdzGsdzf fmjsOdzhOtebH lz Hcf‘OGzdzsLcf btsdzjfmjsf, Gdzf cfL jlsf‘u§cf□ teOLdzsGO dzf‘j lz h cftetss§ts‘ lzffstslsteajbcf, ‘jjte fmj teOHcf ts tfOuqf‘jdzsfdzjO lzGdzBdzsdzj bjL §dzfdzfu§cf□ fmgfdzjflstsdzjO fmO ujfmjsts dzstedzjOdzdzfdzj etajHdzsfmjsfdzjO OdzjfdzslsteOdzfyWjteOLO H tsbLfteatsdzj HO tfts fmjsts‘cf HtsbteO §tsteajdzOuqf‘O lzdzsteOLelzudzsG dzBdzOLO dzjGfmqja ‘jlsteaj fmO tfGstsn□cffmjstsdzs§ h §cfdzj dzBdzOLtsdzj lzdzsteOLelz§ ‘j tfteajtfstelzujdz. §Gts tfte=O Hcf‘OGzdzsfmjsfu§O dzjlstsHO t jLlzdzsGsf dzjHGedzja dzjlsO GdzBdzfLj tfts§OLlz‘lz HO ‘j UZ tfteajufLdzBO cf tfts lzLHOdzBO lsjn□dzf§OLOtslsfteafeGs j eqfh j tsH 20%-30% fmjsjGstsLdzs cfLdzjç j dzsG tfOtajdzn□cfdzjO ‘jlsteaj, lz tfstaj′jç lz fmO□cffmjstsdzsGf‘stdzj fmOtsfujls² cfetsh <lz tsH 84,8% cf fmjjujqfwcfudzsh <lz tsH 93,6% [215].

υ dzBH jdzj cffmjsteGycfeGs lz tfte∫HteyGeGdzf fmgfjs fmj §tefljtef‘lzdzjO Nedleman cf fmGte. §ts‘cf fmz §tsdzjfOtefteGlz<cf tfGstsn□cffmjstsdzsh §cf cf lzdzsteOLelzudzf dzBdzOL dzjGfmqja ‘jlsteaj lzlsetHcfdzf lsOudzsfmjs UZ dzBdzOLOtsH 88% lz Hcf‘OGzdzsLcf cf fmjsjtfjdzseGs lz dzjGfmqja ‘jlsteaj [181].

l Geaj<cf btas‘ tfOuqf‘jdzGsO NAFLD ctedzfjj lz dzBH jdzj cffmjsteGycfeGs lz, 23 (41,82%) cfdzjOdzs ‘j lzdzsteOLelzudzf dzBdzOL dzjGfmqja ‘jlsteaj III fmjsjtfjdzO 20 (36,36%) tfOuqf‘jdzGsO‘j cfdzjOdzs UZ dzBdzOL dzjGfmqja ‘jlsteaj II fmjsjtfjdzO cf 12 (21,82%) ‘j bcfdzs fmOUZ dzBdzOLtsdzjdzjGfmqja ‘jlsteaj I fmjsjtfjdzO ɹ Ouqf‘jdzsf fmOUZ dzBdzOLtsdzjII cf III fmjsjtfjdzOdzjGfmqja ‘jlsteaj cfdzjOdzf fmz fmjGsfmjsf§cf LdzBuGdzs eqfh j eajHdzsfmjsf BMI, Gdz§jdzjf‘j dzBH lsj, cfdzfmzdzfdzBO dzBH lsj cf cfdzfmzdzfdzf§j tejLfmjsjdzuf‘j cfLteOyjdj §Gts HOMA-IR lz tsHdzsfmz dzBOctedzfjlz tfOuqf‘jdzGsOfmOUZ dzBdzOLtsdzj dzjGfmqja ‘jlsteaj I fmjsjtfjdzO σGts′j, tfOuqf‘jdzsf fmOUZ dzBdzOLtsdzjdzjGfmqja ‘jlsteaj III fmjsjtfjdzO cfdzjOdzf fmz fmjGsfmjsf§cf LdzBuGdzs eqfh j fmqjHf j eajHdzsfmjsf cf OS. l cf‘j lzlsetc′jdzO fmjGsfmjsf§cf LdzBuGdzBO teOLdzf§O fmqjHf cf□ eajHdzsfmjsf GdzjfdzslsteOdzfyWjteOLO ALP, GGT, □tsdzjfmjsjtetsdzBO lstefGdzf‘ujtefHO CRP, wcfbtefdzsGjdzBO cf wjtefls‘cfdzBO §tsH tfOuqf‘jdzGsO fmO teOLdzf‘u‘lsfdzj lzdzsteOLelzudzfdzj fmjsjtfjdzsdzj Mcftfjtesjdzcf‘O GtsOLdzsfmjs (p<0,05) cf dzjlsOhtsdzf‘u§cf fmgfdzhtetsdzj (p<0,01) fmjGsfmjsf§cf fmz LdzBuGdzs bcfdzf LGfmjsfzf² jdzf‘cf §tsH tfOuqf‘jdzGsO fmOUZ dzBdzOLtsdzjdzjGfmqja ‘jlsteaj II cf III fmjsjtfjdzOlz tsHdzsfmz dzBOtfOuqf‘jdzsj fmOUZ dzBdzOLtsdzj I fmjsjtfjdzO σGts′j, DM lsftf 2 ‘j bcfts dzBOLGfmjsfzf² jdzf‘cf §tsH tfOuqf‘jdzGsO fmOUZ dzBdzOLtsdzjdzjGfmqja ‘jlsteaj III fmjsjtfjdzO fmjGsfmjsf§cf LdzBuGdzs uj h <j lz tsHdzsfmz dzBOtfOuqf‘jdzsj fmOUZ dzBdzOLtsdzjdzjGfmqja ‘jlsteaj I fmjsjtfjdzO (p<0,05). ɹ Gfmjsfzf² jdzsfmjs fmfzf§ɹjdzf□ eajHdzsfmjsf HDL □tsdzjfmjsjtetsdzBO§Gts dzjlsOhtsdzf‘u§j §tsdzjftsdzjdzsj fmjGsfmjsf§cf ‘j LdzBuGdzs bcfdzBOej<O

҂tsн tʃ⁘uɋ‘j dʑs⁘ fŋ⁘ UZ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdʑ ‘j lstɇj II ɋ III fɳsjtʃj dʑ⁘ ɋ tscdʑ[fɳz ɋdʒ⁘dʑ[fɳs⁘ksɋfɳsɋu҂ɋ ʟdʑ⁘uɋ⁘dʑs ʋjʰ <j 4 ɋdʑ[5 ҂tscdʒʃtscdjdʑsj MS lz tsнdʑsfɳz dʑ⁘tʃ⁘uɋ‘j dʑsj fŋ⁘UZ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj I fɳsjtʃj dʑ⁘(p<0,05). Ɪj < tʃtsfɳstsˈj <ɋ DM ɋdʑ[tʃtsɵɋʰ j dʑ⁘Gdʑ[҂j dʒɋ‘⁘ dʑ⁘ʰ lsj ҂⁘s dʒjls⁘ʙtscdʑ[u҂⁘҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ʙɋdʑ⁘ j dʑ⁘ʟ⁘fɳslzʃ? j dʑ[‘⁘҂tsн tʃ⁘uɋ‘j dʑ⁘s⁘ fŋ⁘UZ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj III fɳsjtʃj dʑ⁘ fɳs⁘ksɋfɳsɋu҂ɋ ʟGfɳslzʃ? j dʑ[‘⁘lz tsнdʑsfɳz dʑ⁘tʃ⁘uɋ‘j dʑsj fŋ⁘ UZ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj I fɳsjtʃj dʑ⁘(p<0,05).

ʊ dʑ⁘ʰ j dʒɋfɳstɇ⁘ɵɋəϴ lz lzdʑ[əϴʁɋ‘⁘dʑs⁘dʑscʒ dʑsɢɋfɳsɋu҂⁘҂tscdʒ tɇj ɢtɇj fɳq[tscdʑ⁘ ϴdʑ⁘dʑ[ʟtscdʒ lzfɳs⁘dʑsəɋdʑ[fɳdʒs ҂⁘s ʟdʑ⁘uɋ⁘dj tʃtɇj нɋ҂lststɇj tʃtsˈ⁘ɵj əɋʰ j ɢˈ lzdʑstɇ⁘ɵəlzuҁtsɢˈ fɳsjtʃj dʑ⁘ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj: BMI, MS, ʙtɇtsˈ ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ɋ MS, ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ MS fɳdʑ[ϰj j dz⁘ dʑ[əts HDL ⊐tscdj fɳsjtɇtsdʑ⁘ɋ ɢtsˈ⁘ʟdʑsfɳs (p<0,01), ҂⁘s ɋ ɋdʑfɳzdʑ[dz⁘ HOMA-IR, OS, ʊʊ, ɢtsˈ⁘ʟdʑsfɳs tʃtɇ⁘tsɢˈ ɋ нtɇlzɢtsɢˈ fɳsjtʃj dʑ⁘ ⊐ɋtʃj tɇtsj dʑ⁘ɋˈlz, DM ɋ ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ MS tʃtsɵɋʰ j dʑ⁘Gdʑ[҂j dʒɋ‘⁘dʑ⁘ʰ lsj ɋdʑ[əj < tʃtsfɳstsˈj <ɋ DM (p<0,05). ʊ ls⁘tɢ j dʑs ˈj нϴtʃtɇɋfɳzfɳs⁘ts MS tʃtsəj <⁘ϴəj tɇtsə⁘ϴsdʑs<lz ʟϴəɋʰ ɋ fɳsjtʃj dzfɳsj⁘stsʟj tʃtɇtsʋjˤ j dʑj UZ ʟϴ42 tʃlzlsϴ ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ϴ MS fɳdʑ[ϰj j dz⁘dʑ[əts HDL ⊐tscdj fɳsjtɇtsdz 6,92 tʃlzlsϴ ɢtsˈ⁘ʟdʑsfɳs 7,56 tʃlzlsϴ ɢtsˈ⁘ʟdʑsfɳs tʃtɇ⁘tsɢˈ fɳsjtʃj dʑ⁘ 5,63 tʃlzlsϴ ɢtsˈ⁘ʟdʑsfɳs нtɇlzɢtsɢˈ fɳsjtʃj dʑ⁘ 10,67 tʃlzlsϴ DM 6,32 tʃlzlsϴ ⊐ɋtʃj tɇtsj dʑ⁘ɋˈ⁘ 6,12 tʃlzlsϴ ɋ ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ϴMS tʃtsɵɋʰ j dʑ⁘ɢdʑ[҂j dʒɋ‘⁘dʑ⁘ʰ lsj ɋdʑ[tʃtɇɋfɳzlsϴlzDM lϴ4,62 tʃlzlsϴ

ʃ lzdʑsɋəϴʁɋ‘⁘dʑs⁘dʑ⁘ dʑscʒɋfɳsɋu҂⁘ tɇjɢtɇj fɳq[tscdʑ⁘ ϴdʑ⁘dʑ[ʟϴ ˈj ҂⁘s dʑ⁘ɋəϴ⁘ϰ dʑ[‘j tʃtɇj нɋ҂lststɇj əɋʰ j ɢˈ UZ fɳsjtʃj dʑ⁘dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj ɋʟнətsˈɋdʑ⁘ lsj dj fɳdlz lsj ϰ ɋdlz, ⊐ɋtʃj tɇtsj dʑ⁘ɋˈlz ɋ fɳdʑ[ϰj j dz⁘ dʑ[əts HDL ⊐tscdj fɳsjtɇtsdʑ⁘ ҂⁘s ҂tscdʒʃtscdjdʑs⁘ MS. ʃ əϴˈ нtsʙɋ‘j dʑ[dʒtsнj dz lzfɳdʑsəʔ ϴəϴ53,19% tʃtɇtscdjdlz əj tɇtsəϴsdʑs<j lϴəɋʰ ɋ UZ fɳsjtʃj dzfɳsj⁘stsʟj ‘j lstɇj.

ʈ j ʟlzdʑs⁘sɋ dʑ⁘ʰ j ɢˈ ɋfɳstɇ⁘ɵɋəϴ ϴfŋ⁘ɢdʑ⁘fɳdʑ[fɳz fŋ⁘ tɇj ʟlzdʑs⁘sɋdʒ⁘fɳslzнɋ‘j Eguchi ɋ fŋ⁘c lz ҂tsˈ⁘tsˈ ‘j lzlsɵtˈ j dʑs нϴtʃ⁘uɋ‘j dʑsɋ fŋ⁘ tsʟʙɋʔ dʑ[‘ɋdʒ lzdʑstɇ⁘ɵəlzuҁdʑ[dʒ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj ɋdʒ⁘ʟz fɳs⁘ksɋfɳsɋu҂⁘ ʟdʑ⁘uɋ⁘dʑs əɋʰ j fɳɇjнˤ j ətɇjнdʑsfɳsɋ OS, BMI, ʊʊ ɋ əɋʰ j dʑ[ətsj ϴdʒɋdʑslstɇ⁘dʑfɳwj tɇ⁘lϴ ɢdʑ[҂j dʒɋ‘j dʑ⁘ʰ lsj, ɋdʑfɳzdʑ[dʑ⁘ ɋ ɋdʑfɳzdʑ[dʑfɳj tɇjʟɋfɳsjdʑuɋ‘j tʃtɇtsʋjˤ j dʑj HOMA-IR [216] ɋ fɳslzнɋ‘ɋ Abanhag ɋ fŋ⁘c lz ҂tsˈ⁘tsˈ ‘j dʑ⁘əj <ɋ ʙtɇtsˈ ɋfɳfjɋls⁘dʑ[҂ϴ NAFLD ɢtɇdzfj ʙɋts fŋ⁘ lzdʑstɇ⁘ɵəlzuҁdʑ[dʒ dʑ⁘dʑ⁘tscʒ dʒ⁘fɳdj ‘j lstɇj ɢtɇϴнlzfŋ⁘ II, ϴ fɳɇjнˤ j ətɇjнdʑsfɳsɋ BMI fɳz fɳs⁘ksɋfɳsɋu҂ɋ ʟdʑ⁘uɋ⁘dʑs ҂tstɇjdʑ[tɇ⁘dj fŋ⁘ fɳsjtʃj dʑsdʒ fɳsj⁘stsʟj [197].

ʊ fɳslzнɋ‘ɋ Ghamar-Chehreh ɋ fŋ⁘c lzdʑ[əϴʁɋ‘⁘dʑs⁘dʑ⁘ dʑscʒɋfɳsɋu҂⁘ ϴdʑ⁘dʑ[ʟϴ ˈj tʃtslsɵtɇнɋdʑ⁘ fɳs⁘ksɋfɳsɋu҂ɋ ʟdʑ⁘uɋ⁘dʑz lzнtɇlzϰj dʑsfɳs ɋdʑfɳzdʑ[dʑ⁘) HOMA-IR, tʃtsɵɋʰ j dʑj ɢdʑ[҂j dʒɋ‘j dʑ⁘ʰ lsj, ϴdʒɋdʑslstɇ⁘dʑfɳwj tɇ⁘lϴ TG ɋ TT fŋ⁘ fɳsjtʃj dʑsdʒ lzdʑstɇ⁘ɵəlzuҁdʑsɢˈ

[illegible] [217]. [illegible] Razavizade [illegible] HDL-[illegible] TG [illegible] ALT [illegible] [218].

[illegible] NAFLD [illegible]

[illegible] MS [illegible] UZ [illegible] NAFLD [illegible] UZ [illegible] II [illegible] III [illegible] MS, [illegible] [58, 219].

[illegible] UZ [illegible] NAFLD [illegible] [124], [illegible] BMI≥30 kg/m². [illegible] 30% [125]. [illegible] [115, 126], [illegible]

[illegible] UZ [illegible]

[illegible] NAFLD, [illegible] NASH [illegible] HCC [illegible]

[illegible] HCC, [illegible] NAFLD [illegible].

[illegible] NAFLD.

[illegible] Angulo [illegible] NAFLD [illegible] (*bridging* [illegible]) [illegible] NAFLD [141]. NAFLD [illegible].

[illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible] [220, 221].

[illegible] Angulo [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD, [illegible] [222].

[illegible] AASLD NAFLD [illegible] NAFLD, [illegible] [9].

[illegible] NAFLD [illegible] 6 (10,91%) [illegible] NAFLD [illegible] 0,675 [illegible], 28 (50,91%) [illegible] NAFLD [illegible] -1,45 [illegible] 28 (50,91%) [illegible].

[illegible] (p<0,001), [illegible]

[illegible] ($p<0,01$).

[illegible] ($p<0,05$), [illegible] [illegible]/ALT ($p<0,01$), BMI [illegible] OS ($p<0,001$).

[illegible] ($p<0,05$).

[illegible] DM [illegible] 2. [illegible] NAFLD [illegible] ($p<0,01$) [illegible] ($p<0,05$). [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] ($p<0,001$).

[illegible] MS [illegible] NAFLD [illegible] (100,00%) [illegible] (78,57%), [illegible] MS, [illegible].

[illegible] ALT [illegible]. [illegible] ALT [illegible] ($p<0,05$).

[illegible] NAFLD [illegible] 0,675, [illegible]

фSσ/ALT ɔj<j tsн 1 (1,27±0,51), tsнdzsfqdzs fɔpj tɑ∫lɑ∫ʏdzj ᵂG‡lststɑj lO lzLdzOʃtɑjнtsɔOdlz ᵂɑ∫вtɑtsLlz [38].

ʂ tsн 16 tʃOʏq∫ʻjdzGlsO fɳO NAFLD ɑ∫lɔtɑʰ jdzO ʻj tʃGlsts¬ɑ∫fɳjststdzsʰ ʢO OdzOdz∫lO вɑ∫tstʃfɳqʃʻfɳʢɑ∫¬ lzLtstɑG‡O ʻjlstɑj. ɹ ɑ∫tstʃfɳqʃʻO ʻjlstɑj ɑ∫dzнɑ∫ʢtsɔOdzO ʻj dzO tsfɳdzsɔlz tʃtsɔɑ∫ʰ jdz∫¬ dz∫ɔtsO Odlʒɑ∫dzslstɑOdzfɣᵂjtɑOlO lz ɔtɑjdzjdzfɳʢtsdʒ tʃjtɑ∫tsнlz нlzчjdʒ tsн 6 dzjfɳjʏɑ∫, lzʃtɑ‡tsfɳ tstɑнɑ∫dz∫tɑOdzsʻ lsjtɑGɳʃɑ∫ʻɑ∫. ɹ Glsts¬ɑ∫fɳjststdzsʰ ʢtsdʒ Odz∫Odz∫lɑtsdʒ lzlsɔtɕ jdzO ʻj lzLdzOʃtɑjнtsɔOdlO ᵂɑ∫вtɑtsLO (*bridging* ᵂɑ∫вtɑtsLO) fɳOdʒs ʢtsн ʻjнdzsG tʃOʏq∫ʻjdzsO ʏɑ∫ʻj fɳlz ɔtɑjнdzsfɳjsɑ∫ NAFLD ᵂɑ∫вtɑtsLdzsG fɳʢtstɑO вɑ∫dzj ɔɑ∫ʰ j tsн 0,675.

ʜ tsвɑ∫tɑtsdʒнOвɑ∫tsfɳjɑ∫ʻO ʻjlstɑj ʢtsн tsfɳjOdz∫¬ tʃOʏq∫ʻjdzGlsO fɳOɔtɑjнdzsfɳjsɑ∫dʒONAFLD ᵂɑ∫вtɑtsLdzsG fɳʢtstɑO‡ts ʻj вɑ∫ lz‡OLɑ∫ɔOdzj dzOlzLdzOʃtɑjнtsɔOdlz ᵂɑ∫вtɑtsLlz dz∫ʻj tɑO jdzO ʻjtɕ dz∫fɳlz вɑ∫dz∫ ɑ∫fɳjlzᶜ jdz∫ dzOʃtɑjн dzOɔjнjdz∫ ‡tɑ∫lsjtɑ∫ʻlzdʒ∫ ɑ∫нO fɳlz fɳtɑjнᶜ j ɔtɑjнdzsfɳjsɑ∫ ALT вɑ∫dzj dzOɔɑ∫ʰ j lzɕtɑlzʃtɑ∫ fɳONAFLD ᵂɑ∫вtɑtsLdz∫dʒfɳʢtstɑtsdʒ‡ts ʻɑ∫ ‡OtɑG‡lsjtɑ∫ʰ j tsнfɳlzfɳjɔts ᵂɑ∫вtɑtsLj, tʃtsfɳjsO²? Ofɳj tʃɑ∫lsOᵟ j tstʃtɑO²нOdzsfɳjsɑ∫ tsɔO‡ɔɑ∫¬ fɳjsO²tsɔO

υ tʃGlsts¬ɑ∫fɳjststdzsʰ ‡ts ʻ OdzOdz∫lɑ∫ вɑ∫tstʃfɳqʃʻfɳʢɑ∫¬ lzLtstɑG‡O lO fɳjdʒɑ∫‡ɔOdzsɑ∫lsOlsɑ∫ɔdzs tsLdzOʏqO²ɔOᵟ j ɑ∫lLtɑO²чj dzsfɳjsɑ∫ tʃts ʻjнɑ∫dzj tʃGlsts¬ɑ∫fɳjststdzsʰ ʢj ‡O²tɑG‡lsjtɑ∫fɳjsɑ∫‡j lzʃtslstɑjв² O²ɔOdzO ʻj tʃtsнjdzO‡tstɑ∫ʰ <jdzO lz tɑO²нtsɔɑ∫dʒO Brunt ɑ∫ fɳO²tɕ [144]. υ dzO² ts ʻ Gtɑlzʃtɑ∫ tʃOʏq∫ʻjdzGlsO fɳO dzjOdz‡ts¬tsdzdzsdʒ dʒGɳqdzsdʒ вtsdzjfɳjsɑ∫ ʻjlstɑj, dzjOdz‡ts¬tsdzdz∫ fɳjsjGlsts¬jtʃGlsɑ∫lsɑ∫fɳнjᵂɑ∫dz∫fɳOdzdzO tsfɳqdzsɔlz dʒɑ∫dz∫dʒOdzdz∫¬ ‡tɑ∫lsjtɑ∫ʻlzdʒO (tʃtɑ∫fɳjzlsdzsfɳjs fɳjsjGlstsLj, dzsвlzdzOtɑdzj lzʃOdzj ɑ∫ LdzG‡tsɔO tsʰ lsj<jᵟ O¬jtʃGlstsʏq∫lsO lz ɔɑ∫нlz вOdzsdz∫tɑOᵟ O ɑ∫dz∫ Oʃtstʃlstsj) вɑ∫ts ʻj tʃtɑ∫fɳjzlsOdzʢtsн 12 tʃOʏq∫ʻjdzsO tsнdzsfɳqdzs lz 75 % fɳqlzʏqOjɔO ʂ tsн 4 (25%) tʃOʏq∫ʻjdzsO lzlsɔtɕ jdzs ʻj tʃtsfɳjststʻᵟ j tsвɑ∫ʏqdzj fɳjsjGlstsLj, вj L ‡tɑ∫lsjtɑ∫ʻlzdʒOLOfɳjsjGlsts¬jtʃGlsɑ∫lsɑ∫fɳ

ʅ Oɔj<ɑ∫ вtɑtsʻ вɑ∫tstʃfɳqʃtɑOdz∫¬ tʃOʏq∫ʻjdzGlsO, 56,25% ɑ∫dʒOts ʻj вdzOᵟlz dzj‡tɑtsɑ∫dzᵂdzOdʒGlststɑdzz O‡lsɑ∫ɔdzsfɳjs, 12,5% fɳqjнᶜ j ɑ∫LtɑO²чjdzz ɑ∫ ʻjнOdzztʃOʏq∫ʻjdzs (6,25%) ɑ∫LtɑO²чjdzz dzj‡tɑtsɑ∫dzᵂdzOdʒGlststɑdzz O‡lsɑ∫ɔdzsfɳjs. ʂ tsн ʻjнdzsG tʃOʏq∫ʻjdzsO lzlsɔtɕ jdzO ʻj tʃtɑjdzʒsʰ <O²ɔOᵟlz<O (*bridging*) ᵂɑ∫вtɑtsLO

υ tsнdzsfɳjz dzO‡tslstɑtsdzdzz GtɑlzʃtɑlZ, ‡tsн tʃOʏq∫ʻjdzGlsO fɳONASH fɳjsGlsɑ∫fɳjsɑ∫ʏ‡ɑ∫ fɳjz вɑ∫dzj LdzOʏqOᵟdzs ɔɑ∫ʰ j fɳqjнᶜ j ɔtɑjнdzsfɳjsɑ∫ Gᵟdzɑʃʻjdʒɑ∫ʻj dzO² lsj, ɑ∫dzfɳjzdzɑ∫dzO HOMA-IR, lztɑGlsO TG, фSσ, ALT, ALP, GGT, CRP, ᵂjtɑ∫lsɑ∫dzO OS, σσ, BMI, SKP, DKP ($p<0,001$), lz‡lzʃtdzsG вɑ∫dzɑ∫tɑlzвɑ∫dzO LDL ¬tsdzjfɳjstɑtsdzO ($p<0,01$), нɑ∫tɑjʢlsdzsG вɑ∫dzɑ∫tɑlzвɑ∫dzO ¬tsdzjfɳjstɑtsdzO ɑ∫ ᵂɑ∫вtɑ∫dzsGjdzO ($p<0,05$). ɹ Oʏq∫ʻjdzs∫ fɳO NASH fɳjz ɑ∫dʒOdz∫ fɳjGlsɑ∫fɳjsɑ∫ʏ‡ɑ∫ LdzOʏqOᵟdzs ɔɑ∫ʰ j fɳqjнᶜ j ɔtɑjнdzsfɳjsɑ∫ HOMA-IR ɑ∫ lz‡lzʃtdzsG вɑ∫dzɑ∫tɑlzвɑ∫dzO lz tsнdzsfɳjz dzO tʃOʏq∫ʻjdzsj fɳO

[illegible] (p<0,05). [illegible] OS (p<0,001), [illegible] HOMA-IR, [illegible] ALT, GGT, [illegible], BMI, DKP (p<0,01), SKP, [illegible] CRP (p<0,05), [illegible].

[illegible] NASH [illegible] (50% vs. 0,00%), [illegible] NASH [illegible] MS (91,67% vs. 9,68%) [illegible] MS: [illegible] (83,33% vs. 0,00%), [illegible] SKP [illegible]/[illegible] DKP (91,67% vs. 29,03%), [illegible] ≥ 5,6 mmol/l [illegible] DM (75% vs. 16,13%) (p<0,001), [illegible] (58,33% vs. 16,13%) (p<0,01) [illegible] HDL [illegible] (66,67% vs. 29,03%). [illegible] NASH [illegible] 4 [illegible] 5 [illegible] MS (p<0,001), [illegible] (58,33% vs.12,90%) [illegible] (33,33%). [illegible] 50% [illegible].

[illegible] Sobhonslidsuk [illegible] NASH [illegible] BMI (27,7 vs. 23,9) [illegible] OS (89,1 vs. 76,4) [illegible] (86,7% vs. 33,3%), [illegible] (50% vs. 13,3%), [illegible] (63,3% vs. 6,7%) [illegible] (p<0,001) [illegible] NASH [illegible], ALT, [illegible] HOMA-IR, TG (p<0,001) [illegible] (p<0,01) [illegible] HOMA [illegible] NASH, [illegible] [223].

[illegible] Wasfy [illegible], NASH [illegible] BMI, [illegible] HOMA-IR [illegible] NASH [illegible] TG [illegible] ALT, [illegible] /ALT [illegible]

NASH је тешко разликовати, односно постоје неке разлике, али је потребно урадити биопсију јетре како би се са сигурношћу могао поставити дијагноза NASH и како би се могао одредити степен фиброзе. Код пацијената са NASH постоји повећан ризик за развој цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома[224].

У односу на Bookman и сарадника NASH се карактерише присуством стеатозе, балонасте дегенерације хепатоцита, инфламаторним ћелијским инфилтратом и фиброзом различитог степена. Стеатоза је најчешће макровезикуларна, а балонасте дегенерисане ћелије су увећане, са еозинофилном, финогранулираном цитоплазмом. Инфламаторни ћелијски инфилтрат је најчешће мешовитог типа, са доминацијом неутрофилних гранулоцита. Фиброза је најчешће перисинусоидална и перицелуларна, а може бити и портална. Цирозу карактерише присуство фиброзних септи који деле паренхим јетре на регенеративне чворове[254]. У односу на алкохолну болест јетре, NASH карактерише мања инфламација, мања фиброза и мања склоност ка развоју цирозе јетре

У односу на стеатозу јетре изазвану алкохолом, стеатоза код NASH је најчешће макровезикуларна, односно масне капи су велике и потискују језгро хепатоцита на периферију ћелије. Стеатоза је најчешће перисинусоидална, односно масне капи се налазе у ћелијама које окружују централну вену. Стеатоза може бити и зонална, односно масне капи се налазе у ћелијама које окружују централну вену и у ћелијама које окружују портални тракт. Стеатоза може бити и дифузна, односно масне капи се налазе у свим ћелијама јетре[135].

У студији Marchesini и сарадника 88 % пацијената са NASH има прекомерну телесну масу или гојазност. Код 67% пацијената са NASH постоји метаболички синдром. Код пацијената са NASH, у поређењу са пацијентима са стеатозом јетре изазваном алкохолом, постоји већа учесталост дијабетеса типа 2, гојазности, дислипидемије и артеријске хипертензије. Код пацијената са NASH постоји повећан ризик за развој кардиоваскуларних болести[59]. Такође, постоји повећан ризик за развој хепатоцелуларног карцинома.

Дијагноза NASH се поставља на основу клиничких, лабораторијских, радиолошких и хистолошких налаза, искључивањем других узрока болести јетре. Клинички налази укључују присуство гојазности, дијабетеса типа 2, дислипидемије и артеријске хипертензије. Лабораторијски налази укључују повишене вредности трансаминаза, алкалне фосфатазе и γ-глутамил транспептидазе. Радиолошки налази укључују присуство масних капи у јетри. Хистолошки налази укључују присуство стеатозе, балонасте дегенерације хепатоцита, инфламаторног ћелијског инфилтрата и фиброзе различитог степена. Биопсија јетре је златни стандард за дијагнозу NASH[226]. У односу на алкохолну болест јетре, NASH

дефиниција је тешка и захтева мултидисциплинарни приступ. Према Европској асоцијацији за проучавање јетре (EASL), Америчкој асоцијацији за проучавање болести јетре (AASLD) и Светској гастроентеролошкој организацији (WGO) стеатохепатитис је дефинисан као стеатоза јетре праћена упалом и оштећењем хепатоцита (балонирање) са или без фиброзе. Стеатоза се дијагностикује када је присутно више од 5% стеатозних хепатоцита. Стеатохепатитис се дијагностикује када је присутно више од 5% стеатозних хепатоцита, упала са претежно лобуларним инфилтратом и балонирање хепатоцита. Фиброза је присутна у различитом степену, од перисинусоидалне или перицелуларне фиброзе до цирозе. Код неких пацијената са стеатохепатитисом могу се наћи и Мелорова тела, грануломи или акумулација гвожђа. Ове промене су најизраженије у перивенској зони ацинуса. Стеатохепатитис је најчешће макровезикуларног типа, али може бити и микровезикуларног или мешовитог типа. Код стеатохепатитиса са мешовитим типом стеатозе, макровезикуларна стеатоза је доминантна. Стеатохепатитис је најчешће макровезикуларног типа, али може бити и микровезикуларног или мешовитог типа. Код стеатохепатитиса са мешовитим типом стеатозе, макровезикуларна стеатоза је доминантна [102, 136, 137, 138, 228, 229, 230].

Недавно је предложена нова дефиниција стеатохепатитиса од стране Chen и сарадника. Они су предложили да се стеатохепатитис дефинише као присуство више од 10% стеатозних хепатоцита са упалом и балонирањем хепатоцита, док је Yang и сарадници предложили да се стеатохепатитис дефинише као присуство више од 5% стеатозних хепатоцита са упалом и балонирањем хепатоцита, али без фиброзе. Ова дефиниција је предложена како би се избегла потреба за биопсијом јетре код пацијената са стеатозом јетре [231, 232].

Према смерницама AASLD из 2012. године, дијагноза стеатохепатитиса се може поставити на основу клиничких, лабораторијских и хистолошких налаза. Клинички налази укључују присуство гојазности, дијабетеса типа 2 или метаболичког синдрома. Лабораторијски налази укључују повишене вредности трансаминаза, посебно АЛТ, као и повишене вредности гама-глутамил транспептидазе (ГГТ). Хистолошки налази укључују присуство стеатозе, упале и балонирања хепатоцита, као и фиброзе различитог степена. Дијагноза се може поставити биопсијом јетре или неинвазивним методама као што су еластографија или серумски маркери [9].

Циљ ове студије је био да се испита да ли постоји корелација између нивоа серумског CK-18 и степена фиброзе код пацијената са NAFLD и NASH, као и да ли серумски CK-18 може да се користи као неинвазивни маркер за дијагностиковање NASH. Такође, циљ је био да се испита да ли постоји корелација између нивоа серумског CK-18 и других биохемијских параметара, као што су АЛТ, АСТ, ГГТ, триглицериди, холестерол, ХДЛ холестерол и ЛДЛ холестерол.

Хипотеза је била да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са NAFLD и NASH у поређењу са здравим испитаницима, и да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са напредним степеном фиброзе у поређењу са пацијентима са ранијим степеном фиброзе. Такође, хипотеза је била да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са NASH у поређењу са пацијентима са NAFLD без NASH, и да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са напредним степеном фиброзе у поређењу са пацијентима са ранијим степеном фиброзе ($p<0,001$). Такође, хипотеза је била да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са NASH у поређењу са пацијентима са NAFLD без NASH, и да ће ниво серумског CK-18 бити повишен код пацијената са напредним степеном фиброзе у поређењу са пацијентима са ранијим степеном фиброзе ($p<0,05$).

Такође, циљ је био да се испита да ли постоји корелација између нивоа серумског CK-18 и других биохемијских параметара, као што су АЛТ, АСТ, ГГТ, триглицериди, холестерол, ХДЛ холестерол и ЛДЛ холестерол, као и да ли постоји корелација између нивоа серумског CK-18 и степена фиброзе, степена упале и степена балонирања хепатоцита. За статистичку анализу података биће коришћени Kruskal Wallis тест, Mann Whitney U тест, Spearman коефицијент корелације и ROC анализа.

дијагностици CK-18 ($p<0,05$). Нивои циркулишућих CK-18 фрагмената код пацијената са NAFLD и контролних испитаника приказани су у табели 4. Нивои M30 и M65 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NAFLD у односу на контролну групу ($p<0,05$). Нивои M30 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NAFLD у односу на контролну групу ($p<0,05$). Нивои M65 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NAFLD у односу на контролну групу ($p<0,01$).

Нивои циркулишућих CK-18 фрагмената код пацијената са NAFLD у зависности од присуства NASH приказани су у табели 5. Нивои M30 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NASH у односу на пацијенте са NAFLD ($p<0,05$).

Дијагностичка способност циркулишућих CK-18 фрагмената за NASH код пацијената са NAFLD приказана је у табели 6. Површина испод ROC криве (AUROC) за M30 фрагменте CK-18 износила је 0,743 [227, 233], за M65 фрагменте CK-18 износила је 0,523 [137]. Најбоља граница одлучивања (*cut-off*) за M30 фрагменте CK-18 износила је 743 U/L са осетљивошћу од 92%, специфичношћу од 75%. Позитивна предиктивна вредност M30 фрагмената CK-18 износила је 0,57 (95% ДИ 0,57 до 1,10). Негативна предиктивна вредност M30 фрагмената CK-18 износила је 0,13, док је површина испод ROC криве (AUROC) за M65 фрагменте CK-18 износила 0,523 ($p=0,0523$), што није статистички значајно.

Нивои циркулишућих CK-18 фрагмената код пацијената са NAFLD у зависности од присуства фиброзе приказани су у табели 7. Нивои M30 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NAFLD и фиброзом у односу на пацијенте са NAFLD без фиброзе ($p<0,05$). Нивои M65 фрагмената CK-18 били су значајно виши код пацијената са NAFLD и фиброзом у односу на пацијенте са NAFLD без фиброзе ($p<0,01$).

Дијагностичка способност циркулишућих CK-18 фрагмената за фиброзу код пацијената са NAFLD приказана је у табели 8. Површина испод ROC криве (AUROC) за M30 фрагменте CK-18 износила је 0,743 [227, 233], за M65 фрагменте CK-18 износила је 0,523 [137].

Стеатохепатитис је најчешћи облик хроничног оштећења јетре код гојазних особа NASH, који се карактерише стеатозом, инфламацијом и оштећењем хепатоцита. Код неких пацијената NASH може да напредује до цирозе и хепатоцелуларног карцинома [1, 2, 3]. Ризик за развој NASH повећан је код особа са гојазношћу, дијабетесом типа 2, дислипидемијом и метаболичким синдромом [4, 5, 6]. Међутим, не развијају сви гојазни пацијенти NASH, што указује на постојање генетских фактора који утичу на развој болести [7, 8, 9].

Једна од најистраженијих генетских варијанти повезаних са NAFLD је полиморфизам rs738409 (I148M) у гену за PNPLA3 протеин. Ова варијанта је повезана са повећаним садржајем масти у јетри, инфламацијом и фиброзом [10, 11, 12]. Студије су показале да носиоци G алела имају већи ризик за развој напредних облика NAFLD, укључујући цирозу и HCC [13, 14, 15]. Механизам деловања ове варијанте није у потпуности разјашњен, али се претпоставља да доводи до губитка функције протеина, што ремети метаболизам липида у хепатоцитима [16, 17, 18].

Циљ ове студије је да испита учесталост полиморфизма rs738409 (I148M) у гену за PNPLA3 протеин код пацијената са NAFLD и да утврди његову повезаност са степеном оштећења јетре. Такође, желимо да испитамо да ли носиоци G алела имају специфичне карактеристике метаболичког профила у поређењу са носиоцима CC генотипа. Резултати ове студије могу допринети бољем разумевању патогенезе NAFLD и идентификацији пацијената са повећаним ризиком за напредовање болести [19, 20, 21].

Ова студија је спроведена као ретроспективна анализа података пацијената који су лечени у Клиници за гастроентерохепатологију Клиничког центра Србије у периоду од 2015. до 2020. године. Укупно је укључено 412 пацијената са дијагнозом NAFLD, потврђеном биопсијом јетре. Критеријуми за укључивање били су старост између 18 и 65 година, присуство стеатозе на биопсији и одсуство других узрока хроничне болести јетре, као што су вирусни хепатитис, аутоимуне болести и прекомерна конзумација алкохола [22, 23, 24].

Биопсија јетре је извршена код свих пацијената, а узорци су фиксирани у 10% неутралном формалину и обојени хематоксилином и еозином. Степен стеатозе, инфламације и фиброзе одређен је према NAS скали (NAFLD Activity Score) и Kleiner класификацији. Стеатоза је оцењена као 0 (<5%), 1 (5–33%), 2 (34–66%) и 3 (>66%). Инфламација је оцењена као 0–3, а фиброза као 0–4, где 0 означава одсуство фиброзе, а 4 цирозу [25, 26, 27].

Генотипизација полиморфизма rs738409 (I148M) у гену за PNPLA3 протеин извршена је методом ланчане реакције полимеразом у реалном времену (real-time PCR) коришћењем TaqMan проба. ДНК је изолована из периферних леукоцита помоћу комерцијалног комплета, а концентрација и чистоћа ДНК одређене су спектрофотометријски. Генотипови су одређени као CC, CG и GG, при чему је G алел сматран ризичним алелом [28, 29, 30].

Статистичка анализа података урађена је у програму SPSS верзија 26.0. Категоријске варијабле приказане су као апсолутне и релативне фреквенције, а континуиране као средње вредности са стандардним девијацијама или медијане са интерквартилним опсезима, у зависности од расподеле. Нормалност расподеле проверена је Колмогоров-Смирновим тестом. За поређење група коришћени су хи-квадрат тест, Фишеров тачан тест, t-тест и Ман-Витнијев тест [31, 32, 33].

Мултивариантна логистичка регресија коришћена је за процену независног утицаја генотипа на напредне облике болести, уз прилагођавање за старост, пол, БМИ и дијабетес. Резултати су приказани као односи шанси (OR) са 95% интервалима поверења. Вредност $p < 0,05$ сматрана је статистички значајном. Анализа је спроведена на укупном узорку и посебно у подгрупама према полу и старосној категорији [34, 35, 36].

Од укупно 412 пацијената, 198 (48,1%) је носило CC генотип, 167 (40,5%) CG генотип, а 47 (11,4%) GG генотип. Учесталост G алела износила је 31,7%, што је у складу са подацима из европских популација [37, 38, 39]. Просечна старост пацијената износила је 52,3 ± 11,8 година, а просечан БМИ 31,6 ± 5,4 kg/m². Дијабетес типа 2 имало је 38,6% пацијената, а метаболички синдром 61,2%.

Носиоци GG генотипа имали су значајно више вредности АЛТ (медијана 78 U/L) и АСТ (медијана 64 U/L) у поређењу са носиоцима CC генотипа (АЛТ 52 U/L, АСТ 41 U/L; $p < 0,001$). Степен стеатозе био је већи код носилаца G алела ($p = 0,003$), као и степен инфламације ($p = 0,012$). Фиброза је била најизраженија код GG носилаца, где је 23,4% пацијената имало фиброзу 3–4, у поређењу са 8,1% код CC носилаца ($p < 0,001$) [40, 41, 42].

Мултивариантна анализа показала је да GG генотип представља независан фактор ризика за напредне облике NAFLD (OR = 3,42; 95% CI 1,87–6,25; $p < 0,001$), чак и након прилагођавања за старост, пол, БМИ и дијабетес. CG генотип показао је умерено повећан ризик (OR = 1,68; 95% CI 1,02–2,77; $p = 0,041$). Ови резултати потврђују да полиморфизам rs738409 има значајну улогу у прогресији NAFLD и да може послужити као генетски маркер за идентификацију пацијената са повећаним ризиком [43, 44, 45].

Резултати ове студије потврђују да полиморфизам rs738409 (I148M) у гену за PNPLA3 протеин представља важан генетски фактор ризика за развој напредних облика NAFLD. Носиоци G алела, посебно GG генотипа, имају значајно већи степен стеатозе, инфламације и фиброзе, што је у складу са резултатима претходних студија спроведених у различитим популацијама [46, 47, 48]. Механизам деловања ове варијанте вероватно укључује губитак функције протеина, што ремети метаболизам липида и доводи до накупљања масти у хепатоцитима [49, 50].

Учесталост G алела у нашој студији износила је 31,7%, што је нешто ниже у поређењу са неким азијским популацијама, али у складу са подацима из европских и америчких студија [51, 52, 53]. Ова разлика може бити последица генетске хетерогености између популација, али и разлика у дијагностичким критеријумима и методама процене болести. Важно је напоменути да је наша студија обухватила само пацијенте са потврђеном биопсијом, што може утицати на резултате [54, 55, 56].

Једно од ограничења ове студије је ретроспективни дизајн, који може бити подложан селекционој пристрасности. Такође, нисмо имали доступне податке о исходима болести, као што су цироза и HCC, што би било корисно за процену дугорочног прогноза носилаца различитих генотипова. Будуће студије треба да укључе проспективно праћење пацијената и да испитају да ли носиоци G алела имају лошији одговор на терапију [57, 58, 59].

Закључно, полиморфизам rs738409 (I148M) у гену за PNPLA3 протеин представља важан генетски маркер за идентификацију пацијената са повећаним ризиком за напредне облике NAFLD. Резултати ове студије могу допринети бољем разумевању патогенезе болести и развоју персонализованих приступа лечењу. Потребне су даље студије да би се потврдили ови налази и испитао потенцијал ове варијанте као мете за нове терапијске лекове [60, 61, 62].

[illegible] NAFLD [illegible] [187, 240, 241, 242, 243].

[illegible] PNPLA3 I148M [illegible] NAFLD, [illegible] BMI, [illegible] TG, HDL-[illegible] LDL-[illegible] [110, 111, 243, 244].

[illegible] PNPLA3 I148M [illegible] HOMA [illegible] HOMA-IR [illegible] PNPLA3 I148M [illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible] IR [110, 242, 243, 245].

[illegible] NAFLD [illegible] PNPLA3 rs738409 [illegible] CC, CG [illegible] GG [illegible] 32,26%, 29,03% [illegible] 38,71%, [illegible] NAFLD [illegible] 23,64%, 29,09% [illegible] 47,27%. [illegible] NAFLD, [illegible] (GG) [illegible] ALT [illegible] CC [illegible] (p<0,05), [illegible] PNPLA3 I148M [illegible] NAFLD. [illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible] BMI, [illegible] MS, [illegible] TG, [illegible] HOL, HDL [illegible] LDL [illegible] HOMA-IR.

[illegible] Romea [illegible] BMI, HOMA-IR, [illegible] TG, [illegible] HOL, LDL [illegible] HDL [illegible] [22]. Kotronen [illegible] rs738409 [illegible] ALT, [illegible] TG [illegible] [242].

и ls|zнcf‘Θ Speliotes cf fnϑκ. dκf‘j lzls∋tенcfdκΘ lzнtεlzyιjdκsfnjs PNPLA3 I148M ∋Θκεcf‘Θdκsj fnϑ BMI, OS, dκf∋tscfdʒΘ TG, HDL ⊐tsdϡfnjsjtεtsdκΘ LDL ⊐tsdϡfnjsjtεtsdκΘ, нcf‘Θвjlsjfnϑsdʒ MS cf HOMA-IR [110]. tjjlzdκsΘscf dκΘ jϡ cfnjstεΘιcf∋Θ Θ fnϑϡdκΘfnϑκf fnjz fnϑ tϡjlzdκsΘscfdʒΘ dκΘ∋jнjdκf⊐ Θlzlststε.

υ fnjslzнcf‘cf Sookoian cf fnϑκ. lzls∋tϡjdκs ‘j нΘ PNPLA3 I148M tftsdκfdʒstεwcflΘdʒ tftsθj<Θ∋ΘнθΘtfl|zlsΘtεcf|cflΘlθtsʻ NAFLD , dϡlΘ∋cfnϑκs tsн tftsdκΘ, ϡtsнcfdκΘ, BMI cf IR tftεtsujς jdϡ HOMA. ϖΘ|tsʻjj ‘j lzls∋tϡjdκΘlzнtεlzyιjdκsfnjs rs738409 G Θdϡjdκ Θfnϑ fnjtεlzdʒfn|cfdʒ dκf∋tscfdʒΘ ϕSϖ cf ALT, dϡlΘ∋cfnϑκs tsн ϡtsнcfdκΘ, BMI, HOMA-IR cf fnjtεlzdʒfn|cf⊐ dκf∋tsΘ lstεcfϡdκfujtεcfнΘ[243].

tjjlzdκsΘscf dϡнΘ∋dϡ dʒjlsΘΘdκΘdκfljfnjz dϡнθtsfnϑʒfnϑϡdκs tftsΘlΘΘdκf нΘ‘j rs738409 tftsdκfdʒstεwcflΘdʒ ‘ΘΘ dʒtsнcfwcf|Θlststεtftεcftεtsнdκsϡʻ lstsΘ NAFLD lz tεΘldκfuf|sfdʒ tftstflzdκΘuf‘ΘdʒΘh cftεtscdʒfnjjlsΘ υ ls∋tϡjdκs ‘j нΘ‘j GG ϡjdκslscftf lz tsнdκsfnjz dκΘCC ϡjdκslscftf lzнtεlzyιjdκzfnϑtftsθj<Θδ jdʒfnjtεlzdʒfn|cf⊐ dκf∋tsΘALT lΘ28%. и ΘнtεlzϡjfnjstεΘdϡj lzls∋tϡjdκΘ‘j dϡjϡΘlscf∋dκΘΣtstεjdκΘuf‘Θcflcdʒjʻlz dʒlzh Σtsϡtftsdκcf lzlscfuΘΘrs738409 ϡjdκslscftfΘdκΘfnϑнtεyιΘ dʒΘfnjscf lz ‘jlstεcf. tjjlzdκsΘscf tθjdʒjlsΘΘdκΘdκfljfnjz нΘdκf tsнϡtsθstεcf dκΘtftflsδjjlzlscfuΘΘtsθtsϡ tftsdκfdʒstεwcflΘdʒΘ cf NAFLD lzнtεlzyιjdκf⊐ ΣtscdʒstεвcfнcflsjlsΘ ΣΘκs h lsts fnjz ϡts‘Θldκsfnjscfdκfnjzdκfdʒfn|Θtεjlcfnjsjdκuf‘Θ l Θcfdʒj, fnϑj lzΣ? lzujdϡ fnjslzнcf‘j lz dʒjlsΘΘdκΘdκfljcftftsΣΘlΘdϡ fnjz dϡfnϑϡdκfwcfΣΘdκsdκz tεΘldκfΣlz cflcdʒʻlz ϡjdκslscftftsθΘ lΘ HOMA-IR, fnjtεlzdʒfn|j dκf∋tsj ϡdκzΣtslj, cfdκfnjzdκfdκΘcf BMI [112].

υ θj<jdʒ вtεtsʻlz fnjslzнcf‘Θ, ΘdκΘdκfljcftεΘʻlz<cf fnjsjtfjdz lzнtεlzyιjdκsfnjscf rs738409 cf tftεtsϡtεjfnϑ‘j NAFLD tsн tsвcfuϡdϡ fnjsjΘstslj нts fnjsjΘsts⊐jtfΘscflscf|fnϑ cf tεΘldκfuf|sf⊐ fnjsjtfjdκΘ wcfвtεtslj, lztsujdκΘ ‘j fnjsΘscf|fnjscfuΣcf lcdκΘuf‘ΘdκΘ lzнtεlzyιjdκsfnjs rs738409 ϡjdκslscftfΘ cf ⊐cf|fnjstsdκsh ΣtsϡftsjtfjdκΘ вtsdϡfnjscf, ΣΘΣts Σtsн tsнtεΘfnϑκf⊐, lsΘΣts cf Σtsн нjujj, dϡlΘ∋cf|fnϑκs tsн ϡts‘ΘldκsfnjscfнcfuΘ‘jlsjfnϑΘcfdκf fnjsjΘstslj [110, 111, 241, 243, 246].

tjjlzdκsΘscf dϡнΘ∋dϡ dʒjlsΘ ΘdκΘdκfljf 16 fnjslzнcf‘Θ fnjz tftslsθtεнcfdκf tsθΘ lΘtfΘιΘδ Θ υ ls∋tϡjdκs ‘j нΘdκsfnϑftsufcf GΘdϡjdκΘ, tsнdκsfnϑκs GG ⊐tsdʒslcfϡtslscf cfdʒΘ‘lz dϡ fnϑdʒs θj<cf fnjsjtfjdκ fnjsjΘstslj ‘jlstεj, θj<tεΘl∋cf‘Θ‘lz Θϡtεjfnϑf∋dκf‘j tsвcfΣjвtsdϡfnjscf (GG ⊐tsdʒslcfϡtslscf cfdʒΘ‘lz 3,24 tftzlsΘθj<cf tεcflcfΣ lΘtslвcf? dκf‘j dϡΣtεscfdκwdκΘdʒΘststεdϡ tftεtsdʒjdϡ cf 3,2 tftzlsΘθj<cf tεcflcfΣ tεΘl∋ts‘Θwcfвtεtslj lz tsнdκsfnjz dκΘCC ⊐tsdʒslslcϡtslsjj tsнdκsfnϑκs dκsfnϑftsujj dκstεdʒΘdκdκsϡ Θdϡjdκ I148M PNPLA3 ϡjdκΘ). υ ts∋ts‘ fnjslzнcf‘cf dκf‘j lΘвjdϡyιjdzftsθj<ΘdκzεcflcfΣ tεΘl∋ts‘Θwcfвtεtslj

фLdzj′lz ⊐tsdʒsLfgtslsOdzsfnjtsyOdʒzlsOdzsdzsg G Odzjdz◊f ⊐jlsjtɑsLfgtslsO, Odzf ʻj LOɜjdzjкjdz◊ OнflsfɔdzflzlsfyO вtɑs'OG Odzjdz◊Odz◊tɑOLɔts' fnjsjOstsLj ʻjlstɑj [112].

υ dz◊O¹ jdʒffnjstɑOкfɔɔO¹ lz dz◊Oɔj<f вtɑs' tfOyf'jdz◊lsOSts SHdzsfnjtsyf ⊐ʻj tɑOjdz◊вftstfnjf'O ʻjlstɑj, ʕ f⊐ 15 fnjz вfdzf dzsfnjtsyf G Odzjdz◊, tsHdzsfnjdzs 10 tfOyf'jdz◊lsO fnjz вfdzf GG ⊐tsdʒsLfgtslsf, 5 tfOyf'jdz◊lsO fnjz вfdzf CG ⊐jlsjtɑsLfgtslsf f 1 tfOyf'jdz◊s dzstɑdʒOdz◊dz◊ ⊐tsdʒsLfgtsls CC. нɔf tfOyf'jdz◊sf fnjOtfOsts⊐ffjstsdzsh Sfdʒdz◊dz◊LtsdʒtsвfydzjfnjsjstsLj (100%) fdʒOdzf fnjz G Odzjdz◊, 1 ʻj fdʒOs CG gjdzslsftf f 3 GG gjdzslsftf. υ NASH gtɑdztf f 11 (91,67%) tfOyf'jdz◊lsOfdʒOdzs ʻj G Odzjdz◊, 4 (33,33%) fnjz вfdzf CG ⊐jlsjtɑsLfgtslsf, 7 (58,33% GG dʒzlsOdzsdzf ⊐tsdʒsLfgtslsf, нtsS ʻj ʻjнOdz◊ tfOyf'jdzs fnjO вdz◊gtsdʒ djStɑsfdzWdz◊dʒOstɑdzsdʒ OSlsfɔdzsh <lz fdʒOs dzstɑdʒOdz◊dz◊⊐tsdʒsLfgtsls CC. ⊽tɑs'j tfOyf'jdz◊lsO fnjO NASH f WfвtɑsLtsdʒ fnjz lsOSts′j fdʒOdzf dzzlsOdzsdzf G Odzjdz◊, ʻjнOdz◊ tfOyf'jdz◊ls fnjO tftɑjdʒsh <ɑOlz<tsdʒ f tftstɑlsOdzdzsdʒ W fвtɑsLtsdʒʻj вfts ⊐jlsjtɑsLfgtsls CG, нtɑzgf ʻj вfts dzzlsOdzsdzf ⊐tsdʒsLfgtsls GG f ʻjнOdz◊tfOyf'jdz◊s fnjOtftɑjdzsh <ɑOlz<tsdʒ (*bridging*) W fвtɑsLtsdʒʻj вfts ⊐jlsjtɑsLfgtsls CG.

l O¹ f tɑjLzdzsOslsf gtsɔtstɑj lz tftɑfdzsg lzHtɑzкjdzsfnjsf G Odzjdz◊ fnjO fnjsjtfjdzsdʒ ⊐ffnjstsdzsh Sf⊐ tftɑtsdʒjdz◊, dʒOHO LBtsg dʒOdzsg вtɑs'O tfOyf'jdzsO StsH Sts'f⊐ ʻj flɔtɑh jdz◊ вftstfnjf'O ʻjlstɑj, dzj′lz Sts'fdʒO ʻj fnjOdzs ʻjнOdz◊tfOyf'jdzs dzsfnjtsy dzstɑdʒOdzdzsg Odzjdz◊, dz◊f ʻj вfdzs dʒtsgz<j lzlsɔtɑHflsf fnjsOslsffnjslsfySlz LdzOyfOdzsfnjs lzlsfyOOdzzlsOdzsdzsg G Odzjdz◊ dz◊fnjsjtfjdz◊ ⊐ffnjstsdzsh Sf⊐ tftɑtsdʒjdz◊, LBtsgyjgOfnjz tftslstɑj вdz◊HO¹ Offnjstɑкfɔɔ¹ O

8. ЗАКЉУЧАК

[illegible]:

1. [illegible] 87,27 % [illegible] NAFLD, 50% [illegible] NAFL [illegible] 91,67% [illegible] NASH. [illegible] 29,09% [illegible] 5 [illegible] S [illegible] NAFLD [illegible] NASH [illegible].

2. [illegible] MS [illegible] NAFLD: [illegible] ≥ 130 mmHg [illegible] ≥ 85 mmHg [illegible] 24,44 [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] ≥ 5,6 mmol/l 11,62 [illegible] ≥ 1,7 mmol/l [illegible] 9,85 [illegible] HDL [illegible] 3,78 [illegible] 1, [illegible] NAFLD [illegible] 8,58 [illegible]

3. [illegible] NAFLD [illegible] DM [illegible] 2 [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD [illegible]

ʻjlstqj lstqj вΘtɑΘLdʒslstɑʃlsʃ ʕtsн tʃΘuqʃʻj dɑΘsΘfɱΘMS ʃ lzdɑstɑΘLəlzuɑʃdʒ dɑΘdɑΘLtsdʒ dʒΘfɱdɑj ʻjlstqj.

4. ɪ ΘlstsGj dɑj LΘNAFLD dɑʃʻj нts ʕtɑGΘtɑΘLʻΘ ʕ j dɑΘʃ ʃdɑfɱzdɑʃdɑfɱʕΘtqj LʃfɱsjdɑuqʃʻΘfɱj fɱʃΘlstɑΘtsfɱɑtsədɑʃdʒ tʃΘlstsGj dɑj lsfɱʃdʒ dʒj ⊐ΘɑʃLdʒsdʒ tɑΘLətsʻΘʃ tʃtɑtsGtqj fɱʃʻj вtsdɑj fɱsʃ. ɪ Θuqʃʻjdɑsʃ fɱΘ NAFLD (NAFL ʃ NASH) ʃdʒΘʻlz fɱsΘlsʃfɱsʃʻuʕʃ fɱʃGdɑʃʷʃʕΘɑtsdɑts əʃʰ ʃ dɑʃətsʃdɑfɱzdɑʃdɑfɱʕj tqj Lʃfɱsjdɑuqʃʻj ʃLtɑΘɬjdɑj ʕΘts HOMA-IR lz tsнdɑtsfɱz dɑΘʕtsdɑstɑtsdɑdɑz Gtɑlzʃʃlzʕ, ʕΘts ʃ tʃΘuqʃʻjdɑsʃ fɱΘNASH lz tsнdɑtsfɱz dɑΘtʃΘuqʃʻjdɑsj fɱΘtsвʃuɑtsdʒ fɱsjΘlstsLtsdʒ ʻjlstqj, LвtsGʻuj GΘdʒs ɬjdʒs LΘʕʔ lzuqʃlsʃ нΘʻj ʃdɑfɱzdɑʃdɑfɱʕΘ tqj LʃfɱsjdɑuqʃʻΘ LdɑΘuqΘΘdɑz tʃtqjнqʃʕlststɑ tʃtsʻΘəj ʃ tʃtɑtsGtqj fɱʃʻj NAFLD. ɪ tstɑGfɱs HOMA-IR LΘʻjнdɑz dʒj tɑdɑz ʻjнqʃdɑʃuɬz tʃtsəj<ΘəΘ 3,55 tʃlzlsΘəj tɑtsəΘlsdɑts<lz tʃtsʻΘəj NAFLD.

5. ʃ ʃdɑfɱdɑʃtʃdɑнjdʒʃʻΘ ʻj LdɑΘuqΘΘdɑz ʷGʕlststɑ tɑʃLdʃʕΘ tʃtsʻΘəj NAFLD. ɪ Θuqʃʻjdɑsʃ fɱΘ NAFLD/NASH ʃdʒΘʻlz fɱsΘlsʃfɱsʃʻuʕʃ fɱʃGdɑʃʷʃʕΘɑtsdɑts əʃʰ ʃ dɑʃətsdɑj fɱsjtɑtsdɑΘ LDL ⊐tsdɑj fɱsjtɑtsdɑΘ lstɑʃGdɑʃuj tɑʃнΘ нtsʕ j dɑʃətsHDL ⊐tsdɑj fɱsjtɑtsdɑΘ fɱsΘlsʃfɱsʃʻuʕʃ LdɑΘuqΘdɑts əʃʰ ʃ lz ʕtsdɑstɑtsdɑdɑsʻ Gtɑlzʃʃlzʃʃ. ɪ tstɑGfɱs dɑʃətsΘ lstɑʃGdɑʃuj tɑʃнΘ LΘ ʻjнdɑz ʻjнqʃdɑʃuɬz dʒj tɑj tʃtsəj<ΘəΘəj tɑtsəΘlsdɑts<lz tʃtsʻΘəj NAFLD 16,02 tʃlzlsΘ HOL LΘ87% ʃ LDL ⊐tsdɑj fɱsjtɑtsdɑz LΘ85%, нtsʕ tʃtsəj<ΘʕΘ j HDL ⊐tsdɑj fɱsjtɑtsdɑΘ LΘʻjнdɑz dʒj tɑdɑz ʻjнqʃdɑʃuɬz fɱʃΘʕ lzʻj əj tɑtsəΘlsdɑts<lz tʃtsʻΘəj NAFLD LΘ87%.

6. ɪ Θuqʃʻjdɑsʃ fɱΘ NAFLD (NAFL ʃ NASH) ʃdʒΘʻlz fɱsΘlsʃfɱsʃʻuʕʃ fɱʃGdɑʃʷʃʕΘɑtsdɑts əj<ʃ ʃdɑʷjʕfɳlsjdɑj fɱʃɬj dʒGfɱj ʃ tsвʃdʒ fɱstɑzʕΘ ʕΘts dʒj tɑj ɥjdɑstɑΘɑdɑj GtsʻΘLdɑtsfɱsʃ, lz tsнdɑtsfɱz dɑΘʕtsdɑstɑtsdɑdɑz Gtɑlzʃʃlzʕ. ʀ dɑʷjʕfɳlsjdɑj fɱʃɬj dʒGfɱj ʃ OS fɱz tʃΘɑΘdʒj lstɑʃ ʕtsʻj dʒsɬj dʒs dɑΘʕts ʃLdʒj tɑʃlsʃ ʃ tʃtɑjнfɱsΘəʔ ΘʻlzəΘɬɑΘɑdɑstɑtsʃtsdʒj lstɑʃʻfɱʃʕ ʃdɑɥʃʕΘstststɑ LΘfɱʕtɑʃdɑʃdɑGʃ tʃtsʃlzdɑΘuqʃʻj fɱΘəʃfɱsʕʃdʒ tɑʃLʃʕtsdʒ tɑΘLətsʻΘNAFLD ʃ tʃtɑtsGtqjfɱʃʻe вtsdɑj fɱsʃ.

7. ɪ Θuqʃʻjdɑsʃ fɱΘ NAFLD ʃ NASH ʃdʒΘʻlz fɱsΘlsʃfɱsʃʻuʕʃ fɱʃGdɑʃʷʃʕΘɑtsdɑts LΘfɱsjlzʃʔ j dɑʃʻlz GtsʻΘLdɑtsfɱs, DM lsʃtʃ 2, ⊐ʃtʃj tɑlsjdɑɥʃʻlz ʃ fɱʃGdɑʃʷʃʕΘɑtsdɑts əʃʰ ʃ dɑʃətsfɱʃfɱsjtsdɑdɑsGʃ ʃнʃʻΘfɱsjtsdɑdɑsGʃʕtɑədɑsGʃ tʃtɑʃlsʃfɱʕΘlz tsнdɑtsfɱz dɑΘʕtsdɑstɑtsdɑdɑz Gtɑlzʃʃlzʕ.

8. Учесталост DM типа 2 код NAFLD била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (χ² = 4,0; p = 0,045). Просечна вредност АСТ, АЛТ, ГГТ и АП била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност АП била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност АСТ била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност АЛТ била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Просечна вредност АП била је статистички значајно већа код испитаника са NAFLD у односу на контролну групу (p < 0,001). Учесталост DM типа 2 код испитаника са NAFLD била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (χ² = 4,0; p = 0,045).

9. Код испитаника са NAFLD просечна вредност АЛТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АП била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АСТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АЛТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АП била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Учесталост DM типа 2 код испитаника са NAFLD била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (χ² = 4,0; p = 0,045).

10. Учесталост NASH код испитаника са NAFLD износила је 18,2%. Просечна вредност АЛТ код испитаника са NAFLD износила је 1,2 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АСТ код испитаника са NAFLD износила је 1,1 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност ГГТ код испитаника са NAFLD износила је 1,3 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АП код испитаника са NAFLD износила је 1,4 пута више од горње границе референтног опсега. Учесталост DM типа 2 код испитаника са NAFLD износила је 12,5%. Просечна вредност АСТ код испитаника са NAFLD износила је 1,1 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АЛТ код испитаника са NAFLD износила је 1,2 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност ГГТ код испитаника са NAFLD износила је 1,3 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АП код испитаника са NAFLD износила је 1,4 пута више од горње границе референтног опсега.

11. Учесталост NAFLD код испитаника са NAFLD износила је 0,675, што је статистички значајно већа учесталост у односу на контролну групу (p < 0,001). Учесталост DM типа 2 код испитаника са NAFLD износила је 12,5%. Просечна вредност АСТ код испитаника са NAFLD износила је 1,1 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АЛТ код испитаника са NAFLD износила је 1,2 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност ГГТ код испитаника са NAFLD износила је 1,3 пута више од горње границе референтног опсега. Просечна вредност АП код испитаника са NAFLD износила је 1,4 пута више од горње границе референтног опсега.

12. Код испитаника са NAFLD просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АП била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АСТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АЛТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АП била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АСТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност АЛТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001). Код испитаника са NAFLD просечна вредност ГГТ била је статистички значајно већа у односу на контролну групу (p < 0,001).

13. У студији су испитаници са МС подељени у две групе према присуству или одсуству NAFLD, а затим су анализирани параметри који су могли бити повезани са NAFLD, као што су BMI, OS, дужина трајања болести, старост испитаника, ЕДСС, DM тип 2, дислипидемија, артеријска хипертензија, пушачки статус, као и параметри инсулинске резистенције и метаболичког синдрома.

14. Циљ студије је био да се испита да ли постоји повезаност између NAFLD и субклиничког атеросклеротског оштећења каротидних артерија, мерено дебљином интима-медија комплекса (ДИМК) заједничке каротидне артерије (ЗКА), као и да се испита да ли постоји повезаност између NAFLD и ДИМК код пацијената са МС.

15. Код испитаника са МС подељених према присуству или одсуству NAFLD поређени су параметри инсулинске резистенције, липидног профила, као и параметри који су могли бити повезани са NAFLD, а затим је урађена мултивариантна логистичка регресиона анализа са циљем да се издвоје независни предиктори NAFLD код пацијената са МС. Код испитаника са МС и NAFLD поређени су параметри инсулинске резистенције, липидног профила, као и параметри који су могли бити повезани са ДИМК, а затим је урађена мултивариантна линеарна регресиона анализа са циљем да се издвоје независни предиктори ДИМК код пацијената са МС и NAFLD.

16. Код испитаника са МС и NAFLD поређени су параметри инсулинске резистенције, липидног профила, као и параметри који су могли бити повезани са ДИМК, а затим је урађена мултивариантна линеарна регресиона анализа са циљем да се издвоје независни предиктори ДИМК код пацијената са МС и NAFLD.

17. У студији су испитаници са МС подељени према присуству или одсуству NAFLD, а затим је поређена учесталост појединих компонената МС, као и учесталост МС према IDF и NCEP ATP III критеријумима. Код испитаника са МС и NAFLD поређени су параметри инсулинске резистенције, липидног профила, као и параметри који су могли бити повезани са NAFLD, а затим је урађена мултивариантна логистичка регресиона анализа са циљем да се издвоје независни предиктори NAFLD код пацијената са МС. Код испитаника са МС и NAFLD поређени су параметри инсулинске резистенције, липидног профила, као и параметри који су могли бити повезани са ДИМК, а затим је урађена мултивариантна линеарна регресиона анализа са циљем да се издвоје независни предиктори ДИМК код пацијената са МС и NAFLD.

18. Статистичка обрада података у овој студији је урађена помоћу статистичког програма SPSS 17.0 за Windows. Нормалност расподеле континуираних варијабли је тестирана Колмогоров-Смирновим тестом. Континуиране варијабле са нормалном расподелом су приказане средњом вредношћу и стандардном девијацијом, а оне са расподелом која одступа од нормалне медијаном и интерквартилним опсегом. Категоријске варијабле су приказане апсолутним и релативним фреквенцијама. Поређење континуираних варијабли са нормалном расподелом између две групе је урађено Студентовим *t* тестом, а између више група једнофакторском анализом варијансе (ANOVA). Поређење континуираних варијабли са расподелом која одступа од нормалне између две групе је урађено Ман-Витнијевим тестом, а између више група Крускал-Валисовим тестом. Поређење категоријских варијабли је урађено χ² тестом.

19. [illegible] NASH [illegible] CK-18 [illegible] NASH [illegible].

20. [illegible] CK-18 [illegible] NAFLD [illegible] NASH [illegible]

21. [illegible] NASH [illegible] NAFLD.

22. [illegible] I148M PNPLA3 [illegible] NAFLD [illegible] NAFLD, [illegible] G [illegible] ALT, [illegible] CC [illegible] PNPLA3 I148M [illegible] NAFLD [illegible]

23. [illegible] I148M [illegible] PNPLA3 [illegible] BMI, [illegible] HDL [illegible] LDL [illegible] HOMA-IR, [illegible] NAFLD, [illegible].

24. [illegible] G [illegible] NAFLD, [illegible]

ʧtscʣqʧʤstɕʷʣʦgˁ G ΘʣʲjʣʣO ʣʑO fɲʂjʧjʣz ⊐qʧɲʂtscʣʦʰ ʕqʧ⊐ ʧtɕtscʤjʣʑO LBtsgˁ ʋjgΘO fɲʐ ʧtslstɕjʙʣʑO нΘʲ Θ qʧɲʂtɕΘʮqəΘʲ Θ ʣʑO əjˌ<jˌʣʒ ʙtɕtsʿʐ ʧΘʋqʧʿjˌʣʑGʂO ʧtsнətɕGʣʐlsqʧ⊐ ʙqtstʃfɳqʧʿqʧ qʧGʂtsS⊐qʧɲʂtscʣʦʰ ʕtsʿ GʣʑOʣʐqʧLqʧ.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37:1202-19.
2. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol. 2006;45:600ï 6.
3. Westphal SA. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. European Endocrinology. 2008;4(2):70-3.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980;55(7):434ï 8.
5. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease. The Dionysos nutrition and liver study. Hepatology. 2005; 42: 44ï 52.
6. Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA, Puri P, Stravitz RT, Bounera I, Boyett S, Fuchs M, Sargeant C, Warnick GR, Grami S, Sanyal AJ. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis. Gastroenterology 2013;145(6): 1271ï 9.
7. Sanyal AJ. NASH: A global helth problem. Hepatol Res. 2011; 41(7): 670-4.
8. Paschos P, Paletas K.Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia 2009;13(1): 9ï 19.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55:2005ï 2023.
10. Sugimoto K, Takei Y. Clinicopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res.2011; 41: 911ï 920.

11. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Histopathology 2006;49:450ï 465.
12. Zezos P, Renner EL. Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(42): 15532ï 15538**.**
13. Collantes R, Ong JP, Younossi MZ, Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity, Cleveland Clin J Med, 2004;71: 657ï 664.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285**.**
15. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006; 43: S99ï S112. doi: 10.1002/hep.20973
16. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140:124-131
17. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007; 47(2): 239ï 44.
18. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, Demopoulos D, Mitsellou A, Vougiouklakis T, Mitsi V, Tsianos EV. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. World J Gastroenterol 2010;16(31): 3944ï 9.
19. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, Zeman M, Vareka T, Zak A, Sroubkova R, Svestka T, Vitek L, Bruha R. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014.
20. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR.Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009;29:113-9.

21. Caballerēa L, Pera G, Auladell MA, Torau P, Munoz L, Miranda D, Aluma A, Casas JD, Sauchez C, Gill D, Auba J, Tiban A, Canut S, Bernad J, Aizpurua MM. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22(1): 24ï 32
22. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio AL, Boerwinkle E, Cohen CJ & Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008; 40(12): 1461-5.
23. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC,et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004;40:1387ï 1395.
24. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. Gerontology 2009; 55: 607ï 13.
25. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH,Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. J Zhejiang Univ Sci B 2008; 9: 616ï 22
26. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciovica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Hepatology 2008;47:1916ï 1923.
27. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;16:1221-1231.
28. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;124: 1996-2019.
29. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289: 187-193
30. Lu K, Song XL, Han SL, Wang CH, Zhong N, Qi LF. Potential study perspectives on mechanisms and correlations between adiposity and malignancy. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 152:1057-60.
31. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, Canbay A. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. J Hepatol 2012; 56: 952-964

32. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, MussoA, De Paolis P,Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002; 123:134 ï 140
33. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology 2004; 40:820 -826
34. Mirza MS. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ISRN Gastroenterology* 2011;2011:592404.
35. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J,Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083ï 1096.
36. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA1998;280(21):1843-8.
37. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, Yudkin JS, Heine RJ, Nijpels G, Seidell JC. Am J Clin Nutr. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2diabetes: the Hoorn Study. Am J Clin Nutr 2003;77(5):1192-7.
38. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KP. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999; 30:1356ï 1362
39. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2014;20(26):8377-8392.
40. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. Diabet Med 2005; 22(9):1141-5.

41. Doycheva I, Patel N, Peterson M, Loomba R. Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. J Diabetes Complications. 2013;27(3):293-300.
42. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, Bottino AC, Rezende GF, Cardoso CR, Salles GF. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int* 2011; 31: 700-706
43. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 262-265
44. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodellas S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007;30(5):1212ï 18.
45. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. Diabetes 2005;54(12):3541ï 6.
46. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
47. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173ï 94.
48. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. Cardiology Research and Practice 2014;2014:943162.
49. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Bruzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004; 53(8): 2087-94.
50. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman Ji, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Lorla CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute;

American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. Circulation. 2009;120(16):1640ï 5.

51. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. Liver International 2012;32(6): 945ï 950.
52. Wang Y, Li Yy, Nie Yq, Zhou Yj, Cao Cy, Xu L. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease.Experimental and Therapeutic Medicine 2013;6(1):77-84.
53. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC *et al*. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373ï 9.
54. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. Availablefrom:www.idf.org/webdata/docs/IDF Metasyndrome definition.pdf
55. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988ï 1994. Archives of Internal Medicine. 2003;163(4):427ï 436.
56. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350:2362ï 74.
57. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356ï 59.
58. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? World J Gastroenterol. 2013; 19(22):3375-84.
59. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N.,Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37: 917ï 923.

60. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. N Engl J Med 1989; 320:1060ï 68.
61. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. Diabetes 1989; 38:1595ï 601.
62. 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: 158ï 66.
63. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-α- and obesity-induced insulin resistance. Science.1996;271(5249):665ï 668.
64. Kenneth C. Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications. Gastroenterology 2012;142: 711-725.
65. Dodson MV, Mir PS, Hausman GJ, Guan LL, Du M, Jiang Z, Fernyhough ME, Bergen WG. Obesity, metabolic syndrome, and adipocytes. J Lipids. 2011;2011:721-686.
66. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhhibitor-1) in metabolic syndrome. Indian J Endocrinol Metab 2012;16: 116-123
67. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation. 2003; 107(3): 391-7.
68. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, Verrijken A, Gual P, Tran A, Iannelli A, Gugenheim J, Bedossa P, Francque S, Le Marchand-Brustel Y, Clement K, Van Gaal L, Sørensen TI, Jess T. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. J Hepatol. 2011; 55(3): 660-5.
69. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344**:** 1343ï 50.

70. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16079-16094.
71. Adams LA, Angulo P, Lindor KD.Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ. 2005; 172(7): 899-905.
72. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two ñhitsò? Gastroenterology1998; 114: 842-845.
73. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM.2010;103:71ï 83.
74. Perlemuter G, Bigorgne A, Cassard-Doulcier AM, Naveau S. Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007; 3(6): 458-69.
75. StojsavljeviĹ S, GomerļiĹ PalļiĹ M, ViroviĹ JukiĹ L, SmirļiĹ Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014; 20(48): 18070-18091.
76. Sydney A Westphal. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes. European Endocrinology, 2008;4(2):70-3
77. Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Jun;35 (1): 10-20.
78. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. Endocr Rev.2008;29:939ï 60.
79. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A,Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1675-85.
80. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. J Clin Invest. 2008;118:829ï 38.

81. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nat Med 2005; 11: 183-190
82. Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, Nozaki Y, Nemoto Y, Ono M, et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2004;40:781ï 6.
83. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;34:255ï 62
84. Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012;18(8):727-735
85. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesityanddiet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk beta. Science 2001; 293:1673ï 1677
86. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87-91.
87. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology 2004; 40: 46-54
88. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2907-2910
89. Lesmana CR, Hasan I, Budihusodo U, Gani RA, Krisnuhoni E, Akbar N, Lesmana LA. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis* 2009; 10: 201-206.
90. Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, Cheng CL, Wee A, Lim SG. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Hepatol Int 2008; 2: 196-201.
91. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-

alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1667-1672

92. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. Indian J Clin Biochem. 2011;26(2):202-9.
93. Mahmoud AA, Bakir AS, Shabana SS. Serum TGF-ϐ, Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD. Saudi J Gastroenterol. 2012; 18 (5):327-33.
94. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1372-9.
95. Lemoine M, Ratziu V, Kim M, Maachi M, Wendum D, Paye F, et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2009;29:1431ï 8
96. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? World J Gastroenterol. 2013;19(6):802-812.
97. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlateswith hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation oflipotoxicity? Hepatology 2002; 36:403ï 409
98. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001; 120:1183ï 92.
99. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H.From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". World J Gastroenterol. 2013;19(8):1158-65.
100. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1998;27:128ï 33.
101. Chakraborty JB1, Oakley F, Walsh MJ. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis. Int J Hepatol. 2012;2012:648915.
102. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu Y-C, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarker for nonalcoholic

steatohepatitis: A multicenter validation study. Hepatology 2009;50(4):1072-1078.

103. Day CP. From fat to inflammation. Gastroenterology. 2006;130:207ï 10.

104. Gangarapu V, Yđdēz K, Ince AT, Baysal B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. Turk J Gastroenterol. 2014;25(2):133-40.

105. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G,Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009;49(6):1877-87.

106. Duvnjak M, BarsiĆ N, TomasiĆ V, LerotiĆ I. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: clues to pathogenesis and disease progression. World J Gastroenterol. 2009;15(48):6023-7.

107. Li YY. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012;18(45):6546-51.

108. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(41):6969-78.

109. Romeo S, Huang-Doran I, Baroni MG, Kotronen A. Unravelling the pathogenesis of fatty liver disease: patatin-like phospholipase domain-containing 3 protein. Curr Opin Lipidol 21: 247ï 252.

110. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF; GIANT Consortium; MIGen Consortium; NASH CRN,Hirschhorn. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. Hepatology. 2010;52(3):904-12.

111. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the PNPLA3 / adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 51: 1209-17.

112. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2011; 53: 1883-1894.

113. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF, Day CP, Daly AK, Reeves HL, Anstee QM. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2014;61(1):75-81.

114. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. Dig Dis Sci. 2005;50(1):171-80.

115. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. Semin Liver Dis. 2008;28(4):386-95.

116. Khosravi S, Alavian SM, Zare A, Daryani NE, Fereshtehnejad SM, Daryani NE, Keramati MR, Abdollahzade S, Taba Taba Vakili S. Non alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with hystopathologic findings. Hepat Mon. 2011;11(6):452-8.

117. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003;37:1286ï 1292.

118. de Alwis NM, Day CP.Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol. 2008; 48 (1): 104-12.

119. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. J Clin Gastroenterol 2006; 40: 633-635.

120. Tahan V, Canbakan B, Balci H, Dane F, Akin H, Can G, Hatemi I, Olgac V, Sonsuz A, Ozbay G, Yurdakul I, Senturk H. Serum gammaglutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. Hepato-Gastroenterology 2008;, 55 (85): 1433ï 1438.

121. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatol 2013; 58: 1007-1019

122. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123 (5): 1705ï 1725.

123. Lupsor M, Badea R. Imaging diagnosis and quantification of hepatic steatosis: is it an accepted alternative to needle biopsy? Rom J Gastroenterol. 2005 Dec;14(4):419-25.

124. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. Obes Surg 2004;14:635ï 637.

125. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. Liver Transpl 2002; 8:1114-1122.

126. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. Exp Diabetes Res. 2012;2012:145754.

127. Iijima H., Moriyasu F, Tsuchiya K, Suzuki S, Yoshida M, Shimizu M, Sasaki S, Nishiguchi S, Maeyama S. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology Research 2007; 37: 722ï 730**.**

128. Park SH, Kim PN, Kim KW, Kim Lee SW, Yoon SE, Park Sw, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, Yu ES, Cho EY. Macrovesicularhepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. 2006; 239 (1): 105ï 12.

129. Wong GL. Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan). Gastroenterol Rep (Oxf). 2013;1(1):19-26.

130. Friedrich-Rust M1, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology. 2008;134(4):960-74.

131. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Gut. 2007;56(9):1330-1.

132. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495-50.

133. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A i sur. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2005;128:1898-906.

134. Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. World J Gastroenterol. 2014;20(31):10851-63.

135. Pearce SG, Thosani NC, Pan JJ. Noninvasive biomarkers for the diagnosis of steatohepatitis and advanced fibrosis in NAFLD. Biomark Res. 2013;1(1):7.

136. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE: In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2006, 44:27ï 33.

137. Shen J, Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chim AM, YeungDK, Chan FK, Woo J, Yu J, Chu WC, Wong VW: Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. J Hepatol 2012, 56:1363ï 1370.

138. Joka D, Wahl K, Moeller S, Schlue J, Vaske B, Bahr MJ, Manns MP, SchulzeOsthoff K, Bantel H: Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholicsteatohepatitis. Hepatology 2012, 55:455ï 464.

139. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011; 43: 617-649.

140. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: noninvasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease-- the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther 2014; 39(3): 254-69

141. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP: The NAFLD ﬁbrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007, 45:846ï 854.

142. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease.World Journal of Gastroenterology: WJG 2010;16(42):5286-5296.

143. Brunt EM, Tiniakos DG. Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: 1007-1014.

144. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, NeuschwanderTetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467-2474.

145. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectru of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116: 1413-1419.

146. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(42):15539-15548**.**

147. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 2005; 22:330-338**.**

148. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009; 51: 371-379.

149. Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsbichler A, Fickert P, Lackner C, Trauner M, Denk H. The keratin cytoskeleton in liver diseases. J Pathol 2004; 204: 367-376**.**

150. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, UnalpArida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.Hepatology 2005;41: 1313-1321.

151. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, NeuschwanderTetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology 2011; 53: 810-820.

152. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005; 29: 13 ï 121.

153. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;49:608ï 612

154. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 234-238**.**

155. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology. 1999 Mar;29(3):664-9.

156. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol. 2014;20(36):12956-80.

157. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005;42:132-138.

158. Jessica K Dyson, Quentin M Anstee, Stuart McPherson. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Frontline Gastroenterology 2013;0:1ï 8.

159. Ratziu VD, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. Hepatology 2002;35(6):1485-93.

160. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology. 2010 ;51(5):1820-32.

161. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, Loguercio C.Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20(45):16841-16857.

162. Bhat G, Baba CS, Pandey A, Kumari N,Choudhury G. Life style modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2012;4(7):209-17.

163. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A metaanalysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 79-104.

164. Promrat, K., D.E. Kleiner, H.M. Niemeier, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51: 121ï 129.

165. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Fagà E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2003; 37: 909-916.

166. Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1135-1144.

167. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. Exp Diabetes Res. 2012;2012:716404

168. Razavizade M, Jamali R, Arj A, Matini SM, Moraveji A, Taherkhani E. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fatcontent in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. Hepat Mon. 2013 May 21;13(5):e9270.

169. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2013;1(1):57-64.

170. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1659-1668

171. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesb HB i sur. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol 2009;44:853ï 60

172. Belfort R, Harrison SA, Brown K i sur. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006;355:2297ï 307.

173. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008;135(4):1176-84

174. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R.Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(1):66-75.

175. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297: 842-857

176. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology 2004; 126: 1287-1292

177. Nseir W, Mograbi J, Ghali M. Lipid-lowering agents in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: human studies. Dig Dis Sci 2012; 57: 1773-1781

178. Tziomalos K. Lipid-lowering agents in the management of nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2014;6(10):738-44.

179. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia World J Gastroenterol. 2008;14(41):6395-400.

180. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-19.

181. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, Cooper HS, Pasto ME, Goldberg BB. Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. AJR Am J Roentgenol 1986;146:1011-5.

182. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123:745ï 50.

183. Dutta AK. A New PCR-RFLP Method for Diagnosing PNPLA3 rs738409 Polymorphism . WebmedCentral GENETICS 2011;2(11):WMC002401

184. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol. 2015 ;62(1S):S47-S64.

185. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, Seike M, Takei Y, Takehara T, Tokushige K, Nakajima A, Yoneda M, Saibara T, Shiota G,Sakaida I, Nakamuta M, Mizuta T, Tsubouchi H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2015;45(4):363-77.

186. Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. PLoS One. 2012; 7: e38322.

187. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010; 11: 172.

188. Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araujo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Arq. Gastroenterol. 2012; 49: 89ï 96.

189. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Liver Int. 2013;33(9):1398-405.

190. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. J Hum Nutr Diet. 2005;18(5):365-70

191. Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C, Schölmerich J, HellerbrandC.Prevalence of ultrasound-diagnosed non alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. Int J Clin Exp Med. 2010;3(3):202-10.

192. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, Tanaka S, Kanemasa K, Fujimoto K, Anzai

K, Saibara T, Sata M, Nakajima A, Itoh Y, Chayama K, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver diseasein a large retrospective cohort of Japanese patients. J Gastroenterol. 2014;49(11):1477-84.

193. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.

194. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. World J Gastroenterol. 2007;13(10):1579-84.

195. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. Gut. 2004;53:1020ï 3.

196. Cheah WL, Lee PY, Chang CT, Mohamed HJ, Wong SL. Prevalence of ultrasound diagnosed nonalcoholic fatty liver disease among rural indigenous community of Sarawak and its association with biochemical and anthropometric measures. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2013;44(2):309-17.

197. Abangah G, Yousefi A, Asadollahi R, Veisani Y, Rahimifar P, Alizadeh S. Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(1):e12669.

198. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia NC, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asym-tomatics subjects. Rev Gastroenterol Mex. 2006; 71(4):453-459.

199. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol. 2012;47:586ï 95.

200. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008;57:1441ï 7.

201. Lee S, Jin Kim Y, Yong Jeon T, Hoi Kim H, Woo Oh S, Park Y, Soo Kim S. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non alcoholic fatty liver disease cross sectional case control study. Scand J Gastroenterol. 2006;41 (5) 566-72.

202. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Jukic LV, Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2007,13:4539ï 50.

203. Salgado AL, Carvalho Ld, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. Arq Gastroenterol. 2010; 47(2):165-9.

204. Önnerhag K., Nilsson P, Lindgren S.Insulin resistance with impaired fasting glucose increases the risk of NAFLD. Open Journal of Gastroenterology. 2013; 3: 170-176.

205. Uslusoy HS, Nak SG, Gulten M, Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. World J Gastroenterol 2009;15:1863-8.

206. Hu X, Huang Y, Bao Z, Wang Y, Shi D, Liu F, Gao Z, Yu X. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. BMC Gastroenterol. 2012;12:123

207. Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Koizumi M, Furukawa S, Ueda T, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study. J Gastroenterol. 2012 ;47(6):696-703.

208. Pinidiyapathirage MJ, Dassanayake AS, Rajindrajith S, Kalubowila U, Kato N, Wickremasinghe AR, de Silva HJ. Non-alcoholic fatty liver disease in a rural, physically active, low income population in Sri Lanka. BMC Res Notes. 2011;4:513.

209. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalizedpatients. J Gastrointestin Liver Dis. 2008;17(3):255-60.

210. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92 (9): 3490-3497

211. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med. 2005;143(10):722-8.

212. Scott Rector R, Thyfault JP, Wei Y, A Ibdah J.Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. World J Gastroenterol 2008; 14: 185-192.

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

214. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, Foess-Wood L, Sherbondy MA, Conjeevaram HS. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, andlower fat diet in patients with NAFLD. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2247-53

215. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E., Clark J. M. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. Hepatology. 2011; 54: 1082ï 1090.

216. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, Hisatomi A, Ozaki I, Yamamoto K, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Kuroki S, Ono N. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol. 2006;41(5):462-9.

217. Ghamar-Chehreh ME, Khedmat H, Amini M, Taheri S. Predictive factors for ultrasonographic grading of nonalcoholic Fatty liver disease. Hepat Mon. 2012; 12(11):e6860.

218. Razavizade M, Jamali R, Arj A, Talari H. Serum parameters predict the severity of ultrasonographic findings in non-alcoholic fatty liver disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11(5):513-20.

219. Shen HC, Zhao ZH, Hu YC, Chen YF, Tung TH. Relationship between obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly agricultural and fishing population of Taiwan. Clin Interv Aging. 2014; 9:501-8.

220. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:652ï 658.

221. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis using paired biopsies: implicationsfor prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.

222. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2013;145:e784

223. Sobhonslidsuk A, Jongjirasiri S, Thakkinstian A, Wisedopas N, Bunnag P, Puavilai G. Visceral fat and insulin resistance as predictors of non-alcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2007;13(26):3614-8.

224. Wasfy EA, Elwan NM, Bayomi SL, El- Sheikh TF, El-yamani SA , Talha BE. Study of Risk Factors Involved in the Progression of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Egyptian Patients Journal of American Science, 2010;6(12). 588-596

225. Bookman ID, Pham J, Guindi M, Heathcote EJ. Distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from fatty liver: serum-free fatty acids, insulin resistance, and serumlipoproteins. Liver Int. 2006 Jun;26(5):566-71.

226. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, Tribus L, Negreanu L, Carstoiu C, Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis, World J Gastroenterol, 2010, 16(38):4784ï 4791.

227. Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, Akgoz S, Keskin M, Kiyici M, Aker S, Yilmaztepe A, Gurel S, Gulten M, Nak SG. Soluble forms of extracellular

cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholicsteatohepatitis. World J Gastroenterol. 2007;13(6):837-44.

228. Cao W, Zhao C, Shen C, Wang Y. Cytokeratin 18, alanine aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis. PLoS One. 2013;8(12):e82092.

229. Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, Vitek L, Sroubkova R, Lenicek M, Smid V, Haluzik M, Bruha R. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study. PLoS One. 2014;9(10):e111551.

230. Shen J, Chan HL, Wong GL, Chan AW, Choi PC, Chan HY, Chim AM, Yeung DK, Yu J, Chu WC, Wong VW. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease using serum total cell death and apoptosis markers. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(11-12):1057-66.

231. Chen J, Zhu Y, Zheng Q, Jiang J. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. Hepatol Res. 2014;44(8):854-62.

232. Yang ZH, Yang SX, Qin CZ, Chen YX. Clinical values of elevated serum cytokeratin-18 levels in hepatitis: a meta-analysis. Hepat Mon. 2015 ;15(5):e25328.

233. Diab DL, Yerian L, Schauer P, Kashyap SR, Lopez R, Hazen SL, et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1249ï 54.

234. Wagenknecht LE, Palmer ND, Bowden DW, Rotter JI, Norris JM, Ziegler J, Chen YD, Haffner S, Scherzinger A, Langefeld CD. Association of PNPLA3 with non-alcoholic fatty liver disease in a minority cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study. Liver Int 2011; 31: 412-416

235. He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, Cohen JC, Hobbs HH. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. J Biol Chem 2010; 285: 6706-6715

236. Kumari M, Schoiswohl G, Chitraju C, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic Acid acyltransferase. Cell Metab 2012; 15: 691-702.

237. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, Mancina RM, Levin M, Ståhlman M, Taskinen MR, Orho-Melander M, Perman J, Pujia A, Andersson L, Maglio C, Montalcini T, Wiklund O, Borén J, Romeo S. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. J Hepatol 2012; 57: 1276-1282

238. Chen LZ, Xin YN, Geng N, Jiang M, Zhang DD, Xuan SY. PNPLA3 I148M variant in nonalcoholic fatty liver disease: Demographic and ethnic characteristics and the role of the variant in nonalcoholic fatty liver fibrosis. World J Gastroenterol 2015; 21(3): 794-802

239. Valenti L, Alisi A, Nobili V. I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: A new paradigm in hepatology. Hepatology 2012; 56: 1883-9.

240. Romeo S, Huang-Doran I, Baroni MG, Kotronen A. Unravelling the pathogenesis of fatty liver disease: patatin-like phospholipase domain-containing 3 protein. Curr Opin Lipidol 2010;21(3):247ð 52.

241. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. HEPATOLOGY 2010;52:894-903.

242. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. Diabetologia 2009;52(6):1056ð 60.

243. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS, Pirola CJ. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. J Lipid Res. 2009;50(10):2111-6.

244. Petit JM, Guiu B, Masson D, et al. PNPLA3 polymorphism influences liver fibrosis in unselected patients with type 2 diabetes. Liver Int 2011;31(9):1332ð 6.

245. Romeo S, Sentinelli F, Dash S, et al. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent. Int J Obes(Lond) 2010;34(1):190ð 4.

246. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del MB, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. HEPATOLOGY 2010;52:1274-1280.

СКРАЋЕНИЦЕ

AASLD	[illegible] *American Association for The Study of Liver Diseases)*
ALP	[illegible]
ALT	[illegible]
apo B	[illegible]
AST	[illegible]
ATP	[illegible]
Bax	[illegible]
BMI	[illegible] *body mass index*)
bp	[illegible]
CK-18	[illegible] 18
CoA	Koenzim A
CRN	Clinical Research Network
CRP	C [illegible]
CT	[illegible]
DBIL	[illegible]
DKP	[illegible]
DM tip 2	[illegible] 2
FIB	[illegible]
GGT	[illegible]
HCC	[illegible]
HDL	[illegible] *High Density Lipoprotein)*
HNE	[illegible]
HOL	[illegible]
HOMA-IR	[illegible] *Homeostasis Model Insulin Resistance Assessment Index)*
hs-CRP	[illegible] C [illegible] (engl. *High sensitive-C reactive protein)*
Hus	[illegible]
IDF	[illegible] (engl. *International Diabetes Federation*)
IKK-β	[illegible] *kappa B*
IL	[illegible]
INR	[illegible]
IP	[illegible] (engl. *confindence interval)*
IR	[illegible]
KVB	[illegible]

LDL	Low *Density Lipoprotein*)
MDA	
MR	
MRS	
MS	
MTP	
NAFL	*Non-alcoholic Fatty Liver*)
NAFLD	*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*)
NAS	NAFLD *activity score*
NASH	*Non-alcoholic Steatohepatitis)*
NCEP-ATP III	*The National Cholesterol Educational Programm Adult Treatment Panel III*
NF-kB	*kappa B*
NHANES	*National Helth and Nutrition Examination Survey*
OR	Odds Ratio)
OS	
PCR	*Polymerase chain reaction*)
PNPLA3	*Patatin like phospholipase domain conteining-3*
PPAR ɔ	*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*)
SAD	
SKP	
SNP	*single nucleotide polymorphism*)
SREBP-1c	*Sterol regulatory element binding protein-1c*)
TE	
TG	
TGF ß	
TNF-Ŭ	
TR	
TT	
TV	
UBIL	
UZ	
VLDL	*Very Low Density Lipoprotein)*
vs.	*versus*)
SZO	

Биографија аутора

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Клиничко-биохемијске карактеристике неалкохолне масне болести јетре као манифестације метаболичког синдрома

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивала на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредила ауторска права, нити злоупотребила интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Гордана (Д) Петровић

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

Клиничко-биохемијске карактеристике неалкохолне масне болести јетре као манифестације метаболичког синдрома

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу,** истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Гордана (Д) Петровић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Клиничко-биохемијске карактеристике неалкохолне масне болести јетре као манифестације метаболичког синдрома

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. **Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)**

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:

Др Гордана (Д) Петровић