



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA**

**ZNAČAJ ADIPONEKTINA U PROCENI KARDIOMETABOLIČKOG PROFILA I
RIZIKA ZA RAZVOJ TIPO 2 ŠEĆERNE BOLESTI KOD GOJAZNIH OSOBA**

-doktorska disertacija-

Mentor: Prof. dr Edita Stokić

Kandidat: Asist. dr Đorđe S. Popović

Novi Sad, 2016.

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Đorđe Popović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Edita Stokić, redovni profesor
Naslov rada: NR	Značaj adiponektina u proceni kardiometaboličkog profila i rizika za razvoj tipa 2 šećerne bolesti kod gojaznih osoba
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	poglavlja:6 / stranica:291 / slika:12 / grafikona:19 / tabela:110 / referenci:948 / priloga:0
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina-endokrinologija i bolesti metabolizma
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	adipokini; adiponektin; ateroskleroza; gojaznost; kardiovaskularne bolesti; adipozno tkivo; metabolički sindrom x; tip 2 šećerne bolesti
UDK	577.122[616.12-008+616.379-008.64]
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Gojaznost se najčešće definiše kao uvećanje udela masne mase u ukupnoj telesnoj masi. Danas gojaznost poprima pandemijske razmere i karakter globalnog zdravstveno-socijalnog problema jer predstavlja faktor rizika za razvoj masovnih nezaraznih bolesti, pre svega tipa 2 šećerne bolesti (T2DM) i kardiovaskularnih bolesti. Adipokini su molekule koje luči masno tkivo i koji imaju značajnu ulogu u regulaciji mnogobrojnih procesa u ljudskom organizmu. Adiponektin (ADN) je adipokin sa antidiabetogenim, antiinflamatornim i antiaterogenim dejstvom. Tokom razvoja, pre svega, centralnog tipa gojaznosti dolazi do poremećaja u sekretornom profilu masnog tkiva, nastaje pad serumske koncentracije ADN i dolazi do razvoja mnogobrojnih kardiometaboličkih poremećaja. Cilj rada je ispitivanje značaja određivanja serumskog ADN u proceni kardiometaboličkog profila i utvrđivanje povezanosti njegovog nivoa sa procenjenim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM kod gojaznih osoba. Studija preseka sprovedena na Klinici za

	<p>endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine je obuhvatila 65 ispitanika sa hiperalimentacionim tipom gojaznosti. Kod ispitanika je procenjen desetogodišnji rizik za razvoj T2DM i sprovedena su odgovarajuća antropometrijska, laboratorijska i morfološka ispitivanja. Ispitanici sa sniženim serumskim ADN su imali nepovoljniji kardiometabolički profil u odnosu na ispitanike sa normalnom vrednošću serumskog ADN dok nije bilo razlike u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM između navedenih grupa. Takođe, ispitanici sa metaboličkim sindromom (MS) i ispitanici sa nealkoholnom masnom bolešću jetre (NAFLD) su imali niži serumski ADN u odnosu na osobe bez MS i osobe bez NAFLD. Kod gojaznih osoba postoji značajna povezanost serumskog ADN sa većim brojem pokazatelja kardometaboličkog profila ali ne i sa procenjenim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	5.3.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PH. D. thesis
Author: AU	Đorđe Popović
Mentor: MN	Prof. dr Edita Stokić
Title: TI	The significance of adiponectin in the assessment of cardiometabolic profile and of risk of type 2 diabetes development in obese persons
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author`s reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters: 6 / Pages: 291 / Pictures: 12 / Graphics: 19 / Tables: 110 / References: 984 / Supplementray data: 0
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal Medicine-Endocrinology and Metabolic Disorders
Subject, Key words SKW	Adipokines; Adiponectin; Atherosclerosis; Obesity; Cardiovascular Diseases; Adipose Tissue; Metabolic Syndrome X; Diabetes Mellitus, Type 2
UC	577.122[616.12-008+616.379-008.64]
Holding data: HD	Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	Obesity is often defined as the significant increase in proportion of fat mass in total body mass. Nowadays, obesity exhibits pandemic proportions and acquires character of the global health and social problem, as it represents the risk factor for the development of non-communicable diseases, especially type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases. Adipokines are molecules secreted by adipose tissue which play an important role in the regulation of various processes in the human organism. Adiponectin (ADN) is an adipokine with anti-diabetic, anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. During development of, above all, central obesity, disorders in the secretory profile of adipose tissue are arising, decline in serum concentrations of ADN advents, which leads to occurrence of numerous cardiometabolic disorders. The aim of study is to examine the significance of determining serum ADN in assessing the cardiometabolic profile, and determining its association with the estimated ten-year risk of developing T2DM in obese persons. Cross-sectional study conducted at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Vojvodina, included 65 persons with hyperalimentation type of obesity. Ten-year risk

	of developing T2DM was assessed and appropriate anthropometric, laboratory and morphological evaluations were performed. Persons with lower serum ADN had worse cardiometabolic profile compared to those with normal serum ADN value, while there was no difference in the level of ten-year risk of developing T2DM between two groups. Also, subjects with metabolic syndrome (MS) and subjects with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) had lower serum ADN compared to persons without MS and to those without NAFLD. There is a significant association of serum ADN with a larger number of cardiometabolic profile indicators but not with the estimated ten-year risk of developing T2DM.
Accepted on Senate on: AS	March 5, 2015
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	

Veliku zahvalnost dugujem mentoru, prof. dr Editi Stokić, na ogromnoj pomoći, podršci, strpljenju i razumevanju.

Zahvaljujem se čitavom kolektivu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine, na kolegijalnosti, stručnoj, ali pre svega, prijateljskoj podršci, dok posebnu zahvalnost dugujem medicinskim sestrama Driti Škrbić i Zorici Farago, jer bez njihovog angažovanja ovaj doktorat, verovatno, danas ne bi ni postojao.

Hvala mojoj baki Slavici, koja je uz mene od kada znam za sebe, na svoj pruženoj ljubavi i pažnji, mom bratu Lazaru na svemu što sam rastući i odrastajući uz njega naučio, "mojim klincima" Tanji i Stevi na svim osmesima koje su u mnogim, ne baš lakim trenucima, samo oni mogli da izmame...

Najveću zahvalnost dugujem mojim roditeljima, ocu Stevanu, koji me je naučio svemu što znam, i majci Ljubici, bez čije ljubavi, podrške i požrtvovanja ne bih postigao ono što sam uspeo da postignem do današnjeg dana i ne bih bio ono što danas jesam...

Rad posvećujem mom dedi Lazaru, koji više nije sa nama...

SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
1.1. Definicija i tipovi gojaznosti.....	1
1.1.1. Antropometrijski parametri gojaznosti.....	2
1.1.2. Antropometrijsko određivanje tipa gojaznosti.....	3
1.2. Masno tkivo i gojaznost.....	4
1.2.1. Poreklo i diferencijacija adipocita.....	4
1.2.1.1. Mezenhimalna matična ćelija.....	4
1.2.1.1.1. Dijabetesna mobilopatija.....	6
1.2.1.2. Diferencijacija adipocita.....	6
1.2.1.3. Transdiferencijacija adipocita.....	8
1.2.1.4. Poremećaji diferencijacije adipocita u gojaznosti.....	8
1.2.2. Struktura masnog tkiva i gojaznost.....	9
1.2.3. Distribucija masnog tkiva i gojaznost.....	10
1.2.4. Ektopično masno tkivo i gojaznost.....	12
1.2.4.1. Pankreasno masno tkivo	12
1.2.4.2. Masno tkivo u skeletnim mišićima.....	12
1.2.4.3. Nealkoholna masna bolest jetre	14
1.2.4.4. Kardiovaskularno masno tkivo.....	15
1.2.4.5. Koštano masno tkivo.....	16
1.2.4.6. Bubrežno masno tkivo.....	17
1.3. Funkcije adipocita i gojaznost.....	18
1.3.1. Termogeneza i gojaznost.....	19
1.3.2. Metabolizam lipida i gojaznost.....	20

1.3.3. Inflamacija i gojaznost.....	22
1.3.3.1. Promene krvne slike u gojaznosti.....	25
1.3.4. Adipokini i gojaznost.....	26
1.3.5. Adiponektin i gojaznost.....	28
1.3.5.1. Sinteza i metabolizam adiponektina.....	28
1.3.5.2. Struktura adiponektina.....	29
1.3.5.3. Receptori adiponektina.....	29
1.3.5.4. Adiponektin i metabolizam lipida.....	30
1.3.5.5. Adiponektin i insulinska rezistencija.....	31
1.3.5.6. Adiponektin i inflamacija.....	32
1.3.5.7. Adiponektin i kardiovaskularni poremećaji.....	33
1.3.5.8. Ostale uloge adiponektina.....	34
1.4. Šećerna bolest.....	36
1.4.1. Tip 1 i specifični oblici šećerne bolesti.....	37
1.4.2. Tip 2 šećerne bolesti.....	39
1.4.2.1. Patogeneza tipa 2 šećerne bolesti.....	40
1.4.2.2. Adiponektin i tip 2 šećerne bolesti.....	46
1.4.2.3. Adiponektin i predijabetes.....	47
1.5. Kardiometabolički profil i gojaznost.....	48
1.5.1. Metabolički sindrom.....	48
1.5.2. Ateroskleroza.....	49
1.5.3. Koronarna bolest.....	51
1.5.4. Srčana slabost.....	51
1.5.5. Cerebrovaskularni inzult.....	52
1.5.6. Periferna arterijska okluzivna bolest.....	53

1.5.7. Sleep apnea.....	53
1.5.8. Mikroangiopatija.....	54
1.5.9. Endotelna disfunkcija.....	54
1.5.10. Gojaznost i kardiometabolički rizik.....	55
1.5.11. Adiponektin i kardiometabolički profil.....	56
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	57
3. MATERIJAL I METODE.....	58
3.1. Konstrukcija uzorka.....	58
3.2. Metode rada.....	58
3.3. Obrada i prikaz podataka.....	63
4. REZULTATI.....	64
4.1. Karakteristike ispitivane grupe.....	64
4.2. Korelacija nivoa adiponektina i ispitivanih parametara.....	73
4.3. Rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa i ispitivani parametri.....	80
4.4. Disglikemija i ispitivani parametri.....	89
4.5. Metabolički sindrom i ispitivani parametri	96
4.6. Nealkoholna masna bolest jetre i ispitivani parametri.....	104
4.7. Nivo LDL-holesterola i ispitivani parametri.....	112
4.8. Supklinička ateroskleroza i ispitivani parametri.....	119
4.9. Mikroalbuminurija i ispitivani parametri.....	127
4.10. Retinopatija i ispitivani parametri.....	134
4.11. Adiponektin i ispitivani parametri.....	141
4.12. Prediktivne sposobnosti adiponektina.....	148
5. DISKUSIJA.....	157
5.1. Korelacija adiponektina i ispitivanih parametara.....	157

5.2. Nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa.....	161
5.3. Metabolizam glukoze.....	165
5.4. Metabolički sindrom.....	168
5.5. Nealkoholna masna bolest jetre.....	172
5.6. LDL-holsterol.....	175
5.7. Debljina intime medije karotidnih arterija.....	179
5.8. Mikroalbuminurija.....	184
5.9. Retinopatija.....	188
5.10. Serumski adiponektin.....	192
5.11. Prediktivni značaj adiponektina.....	199
5.12. Nedostaci i prednosti studije.....	199
5.13. Zaključci.....	201
6. LITERATURA.....	204

1. Uvod

Gojaznost i prekomerna telesna uhranjenost su među vodećim medicinskim problemima i poprimaju pandemijske razmere kako u razvijenim zemljama tako i zemljama u razvoju. Poslednje tri decenije broj prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba u svetu je porastao sa oko 850 miliona na preko 2 milijarde (1). U zemljama Evropske unije 10-30% odraslog stanovništva je gojazno, a 30-70% prekomerno uhranjeno (1). Slična je učestalost prekomerne telesne mase odraslog stanovništva u zemljama Balkana (2), Srbiji (3) i posebno u Vojvodini (4). Posebno značajan problem je velika i progresivna učestalost gojaznosti kod dece i omladine, posebno u zemljama u razvoju (1).

Gojaznost je uzrok povećanog morbiditeta i mortaliteta, smanjene radne sposobnosti i kvaliteta života stanovništva. Ona je značajno povezana sa većom učestalošću dislipidemije, povišenog krvnog pritiska, insulinske rezistencije (IR) i visokim rizikom za razvoj metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti (KVB) (5). Gojaznost povećava rizik od razvoja malignih bolesti (6), bolesti jetre, disajnih organa, lokomotornog aparata i drugih poremećaja (7). Poseban značaj ima povezanost gojaznosti i povećane učestalosti KVB, danas vodećeg uzroka smrtnosti stanovništva.

Masno tkivo je značajan činilac energetskog metabolizma i pozitivan energetski bilans je dominantni uzrok gojaznosti. Gojaznost menja strukturu masnog tkiva i njegove fiziološke uloge u energetskom metabolizmu i deponovanju energije, termogenezi, metaboličkoj zaštiti tkiva i organa, endokrinoj aktivnosti, regulaciji inflamacije, imunološkog odgovora, osteogeneze i hematopoeze. Značajnu ulogu u razvoju komplikacija i metaboličkih poremećaja ima i adiponektin (ADN) (8).

1.1. Definicija i tipovi gojaznosti

Gojaznost je posledica prekomernog nagomilavanja masnog tkiva. Masno tkivo normalno uhranjenih osoba čini 9-18% ukupne telesne mase kod muškaraca i 14-18% kod žena, dok kod gojaznih osoba udeo masnog tkiva može biti i 4-5 puta veći (9). Međutim, trenurno ne postoji metoda kojom se može izmeriti apsolutna količina masnog

tkiva niti je definisana granična količina masti koja odvaja gojazne od normalno uhranjenih osoba. Indirektno merenje relativne količine masnog tkiva može se postići antropometrijskim, vizualizacionim (ultrasonografijom, kompjuterizovanom tomografijom i pozitronskom emisionom tomografijom) i drugim (*DEXA-dual energy X-ray absorptiometry, BIA-bioelectrical impedance*) metodama. Metodama vizualizacije dobro se razlikuju potkožni i visceralni depoi masti (9) a pozitronskom emisionom tomografijom može se odrediti i metabolička aktivnost tkiva, što je značajno za detektovanje depoa mrkih i bež adipocita (10).

Određivanje stepena uhranjenosti i definisanje gojaznosti se u svakodnevnoj praksi zasnivaju na jednostavnim antropološkim merenjima.

1.1.1. Antropometrijski parametri gojaznosti

Antropometrijski standard za definisanje gojaznosti i stepena gojaznosti je *body mass index* (BMI), surogat procenta masnog tkiva u ukupnoj telesnoj masi čoveka. BMI se zasniva na pretpostavci da gojaznost postoji kada osoba ima telesnu masu veću od idealne telesne mase koja odgovara njegovoj telesnoj visini i računa se kao količnik telesne mase u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima.

Vrednosti BMI $18,5 \text{ kg/m}^2$ - $24,9 \text{ kg/m}^2$ odgovaraju normalnoj uhranjenosti, vrednosti manje od $18,5 \text{ kg/m}^2$ ukazuju na pothranjenost dok se osobe sa BMI 25 kg/m^2 - $29,9 \text{ kg/m}^2$ smatraju prekomerno uhranjenim (predgojaznost, *overweight*). Gojaznost je definisana vrednostima $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ i deli se na gojaznost I stepena ($30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) gojaznost II stepena ($35 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$) i gojaznost III stepena ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) (ekstremna gojaznost).

BMI je konstruisan 1832. godine (belgijski matematičar Quetelet) i više od jednog veka je standard u dijagnostici gojaznosti iako slabo korelira sa sadržajem visceralne masti (11, 12) i insuficijentan je u dijagnostici sarkopenične gojaznosti (13). Vrednost BMI zavisi od odnosa koštane, mišićne i masne mase čoveka i granična vrednost za gojaznost treba da je niža kod ljudi niže telesne visine (14, 15) a veća kod ljudi razvijene skeletno-muskularne građe (16).

1.1.2. Antropometrijsko određivanje tipa gojaznosti

Pored podele gojaznosti prema vrednostima BMI, postoje podele gojaznosti prema distribuciji masnog tkiva i prisustvu kardiometaboličkih poremećaja (17). Prema distribuciji masnog tkiva gojaznost se deli na androidni („tip jabuke“) i ginoidni („tip kruške“). Androidni tip gojaznosti je posledica nagomilavanja visceralne i supkutane masti u trbušnoj duplji a ginoidni tip nagomilavanja masnog tkiva u glutealnoj i femoralnoj regiji (18).

Metodama DEXA i BIA relativno precizno se određuje količina masti, a metodama vizualizacije se može razlikovati potkožno i visceralno masno tkivo (9, 19).

U svakodnevnoj praksi koriste se jednostavne antropometrijske metode zasnovana na indirektnom merenju abdominalne masti (obim struka, sagitalni abdominalni dijametar) i njihovim kombinovanjem sa telesnom visinom ili veličinom femoralne ili glutealne masti. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je preporučila merenje obima struka kao najjednostavniju metodu (20) koja dobro korelira sa količinom abdominalnog masnog tkiva i kardiometaboličkim rizikom (21). Prema nekim autorima, odnosi obim struka/obim butina i obim struka/obim kukova bolje koreliraju sa rizikom za razvoj metaboličkih komplikacija gojaznosti (22, 23). Slični su iskustva drugih autora sa sagitalnim abdominalnim dijametrom (SAD) i količnicima SAD/telesna visina i SAD/srednji obim butina (9, 24, 25).

Osnovni nedostaci određivanja obima struka je što se merenjem obuhvata masno i mišićno tkivo trbuha i što rezultati zavise i od mesta merenja (26).

Kombinacijom BMI i broja metaboličkih poremećaja mogu se izdvojiti četiri fenotipske grupe: gojazne osobe mogu biti metabolički zdrave i metabolički bolesne, a normalno uhranjene osobe mogu biti metabolički gojazne i metabolički zdrave (29). Prema NHANES studiji (27) među gojaznim osobama 29,2% muškaraca i 35,4% žena ima normalan metabolički profil, dok među normalno uhranjenim osobama 30,1% muškaraca i 21,1% žena ima kardiometaboličke poremećaje. Kasnije studije su pokazale da osobe sa metaboličkim poremećajima, bilo gojazne ili normalno uhranjene, imaju povećanu masu visceralnog masnog tkiva (28, 29) dok gojazne metabolički zdrave osobe imaju normalan obim struka (28, 29). Prognostičku vrednost ovakve podele gojaznosti u

odnosu na kardiometabolički rizik i rizik smrti dokazala je Framingham studija (30) i jedna značajnija meta-analiza (31).

1.2. **Masno tkivo i gojaznost**

Masno tkivo je regulator energetskog metabolizma, inflamacije, imunološkog odgovora, hematopoeze i osteogeneze a značajan je i endokrini organ koji sintetiše adipokine, lipokine, inflamatorne i druge citokine. Masno tkivo se, prema dominantnoj vrsti adipocita deli na belo (*white adipose tissue*, WAT) i mrko (*brown adipose tissue*, BAT) a WAT se, prema lokalizaciji deli na supkutanu mast (SAT) i visceralnu mast (VAT) raspoređenu oko visceralnih organa. Funkcija masnog tkiva zavisi od vrste adipocita, njihove mikrookoline, distribucije masnog tkiva u organizmu, uticaja centralnog nervnog sistema (CNS), metaboličkih potreba i drugih sistemskih činilaca.

1.2.1 **Poreklo i diferencijacija adipocita**

Masno tkivo se sastoji od tri funkcionala dela, strome, adipocitnih prekursora i zrelih adipocita. Adipociti su mezenhimalnog porekla i diferencijacijom prekursora nastaju beli, mrki i bež adipociti. Pored diferencijacije iz prekursora mrki adipociti mogu nastati i transdiferencijacijom belih adipocita (*browning proces*) (32).

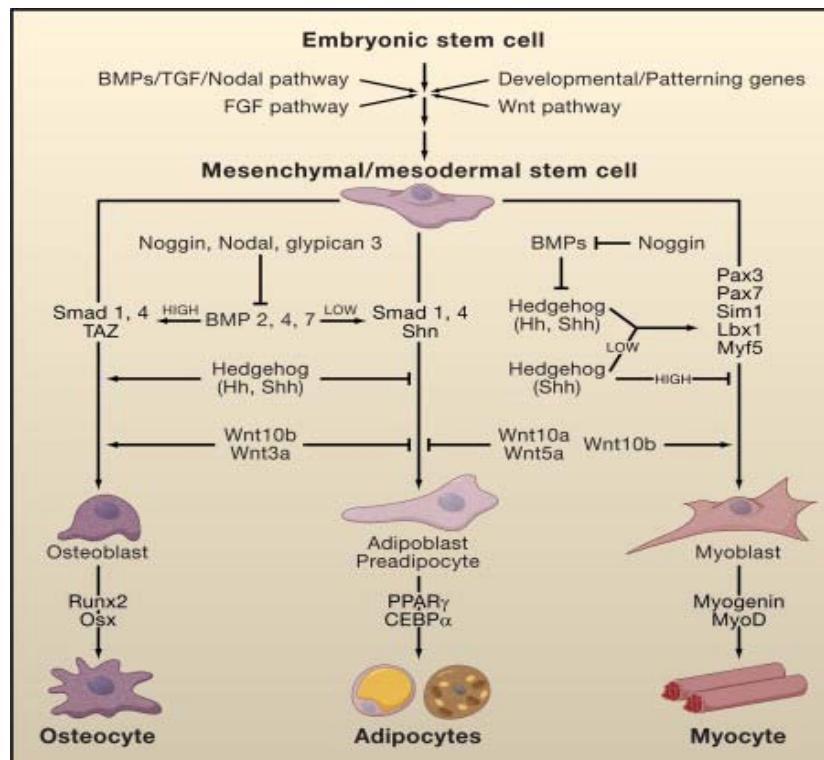
1.2.1.1. **Mezenhimalna matična ćelija**

Adipociti vode poreklo od pluripotentnih mezenhimalnih matičnih ćelija (*mesenchymal stem cell*, MSC) smeštenih u perivaskularnoj frakciji strome masnog tkiva zbog čega se često nazivaju i adipoznim matičnim/stromalnim ćelija (*adipose stromal/stem cell*, ASC). Izvor MSC su totipotentne matične ćelije blastule iz kojih nastaje ektoderm, endoderm i mezoderm. Mezodermalnog porekla su, pored MSC, hematopoezno tkivo, bubrezi i gonade. Pored adipocita, poreklo od MSC vode osteociti, hondroblasti, tendoblasti, *neuron-like* ćelije, poprečnoprugasti mišići i ćelije hematopoezne mikrookoline (33). Diferencijacija (opredeljivanje) MSC je regulisana

ekstracelularnim matriksom i čelijama mikrookoline, multiplim putevima prenosa signala (34), *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), glukokortikoidima i adipokinima (slika 1) (35, 36, 37, 38).

Slika 1. Regulacija opredeljivanja mezenhimalne matične ćelije (adaptirano iz:

Gesta S et al. Cell 2007; 131:242-256)



Godišnja obnova apoptotičnih adipocita kod odraslih osoba iznosi oko 10% i konstantna je, bez obzira na masu masnog tkiva (39, 40). Zbog ograničenog stvaranja novih adipocita (hiperplazija) u višku energije dolazi do hipertrofije postojećih adipocita (41) i stvaranja ektopičnog masnog tkiva (42).

Mezenhimalne matične ćelije su prisutne u svim tkivima i imaju antiinflamatorne i imunomodulatorne efekte (43, 44) i u dinamičnoj su ravnoteži sa MSC u perifernoj krvi. Zahvaljujući polipotentnosti i prilagođavanju lokalnoj mikrookolini MSC ubrzavaju obnovu oštećenih tkiva i koriste se u regenerativnoj medicini (45, 46). Kako ne ekspresiraju molekule MHC klase II i kostimulatorne molekule, MSC su

imunoprivilegovane i idealne za imunomodulaciju posle alogene transplantacije tkiva i organa (47).

1.2.1.1.1. Dijabetesna mobilopatija

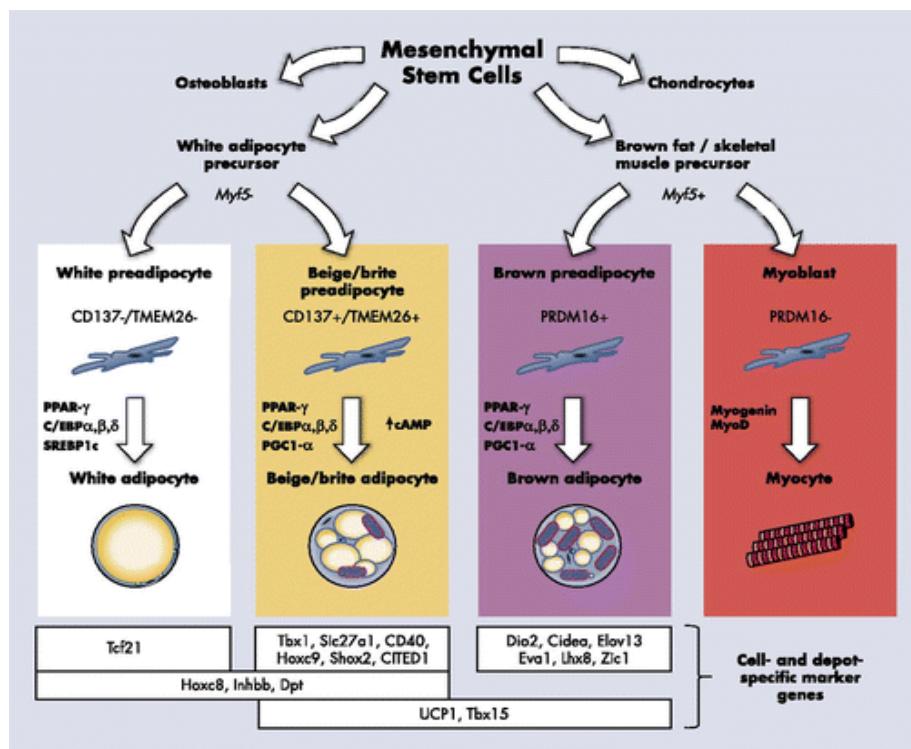
Poremećaji funkcije MSC i adipogeneze u gojaznosti su višestruke i kompleksne uz učešće adipokina, hemokina i drugih činilaca. Dijabetesna mobilopatija je smanjena sposobnost, faktorima rasta stimulisanih hematopoeznih i drugih matičnih ćelija, da prelaze iz kosne srži i drugih tkiva u krv. Mobilopatija je posledica čvrste veze MSC sa mikrookolinom zasnovane na kompleksu *stromal derived factor-1* (SDF-1), hemokina CXCL12 i njegovog receptora CXCR4 (48). Zbog čvrste veze MSC sa matriksom njihov broj u cirkulaciji je manji a time je smanjena i mogućnost obnove oštećenih tkiva. Postoje dokazi da patološki mali broj cirkulišućih MSC doprinosi razvoju kardiovaskularnih poremećaja u dijabetesu (49). Poremećaj je nazvan „dijabetesnom“ mobilopatijom mada se javlja i kod gojaznih osoba sa predijabetesom (49). Dijabetesna mobilopatija je kod gojaznih osoba potencirana niskim nivoom ADN (50) i povećanim brojem makrofaga u masnom tkivu (51). Dijabetesna mobilopatija može izazvati i poremećaje u krvotoku slici (49).

1.2.1.2. Diferencijacija adipocita

Adipogeneza započinje opredeljivanjem MSC u pravcu preadipocita koji zatim proliferišu („klonska ekspanzija“) i diferenciraju se u zrele masne ćelije (slika 2). Ekspresija miogenog faktora 5 (Myf5) je prvi događaj koji opredeljuje adipocitne prekursore. Prekursori koji ne ekspresuju Myf5 antigen su zajednički za lozu belih i bež adipocita, a My5-pozitivni prekursori zajednički za mrke adipocite i skeletne mišiće (52). Proces adipogeneze započinje aktivacijom *CCAAT/enhancer-binding protein β* (C/EBPβ) gena koja inicira ekspresiju *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPARγ) i C/EBPα vezivanjem za njihove promotore (53, 54) a kompleks PPARγ/C/EBPα pokreće kaskadnu aktivaciju velikog broja gena koji profilišu fenotip adipocita. Indukcijom ekspresije *steroid response element-binding protein 1c* (SREBP1c)

u CD137-negativnim prekursorima aktivira se kaskada gena što rezultuje stvaranjem belih adipocita (55, 56). PPAR γ u CD137-pozitivnim prekursorima prvo indukuje ekspresiju svog koaktivatora 1 α (PGC1 α) a zatim ekspresiju *uncoupling protein 1* (UCP-1) (57, 58). UCP-1 je glavni regulator funkcije mitohondrija, potrošnje energije i termogeneze (54, 59). Rezultat na ovom putu je stvaranje bež adipocita (*beige*) koji su, po morfologiji i funkciji, između belih i mrkih masnih ćelija (*brown/white, brite*). Aktivirani PPAR γ u Myf5-pozitivnim prekursorima aktivira *PRDI-BF-1-RIZ1 homologous domain containing protein-16* (PRDM16) (60) što indukuje ekspresiju UCP-1 proteina. Ovim putem nastaju „klasični“ mrki adipociti. Zbog zajedničkog porekla mrki adipociti su genotipski vrlo slični skeletnim mišićima, sličniji nego belim adipocitima (61).

Slika 2. Diferencijacija adipocita (adaptirano iz: Lee P, et al. Endocrine Rev 2013; 34:413-438)



1.2.1.3. Transdiferencijacija adipocita

Mrki i bež adipociti mogu nastati diferencijacijom Myf5-pozitivnih prekursora, („klasični“ mrki adipociti), diferencijacijom iz Myf5-negativnih prekursora belih adipocita i transdiferencijacijom belih adipocita (62). Transdiferencijacija na relaciji beli-bež adipociti je dvosmerni proces (63) zavisan od energetskog bilansa (64), hrane (65) i termogeneze (66). *Browning* proces podstiču izlaganje hladnoći, višak energije i adrenergična stimulacija dok glad i energetski deficit deluju suprotno (67, 68). Transdiferencijacija postoji i na relaciji adipociti-neadipozna tkiva (fibroblasti, miociti, osteociti, hematopoezne ćelije) (34). Poseban fiziološki značaj ima transdiferencijacija masnih ćelija dojke u mlečne ćelije tokom dojenja.

Ključnu ulogu u transdiferencijaciji ima PPAR γ i njegovi sledbenici u kaskadi transkripcije PGC-1 α , PRDM16 i UCP-1 (69, 70). Ekspresija sva četiri transkriptora je nekoliko puta veća u mrkim nego u belim adipocitima, zbog čega njihova stimulacija izaziva *browning* proces čak i kada su ektopično eksprimirani (34). Stimulacija PPAR γ , pored pokretanja *browning* procesa ima i antiinflamatorni efekat (smanjena sinteza IL-6 i TNF α), izaziva pozitivne metaboličke posledice (smanjenje nivoa slobodnih masnih kiselina (FFA), poboljšanje LDL/HDL odnosa, povećano preuzimanje glukoze u mišićima, smanjena hepatična glukoneogeneza) uz podsticanje sinteze ADN i supresiju sinteze leptina (71).

Medikamentna stimulacija *browning* procesa tijazolidindionima (72, 73) i agonistima adrenergičnih receptora može biti korisna u lečenju gojaznosti i metaboličkih poremećaja, dok primena beta blokatora smanjuje aktivnost mrkih adipocita (74).

1.2.1.4. Poremećaji diferencijacije adipocita u gojaznosti

Gojaznost remeti sve etape adipogeneze, uključujući proliferaciju i diferencijaciju adipocita, što rezultuje hipertrofijom adipocita, inflamacijom, IR i razvojem kardiometaboličkih poremećaja (75, 76).

Pozitivan energetski bilans prati deponovanje viška energije u obliku masti. Kapacitet masnog tkiva za deponovanje masti se može povećati hiperplazijom ili

hipertrofijaom adipocita. Kapacitet hiperplazije je ograničen, genetski kontrolisan i nedovoljan jer se samo 10% adipocita godišnje zamenjuje novim ćelijama (39, 40). Zbog toga se velika potreba za masnim depoima većim delom kompenzuje hipertrofijom adipocita. Progresivna hipertrofija adipocita čini vaskularizaciju masnog tkiva insuficijentnom sa posledičnom hipoksijom koja izaziva disfunkciju i dizmorfiju adipocita a kasnije i njihovu nekrozu i smrt (75,76). Nekroza adipocita kod gojaznih osoba može biti 30 puta veća nego kod normalno uhranjenih osoba. Lokalni makrofagi se okupljaju oko nekrotičnih adipocita stvarajući sincicijum u obliku krune (*crown like structures*, CLS) čiji broj korelira sa stepenom hipertrofije masnih ćelija (77). Preko 90% makrofaga masnog tkiva se uključuje u preuzimanje masti i uklanjanje ostataka nekrotičnih adipocita (77). Makrofagi u CLS sekretuju inflamatorne citokine i indukuju ekspresiju proinflamatornih gena u adipocitima. Interakcija hipertrofičnih adipocita i lokalnih makrofaga izaziva remodeliranje masnog tkiva i intenziviranje inflamatornog procesa koji je nalazi u osnovi kardiometaboličkih poremećaja u gojaznosti (78).

1.2.2. Struktura masnog tkiva i gojaznost

Masno tkivo grade adipociti i stroma koja je sastavljena od ekstracelularnog matriksa i različitih ćelija (MSC, preadipociti, fibroblasti, endotelski prekursori, glatkomišićne ćelije i ćelije imuno-hematopoeznog porekla: eozinofilni granulociti, monociti, neutrofilni granulociti, mastociti, B i T limfociti) koje grade mikrookolinu adipocita („stromalna vaskularna frakcija“). Adipociti čine 90% zapremine, ali samo trećinu ćelijskog sastava masnog tkiva (79). Međusobni uticaj adipocita i strome je stalan, dinamičan i kontrolisan.

Stroma obezbeđuje vaskularizaciju i inervaciju masnog tkiva. Masno tkivo je dobro prokrvljeno, naročito u toku gladovanja i sna, a u gojaznosti može da se poveća do pet puta (80). Inervacija masnog tkiva je simpatička i parasimpatička. Simpatikus podstiče lipolizu i termogenezu preko β_3 -receptora (81) dok stimulacija α_2 -receptora stimuliše lipogenezu (82). Parasimpatikus smanjuje lipolizu i poboljšava insulinsku senzitivnost (83). SAT sadrži manje stromalnih ćelija a više adipocitnih prekursora nego VAT i BAT (84). Poremećaji u ekstracelularnom matriksu prethode ekspanziji i

remodeliranju masnog tkiva u gojaznosti, utiču na funkcije adipocita i fibrozu masnog tkiva (85, 86, 87).

1.2.3. Distribucija masnog tkiva i gojaznost

Klasično mrko masno tkivo iz Myf5-pozitivnih prekursora kod dojenčadi je raspoređeno u interskapularnoj i perirenalnoj regiji i obezbeđuje termičku zaštitu posle rođenja. Tokom života depoi BAT se smanjuju i kod odraslih osoba ostaju u tragovima u cervikalnoj, supraklavikularnoj i paravertebralnoj regiji (34). BAT ima velik diferencijacioni potencijal i klasični mrki adipociti ne mogu se transdiferencirati u bele adipocite. Zbog toga većinu BAT kod odraslih osoba čine bez adipociti nastali transdiferencijacijom belih adipocita ili diferencijacijom Myf5-negativnih prekursora. Ispitivanja distribucije masnog tkiva magnetnom rezonancicom u bazalnim uslovima i posle izlaganja hladnoći pokazala su da je BAT više funkcioni nego anatomske pul, dinamičan i zavisan od temperature, adrenergične stimulacije, hrane i energetskog metabolizma (66). BAT negativno korelira sa BMI i procentom masnog tkiva (66), učestvuje u 3-5% bazalnog metabolizma (88) i vrlo je značajno u očuvanju insulinske senzitivnosti (89).

Distribucija WAT zavisi od energetskog metabolizma, pola, starosti, stila života i genetskih činilaca.

Supukano masno tkivo čini 65-70% ukupne mase masti čoveka. SAT je kod žena raspoređena u gluteofemoralnoj regiji, donjem delu leđa, pubičnoj regiji, zadnjoj strani nadlaktice i u dojkama dok je kod muškaraca pretežno lokalizovana u abdominalnoj regiji. Abdominalna SAT ima veći kapacitet deponovanja masti zbog hipertrofije adipocita, a gluteofemoralna SAT veću sposobnost metabolisanja masti i veći diferencijacioni potencijal preadipocita (90, 91). Posledica ovih razlika je mali “inflamatorični potencijal” gluteofemoralne masti njen potencijalni protektivni efekat u odnosu na tip 2 dijabetesa (T2DM) i koronarnu bolest u ginoidnom tipu gojaznosti (91). SAT je fascijama podeljeno na duboku i superficialnu mast koje se funkcionalno razlikuju i nezavisno koreliraju sa metaboličkim komplikacijama gojaznosti (92). Duboka mast je funkcionalno slična VAT i čini polovicu abdominalne SAT kod žena i 66% kod muškaraca

(92). Različita polna distribucija masnog tkiva posledica je aktivnosti seksualnih hormona (93) i polimorfizma gena (94). Aktivnost enzima koji metabolišu steroidne hormone u adipocitima, uključujući i aromatazu koja konvertuje testosteron u estrogene, imaju veći uticaj na distribuciju masnog tkiva od nivoa polnih hormona u krvi (95). Proces starenja utiče na masu i distribuciju masnog tkiva i nivo rizika za razvoj kardiometaboličkih poremećaja (96). Kod muškaraca mast se deponuje u abdominalnoj regiji u svim starosnim kategorijama, ali sa smanjenjem SAT posle pedesete godine života (96). Žene u generativnom dobu su češće gojazne nego muškarci, deponuju mast u gluteofemoralnoj regiji, a posle menopauze u abdominalnoj VAT (97).

Značajan uticaj na veličinu i distribuciju masnog tkiva imaju glukokortikoidi i pojačana aktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine može dovesti do abdominalne gojaznosti i razvoja metaboličkih poremećaja (98, 99). Životne navike, kao što su pušenje cigareta (100) i dijeta bogata fruktozom (101) nezavisno od BMI doprinose dominaciji abdominalnog masnog tkiva.

VAT okružuje različite organe (digestivni trakt, jetra, pankreas, bubrezi, srce), skeletne mišiće i krvne sudove pružajući im mehaničku i metaboličku zaštitu. Intraabdominalni depoi masti kod normalno uhranjenih osoba čine 10-20% ukupne masti kod muškarca i 5-10% masnog tkiva kod žena dok je učeće mišićne (12%) i torakalne VAT (2%) značajno manje (102).

Energetski metabolizam je najvažniji distributer masti u organizmu. Višak energije se u obliku masti deponuje prvenstveno u SAT dok se ne premaši hipertrofični i diferencijacioni potencijal posle čega se mast intenzivno deponuje u VAT i ektopičnim depoima (42, 103). Povećanje mase VAT dovodi do androidnog tipa gojaznosti u oba pola i do povećanja rizika za razvoj kardiometaboličkih poremećaja nezavisno od ukupne količine masti u organizmu (104, 105). Proliferativni kapacitet adipocita je manji u VAT nego u SAT, zbog čega intenzivnije hipertrofiju, brže postaju disfunkcionalni i brže nekrotizuju izazivajući intenzivniji inflamatorni odgovor (42, 104). Androidni tip gojaznosti je praćen većim rizikom za razvoj kardiometaboličkih poremećaja dok femoralna mast u tom smislu deluje protektivno (106, 107). Zbog toga je merenje količine VAT i odnosa VAT/SAT značajnije za ocenu kardiometaboličkog rizika u gojaznosti od prostog izračunavanja BMI (34, 108).

1.2.4. Ektopično masno tkivo i gojaznost

Višak FFA u gojaznosti izaziva nagomilavanje masti, hipertrofiju i disfunkciju adipocita i prelivanje (*spillover*) FFA u VAT i ektopične depoe oko visceralnih organa. Nagomilavanje ektopične masti ima lokalni efekat ali hipertrofična mast u pankreasu, mišićima i jetri ima i značajne sistemske efekte (109). Zajedničko poreklo masnog, koštanog i hematopoeznog tkiva čini koštanu mast ektopični depoom značajnim za poremećaje osteogeneze i razvoj inflamacije kod gojaznih osoba.

1.2.4.1. Pankreasno masno tkivo

Pankreasna ostrvca su sastavljena od β -ćelija koje sintetišu insulin (60-80%), α -ćelija koje stvaraju glukagon (20-30%), δ -ćelija (5-15%) koje sekretuju somatostatin i retkih F-ćelija koje sintetišu pankreasne polipeptide (110). Kod zdravih osoba insulin inhibira lipolizu i produkciju glukoze u jetri i podstiče korišćenje glukoze u energetskom metabolizmu. Sekrecija insulina kod zdravih osoba se u određenim uslovima može povećati i nekoliko puta a dovoljnu insulinsku sekreciju može da održava i polovina ukupne β -ćelijske mase (111). Povećane zahteve za insulinom u stanju IR privremeno kompenzuje hiperfunkcija β -ćelija. Veliki priliq FFA oštećuje pankreasna ostrvca, pre svega funkciju β -ćelija, i ubrzava njihovu apoptozu (112). Progresivno uništavanje β -ćelija ne prati njihova povećana obnova što vremenom iscrpljuje kompenzatorni efekat hiperinsulinemije zbog čega se prvo javlja postprandijalna a zatim i hiperglikemija naše (113). Postprandijalna hiperglikemija je posledica smanjene osetljivosti β -ćelija na nivo glukoze u krvi i oštećenja njene sekretorne funkcije (114) a hiperglikemija naše posledica poremećene utilizacije glukoze i povećane hepaticke produkcije (115). Hiperglikemija intenzivira oštećenje β -ćelije.

1.2.4.2. Masno tkivo u skeletnim mišićima

Skeletni mišići čine oko 40% telesne mase normalno uhranjenih osoba i metabolišu veći deo glukoze i oko polovinu masti u postprandijalnom periodu (116).

Zbog toga su skeletni mišići raskrsnica puteva metabolizma FFA i metabolizma glukoze i, pored jetre, predstavljaju najvažnije organe u razvoju IR. Mišićna mast može biti intermuskularna, intramuskularna i intramiocelularna (117). Intermuskularna mast ima sve osobine VAT dok je pul intramuscularne masti vrlo mali i povećava se sa starošću (117). Intramiocelularna mast je učesnik u sistemskom metabolizmu i u razvoju IR.

Disfunkcija adipocita u gojaznosti dovodi do nagomilavanja lipotoksičnih FFA (118) u cirkulaciji i njihovog prelivanja u skeletne mišice i druge neadipogene organe (119). Posledica velikog priliva FFA u mišice indukuje nepotpunu β -oksidaciju i nakupljanja toksičnih produkata lipolize (diacilglicerol, ceramidi) koji aktiviraju *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NK- $\kappa\beta$) put prenosa signala (120), menjaju aktivnost IRS-1 zavisne fosfatidil inozitol (PI)-3 kinaze i indukuju nastanak IR. Insulinska rezistencija smanjuje metaboličku fleksibilnost mišića u korišćenju glukoze i lipida za proizvodnju energije što pojačava deponovanje masti u mišićima i dodatno smanjuje insulinsku senzitivnost. Lipotoksični produkti i IR dovode do oštećenja mitohondrija, oksidativnog stresa i apoptoze miocita (121). Mitohondrije skeletnih mišića imaju veliku respiratornu rezervu i mogu odolevati stresu pri umerenom prilivu FFA. Fizička aktivnost povećava metaboličke kapacitete skeletnih mišića, smanjuje ćelijski stres i usporava razvoj IR (122, 123) što potvrđuju i podaci da utrenirani sportisti i pored visokog sadržaja masti u mišićima ostaju insulin senzitivne (“*athlete’s paradox*”) (124).

Pored uloge u energetskom metabolizmu, skeletni mišići sintetišu veliki broj hormona (miokini) (125, 126) koji imaju antinflamatorni efekat i utiču na sistemski metabolizam. Jedan od miokina, IL-6, se sintetiše u skeletnim mišićima u toku kontrakcije i, za razliku od geneze IL-6 u makrofagima, nije praćen porastom nivoa TNF- α i drugih proinflamatornih citokina. Mišićni IL-6 aktivira glikoprotein-130 (gp130) receptor (127), a zatim, preko AMPK i PI3-K puteva, indukuje glikolizu i oksidaciju masti u mišićima, lipolizu u masnom tkivu i produkciju glukoze u jetri (123, 128). Učinak mišićnog IL-6 preko specifičnih receptora je metabolički povoljan i antiinflamatoran i pojačava se u toku fizičke aktivnosti (129). Pojačanu sekreciju mišićnog IL-6 prati i povećana produkcija antiinflamatornih citokina IL-1 i IL-15 (130, 131).

1.2.4.3. Nealkoholna masna bolest jetre

Jetra je centralni organ u kontroli metabolizma masti i ugljenih hidrata, kao i centralni organ portnog krvotoka (132). Gojaznost je vrlo često praćena povećanim nagomilavanjem masti u jetri i nastankom *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). *Non alcoholic fatty liver* (NAFL) predstavlja najraniji stadijum bolesti koji preko *non alcoholic steato-hepatitis* (NASH) može dovesti do nastanka ciroze i karcinoma jetre (133). NAFLD postoji kod 15% normalno uhranjenih, 65% gojaznih i 85% ekstremno gojaznih osoba (134). NAFLD je povezana sa razvojem T2DM, dislipidemijom, inflamacijom i drugim metaboličkim poremećajima (135).

Patogeneza NAFLD protiče kroz fazu nagomilavanja masti u jetri i fazu inflamacije. Jetra manji deo FFA dobija iz abdominalne VAT preko portnog sistema (5-10% kod normalno uhranjenih i 30% kod gojaznih osoba) a znatno veći deo iz SAT preko sistemske cirkulacije (136). Povećani prliv FFA u jetru indukuje njihovu pojačanu β-oksidaciju i deponovanje lipida u hepatocitima (steatoza) što vremenom dovodi do oštećenja mitohondrija i stresa endoplazmatskog retikuluma (*ER stres*), poremećaja prenosa insulinskih signala i razvoja IR (137). Steatozi jetre doprinosi i *de novo* sinteza lipida i smanjen efluks masti (138). Lipidna pumpa u hepatocitima funkcioniše vezivanjem triglicerida i VLDL-holesterola u hidrosolubilni kompleks koji se izlučuje u cirkulaciju (139). Posledica poremećene lipolize u jetri je dislipidemija sa hipertrigliceridemijom, visokim nivoom VLDL-holesterola i apolipoproteina B (APOB) u krvi i pogoršanjem LDL/HDL odnosa. Višak FFA u jetri smanjuje degradaciju insulina, glikolizu, pojačava glikoneogenezu i izaziva IR (140). Suprotno, hiperinsulinemija redukuje β-oksidaciju FFA i sintezu VLDL-holesterola (141). Mehanizam kojim FFA izazivaju IR nije dovoljno poznat ali je moguće da toksični metaboliti oštećuju mitohondrije i endoplazmatski retikulum što dovodi do ćelijskog stresa hepatocita i inflamacije (133, 142, 143). Insulinska rezistencija u jetri i skeletnim mišićima izazvana prливом FFA se međusobno amplifikuju (140). Povišen nivo leptina, fetuina A i nizak nivo ADN u gojaznoti doprinose razvoju i progresiji NAFLD (144).

Povezanost NAFLD i metaboličkih poremećaja u gojaznosti je poznata, međutim, ne zna se da li metabolički poremećaji prethode NAFLD ili je smer obrnut ili pak oba mehanizma funkcionišu relativno nezavisno (133, 135, 145, 146).

1.2.4.4. Kardiovaskularno masno tkivo

Kardiovaskularna mast je raspoređena u epikardu, miokardu, perikardu i oko krvnih sudova (perivaskularno masno tkivo) (147). Parakardijalna (torakalna) mast je drugačijeg porekla od kardijalne masti. Epikardno adipozno tkivo (EAT) je visceralna mast koja je u kontaktu sa miokardom i krvnim sudovima. EAT pruža metaboličku zaštitu miokardu i krvnim sudovima a u gojaznosti je glavni učesnik u genezi kardiovaskularnih komplikacija. Miokard ima velike energetske zahteve i 50-70% energije dobija od FFA a EAT ima veliki kapacitet metabolisanja i skladištenja masti tako štiteći miokard i od deficit-a energije ali i od lipotoksičnog efekta FFA (148). Pored toga, adipociti u EAT brzo podležu *browning* procesu i obezbeđuju termičku zaštitu (149). U gojaznosti dolazi do hipertrofije EAT, hipoksije, inflamacije, IR, remodeliranja miokarda („kardijalna steatoza“) i transmuralnog oštećenja endotela krvnih sudova („*inside out*“) (150). Kardijalna steatoza je rana pojava u gojaznosti i javlja se pre nastanka disfunkcije leve komore i pre razvoja T2DM (151).

Povezanost količine EAT, VAT i metaboličkih poremećaja u gojaznosti dokazana je u mnogobrojnim studijama (152, 153, 154, 155, 156). Međutim, neki kardiovaskularni poremećaji u gojaznosti posledica su lokalnog uticaja EAT. Debljina EAT korelira sa stepenom kalcifikacije koronarnih arterija (157) ili rizikom za razvoj atrijalne fibrilacije (158). Suprotno, kod gojaznih bolesnika sa kardiomiopatijom ejekciona frakcija leve komore je sve manja što je manja količina EAT i što je niži odnos EAT/veličina miokarda (159, 160) što se tumači odsustvom efekta protektivnih adipokina (159).

Promene u mikrocirkulaciji gojaznih osoba posledica su uticaja perivaskularnog masnog tkiva istim mehanizmima kao i u većim krvnim sudovima uz značajnije učešće ADN i simpatičke inervacije (159). Promene mikrovaskularizacije izazivaju vazokonstrikciju, smanjenja protoka glukoze, hipoksiju tkiva i razvoj ili pogoršanje

arterijske hipertenzije (161). Vazokonstrikciju u gojaznosti pogoršava IR i hiperinsulinemija (162).

1.2.4.5. Koštano masno tkivo

Adipociti, osteociti i hematopoezne ćelije dele isti osealni prostor a koštane i masne ćelije imaju isto poreklo iz MSC (slika 1). Koštana mast čini 7% ukupne telesne masti i raste tokom starenja i u gojaznosti (163, 164). Koštani adipociti su lokalni rezervoar masti i aktivni endokrini organ (165) u interakciji sa ukupnom adipoznom masom (166), osteogenezom i hematopoezom (167, 168, 169). Koštani adipociti stvaraju rezistin koji reguliše proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta (170), osteokalcin i osteopontin koji učestvuju u kontroli telesne mase i metabolizmu glukoze (165) i prohormon osteoprotegerin koji podstiče proliferaciju β -ćelija, sekreciju insulina, insulinskog senzitivnog i ekspresiju ADN (171). Adipociti kosti sekretuju leptin i ADN u većim količinama nego supkutani adipociti (172) što može biti uzrok “adiponektinskog paradoksa”, odnosno inverzne korelacije između veličine masne mase i nivoa ADN u krvi (173).

Starost, ženski pol i smanjena fizička aktivnost su zajednički uzroci gojaznosti i osteopenije/osteoporoze (174) a postoje i dokazi o patogenetskoj povezanosti gojaznosti i osteoporoze i kod muškaraca i kod žena (175, 176, 177).

Koštano masno tkivo inhibiše osteogenezu stimulacijom osteoklastne diferencijacije (178, 179) i negativnim uticajem produkata lipolize na osteoblaste (180) a ovi se efekti pojačavaju u gojaznosti (181). Negativan uticaj na osteogenezu ima i pad nivoa ADN i stimulacija osteoklasta inflamatornim citokinima u gojaznosti (182, 183).

Odnos masnog i hematopoeznog tkiva u kostima se menja tokom života i sa starenjem masno tkivo potiskuje hematopoezu iz cevastih u pljosnate kosti. Oštećenje hematopoeze indukuje umnožavanje adipocita a eritropoetinska stimulacija povećava masu hematopoeznog tkiva na račun koštane masti. Masno i hematopoezno tkivo su funkcionalno tesno povezani. Adipociti su deo hematopoezne mikrookoline, dok su monociti, limfociti i granulociti deo mikrookoline adipocita (34, 79). Adipociti inhibišu proliferaciju hematopoeznih matičnih ćelija dok su ćelije hematopoeznog porekla najvažniji činioci inflamatorne reakcije u gojaznosti. Promena broja, sastava,

imunofenotipa i funkcije leukocita u perifernoj krvi često prate gojaznost i kardiometaboličke poremećaje (184) i uglavnom su posledica inflamacije u masnom tkivu i delovanja adipokina (185). Leptin deluje imunomodulatorno stimulacijom limfocitopoeze i mobilizacijom monocita i neutrofilnih granulocita iz kosne srži i podstiče proliferaciju mijeloidnih prekursora (186, 187). Adiponektin podstiče proliferaciju i suprimira diferencijaciju hematopoeznih ćelija (35), povećava njihovu mobilnost i smanjuje stepen dijabetesne mobilopatije (50).

Pojačana sinteza IL-6 kod gojaznih osoba izaziva pojačanu sintezu hepcidina u hepatocitima, makrofagima i, verovatno, adipocitima što izaziva „funkcioni nedostatak gvožđa“ i njegovo nagomilavanje u hepatocitima, makrofagima i drugim ćelijama (188, 189). Višak gvožđa oštećuje funkciju adipocita (190), β -ćelija pankreasa (191) i negativno korelira sa nivoom ADN u krvi (192). Adipociti, ADN i metabolizam gvožđa značajno su povezani i nezavisno od inflamacije (192, 193). Višak gvožđa u organizmu povezan je sa centralnim tipom gojaznosti (194), rizikom za razvoj predijabetesa (195), gestacijskog dijabetesa (196), T2DM (197) i metaboličkog sindroma (MS) (198).

1.2.4.6. Bubrežno masno tkivo

Pandemije hronične bubrežne bolesti i gojaznosti su paralelne a gojaznost je veoma važan faktor u nastanku dijabetesne nefropatije u T2DM i hipertenzivne glomeruloskleroze koje zajedno uzrokuju tri četvrtine slučajeva terminalne bubrežne insuficijencije (199, 200). Takođe, rizik za pojavu hronične bubrežne bolesti je povećan kod osoba sa MS i raste sa prisustvom svake od njegovih pojedinačnih komponenti (201). Međutim, gojazne osobe su izložene većem riziku za razvoj hronične bubrežne bolesti i nezavisno od prisustva dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije a ovaj rizik raste sa povećanjem stepena gojaznosti (202). Prepostavljeni patofiziološki poremećaj odgovoran za nastanak bubrežnog oštećenja kod gojaznih i osoba sa MS je IR (203). Mechanizam koji povezuje "metabolički nezdravu" gojaznost sa renalnim oštećenjem je glomerulska hiperfiltracija (204). Iako se smatra da tokom gojaznosti dolazi do porasta glomerulskog pritiska kao posledica postojanja IR, povećane aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) i povećane absorpcije natrijuma i glukoze u

proksimalnim bubrežnim tubulima, koncept glomerulske hiperfiltracije u gojaznosti nije u potpunosti razjašnjen (205). U svakom slučaju, glomerulska hiperfiltracija vremenom dovodi do nastanka glomerulopatije udružene sa gojaznošću (205). Promene u glomerulskoj filtraciji dovode do kompenzatornog uvećanja glomerula (glomerulomegalije) a kada se i ovaj kompenzatori mehanizam iscrpi nastaje fokalna glomerulska skleroza (206) kada pored glomerulske hipertrofije postoje i proliferacija mezangijskih ćelija, akumulacija matriksa i smanjena gustina hipertrofičnih podocita (207). Jedna od studija pokazala je da prisustvo sekundarne segmentne fokalne skleroze i glomerulomegalije nije udruženo sa stepenom gojaznosti već sa trigliceridemijom i količinom masti deponovane u bubrežnom tkivu (208). Prve hipoteze o nefrotoksičnom efektu lipida su razvijene pre oko 35 godina ali su se pre svega bazirale na uticaju LDL-holesterola (209). Kao što je već navedeno, visceralno masno tkivo oslobađa velike količine FFA koje stimulišu produkciju VLDL-holesterola što dovodi do povećene akumulacije lipida u perifernim tkivima. U bubrežnom tkivu lipide se talože u mezangijskim ćelijama, podocitima i tubularnim ćelijama i dovode do karakterističnih promena u njihovoј funkciji i do nastanka hronične bubrežne bolesti u gojaznosti (205). Određivanje količine ektopičnog renalnog masnog tkiva protonskom magnetnom rezonantnom spektroskopijom ili klasičnom magnetnom rezonanciom bi omogućilo individualnu procenu rizika za nastanak hronične bubrežne bolesti u gojaznih osoba (205). Na kraju, treba naglasiti i veoma značajnu ulogu bubrega u glukoneogenezi koja je najveća nakon uloge jetre jer bubreg u ukupnoj glukoneogenezi učestvuje sa 20-25% dok u postprandijalnom stanju njegov doprinos raste i do 50-60% (210). Taloženje triglicerida u ćelijama proksimalnih tubula remeti normalnu insulinsku signalizaciju i dovodi do povećanja bubrežne glukoneogeneze i do nastanka tubularne atrofije i intersticijalne fibroze (211).

1.3. Funkcije adipocita i gojaznost

Osnovna uloga adipocita je održavanje ravnoteže u metabolizmu masti. Pored toga, adipociti sintetišu niz hormona i citokina koji sistemskim, parakrinim i autokrinim delovanjem utiču na metabolizam i termogenezu, imunološki sistem, inflamaciju,

reprodukтивnu sposobnost, RAAS, kao i na adipogenezu, osteogenezu i hematopoezu. Pored toga, adipociti su značajni i za metabolizam i deponovanje nekih vitamina, glukokortikoida, polnih hormona i drugih supstanci. Hipertrofija i disfunkcija adipocita u gojaznosti izvor su lokalne i sistemske inflamacije sa kasnjim razvojem kardiometaboličkih poremećaja.

1.3.1. Termogeneza i gojaznost

Osnovna funkcija mrkih adipocita je potrošnja energije kroz proizvodnju toplote iz FFA (212) i, verovatno, glukoze procesom u kome učestvuje UCP-1 (termogenin) (213).

Najvažniji aktivatori termogeneze su hipotermija, adrenergička stimulacija, unos hrane i tiroidni hormoni (212). Izloženost hladnoći ili unos hrane preko CNS-a pojačavaju simpatičku stimulaciju BAT preko β_3 -adrenoreceptora sa sledstvenom aktivacijom UCP-1 (214). Povratnu spregu između simpatičke stimulacije i termogeneze održava i *bone morphogenetic protein-8b* (BMP-8b) koji se sintetiše u mrkim adipocitima i povećava njihovu adrenergičku senzitivnost (215).

Sprega između termogene aktivnosti BAT i aktivnosti skeletnih mišića je vrlo važna u održavanju energetskog bilansa. Potrošnja energije u toku adipocitne termogeneze i fizičke aktivnosti skeletnih mišića smanjuje nivo glukoze, povećava insulinsku senzitivnost i deluje antiinflamatorno (213, 216, 217). Fizička aktivnost povećava termogenezu aktivacijom mrkih adipocita ili *browning* procesom i to na dva načina. Jedan način je ekspresija transkripcionog koaktivatora PGC α 1a u skeletnim mišićima što podstiče sekreciju irisina i drugih miokina koji deluju kao aktivatori UCP-1 u adipocitima (218, 219). Drugi način je povećanje ekspresije PGC-1 α 4 transkripcije i sinteze hormona *meteordin-like* (Metrnl) u skeletnim mišićima u toku fizičke aktivnosti i u mrkim adipocitima u toku izlaganja hladnoći. Metrnl preko eozinofilnih granulocita povećava ekspresiju IL-4 i promoviše polarizaciju makrofaga u masnom tkivu koji povećavaju adipocitnu termogenezu i produkciju antiinflamatornih citokina (220). Takođe, mrki adipociti sintetišu hormon *myokine skeletal muscle-related hormonal factor* koji podstiče glikolizu u mišićima (126).

BAT utiče na metabolizam ne samo lokalnim sagorevanjem energije nego sistemskim efektima svojih hormona („batokini“) čija je aktivnost najveća u toku termogeneze (221). Mrki adipociti sintetišu adipokine i inflamatorne citokine ali u manjem obimu nego belo masno tkivo. Izuzetak su IL-6 i IL-1 α koji se u velikim količinama sintetišu u BAT i stimulišu simpatičku aktivnost CNS-a, lipolizu u adipocitima, oksidaciju FFA u jetri i srcu i poboljšavaju funkciju β -ćelija pankreasa (221). Mrki adipociti, pored WAT i jetre, sintetišu fibroblastne faktore rasta (FGF-2, FGF-21) koji podstiču glikolizu u mnogim tkivima, uključujući i adipocite (222). Mrki adipociti stimulisani noradrenalinom sintetišu značajne količine *retinol-binding protein-4* (RBP-4) značajnog u razvoju IR (223), kao i lipokalin prostaglandin D-sintetazu koja u okolnom ekstracelularnom prostoru funkcioniše kao importer retinoične kiseline i tiroidnih hormona, važnih za metabolizam masnog tkiva (224). Značajna endokrina uloga BAT je enzimska konverzija tiroksina u trijodtironin (225) a trijodtironin autokrino i preko CNS-a povratno stimuliše termogenezu u mrkim adipocitima (226). Mrki adipociti su potrošači energije, termogenezom ili podsticanjem drugih tkiva i organa na glikolizu i lipolizu zbog čega sprečavaju razvoj gojaznosti i IR i drugih kardiometaboličkih komplikacija koje nastaju kao posledica gojaznosti. Zbog toga su medikamentna stimulacija aktivnosti PPAR γ , UCP-1 i *browning* procesa ili transplantacija BAT potencijalno efikasne metode u lečenju gojaznosti (227, 228, 229).

1.3.2. Metabolizam lipida i gojaznost

Osnovna uloga adipocita je postprandijalno preuzimanje neesterifikovanih FFA iz cirkulacije čime se sprečava njihov lipotoksični efekat (117), deponovanje viška masti i oslobođanje lipida kao izvora energije. VAT deponuje preko 95% masti u vreme prisustva viška energije a iz njih se lipolizom oslobađa FFA u cirkulaciju u vreme gladovanja ili fizičke aktivnosti. Postprandijalno se VLDL-holesterol i trigliceridi hidrolizuju posredstvom lipoprotein lipaze (LPL) pri čemu se oslobađaju FFA. Aktivnost LPL je veća u SAT kod žena a u VAT kod muškaraca (230, 231). Aktivnost LPL regulisana je nizom činilaca, zavisno od količine FFA u cirkulaciji, i različita je u različitim tkivima (232, 233). Insulin je među najvažnijim aktivatorima LPL u

adipocitima (233). Smanjena insulinska aktivacija LPL kod gojaznih osoba i u T2DM uzrok je smanjene hidrolize i nagomilavanja FFA postprandijalno i našte (234, 235).

Slobodne masne kiseline ulaze u adipocite i druga tkiva pasivnom difuzijom ili aktivnim transportom. Pasivna difuzija zavisi od razlike u koncentraciji na ćelijskim membranama i dominantna je postprandijalno kada su koncentracije FFA u cirkulaciji visoke dok je aktivni transport aktuelan pri niskom sadržaju FFA u cirkulaciji (236). Aktivni transport FFA kontrolisan je nizom enzima i proteina a jedna od njih je translokaza/CD36 koja reguliše kretanje FFA kroz ćelije (237). Postprandijalno je 40-50% FFA u cirkulaciji poreklom iz hrane i kada njihov nivo premaši kapacitete adipocita, FFA se prelivaju u neadipozne organe (*spillover*) (115, 238). Kapacitet adipocita za preuzimanje FFA opada kod gojaznih osoba zbog čega je postprandijalno prelivanje lipida intenzivnije (135). Međutim, pojačano prelivanje postoji i našte i pored toga što se plazmatski nivo FFA ne razlikuje od nivoa kod normalno uhranjenih osoba (239). Razlog je smanjena ekspresija adipocitnog FAT/CD36 transporteru kod gojaznih osoba i njegova nepromenjena aktivnost u neadipoznim organima (240).

Mast se deponuje u masnim kapima adipocita. Masne kapi sadrže triaciglicerol, holesterolske estre, fosfolipide i regulatorne proteine. Masne kapi su vrlo dinamične organe koje se stvaraju, nestaju i menjaju svoju veličinu zavisno od količine lipida u adipocitima. Gajaznost je praćena povećanjem sposobnosti adipocita da deponuju masti do određene granice koja je limitirana genetskim činiocima i nizom regulatornih molekula (241, 242). Drugi način povećanja kapaciteta adipocita za deponovanje masti je stvaranje novih adipocita (hiperplazija). Hipertrofični adipociti kod gojaznih osoba su manje osetljivi na efekat insulina i imaju smanjen kapacitet deponovanja masti (103).

Povećana potreba za energijom (fizička aktivnost, gladovanje) indukuje hidrolizu triacilglicerola iz masnih kapljica (lipoliza). Intracelularna hidroliza triacilglicerola ima dva puta koja su kontrolisana nizom regulatornih molekula (243). Kateholamini i natriuretski peptidi su lipolitički a insulin je najznačajniji antilipolitički hormon u masnom tkivu. Lipolitički efekat kateholamina je determinisan odnosom ekspresije lipolitičkih β_3 , β_1 , β_2 i antilipolitičkih α_2 receptora i sledstvene aktivacije protein kinaze A (PKA). Natriuretski peptidi preko svojih receptora tipa A, B i C aktiviraju protein kinazu G (PKG) (244, 245). Lipolitički efekat PKA i PKG se realizuje fosforilacijom

regulatornih proteina u masnim kapima, perilipina (PLIN-1), hormon senzitivne lipaze (HSL) i adipozne triglicerid lipaze (ATGL) (246). Lipoliza je ukupno intenzivnija kod gojaznih zbog veličine masnog tkiva ali je lipolitička aktivnost pojedinačnog adipocita smanjena (247, 248) što je posledica smanjene aktivnosti HSL i ATGL (247, 249, 250). Insulinska supresija lipolize po jedinici mase masnog tkiva je smanjena u gojaznosti i hiperinsulinemija ne može kompenzovati generalno povećanu lipolizu. Visceralni adipociti su manje osetljivi na antilipolitički efekat insulina (251). Pored klasičnih puteva lipolize novije studije ističu značaj lipofagije u bazalnim uslovima i pri adrenergičkoj stimulaciji (252, 253). Lipofagija je nezavisna od aktivnosti HSL i ATGL i pojačana je u masnom tkivu gojaznih osoba sa T2DM (254). Masne kiseline nastale lipolizom u adipocitima se prenose do mišića (oksidacija), jetru (oksidacija ili sinteza triglicerida) i adipocite (reesterifikacija).

De novo sinteza FFA iz glukoze je u stanju naše mala u humanim adipocitima i determinisana je količinom deponovane masti. Glukoza se unosi u adipocite preko glukoznih transporter GLUT4. Stepen preuzimanja glukoze je podjednak u VAT i SAT kod muškaraca ali manji u VAT kod žena (105). Adipociti ne ekspresiraju glicerol kinazu zbog čega se oslobođeni glicerol prenosi u jetru gde se koristi u glukoneogenezi.

Mitochondrije su najznačajnije kataboličke organele u kojima se stvara potrebna energija iz masti i njihov adekvatan broj i funkcija su ključni za funkcije adipocita očuvanje i insulinske senzitivnosti.

1.3.3. Inflamacija i gojaznost

Adipocite normalno uhranjenih osoba okružuju ćelije urođenog imuniteta: M2 makrofagi, T regulatorne (Treg) ćelije, eozinofilni granulociti i *natural killer T cells* (NKT ćelije) (slika 3). Adipociti i ćelije u mikrookolini sekretuju antiinflamatorne i proinflamatorne citokine čiji je odnos kod normalno uhranjenih osoba uravnotežen (184). M2 makrofagi učestvuju u angiogenezi i obnovi tkiva, deluju antiinflamatorno i sekretuju interleukin-10 (IL-10) koji stimuliše insulinsku senzitivnost adipocita (255). Eozinofili sintetišu interleukine (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) i *transforming growth factor β* (TGFβ) koji deluju antiinflamatorno i, u manjoj meri, proinflamatorne citokine (IL-1β, IL-6,

TNF α i IFN γ). Sekrecijom IL-10 i IL-4 eozinofili podstiču insulinsku senzitivnost a IL-4 učestvuje i u polarizaciji makrofaga i aktivaciji adaptivnog imuniteta (184). VAT sadrži više eozinofila nego SAT ali se kod gojaznih osoba njihovo prisustvo u masnom tkivu smanjuje (184). Antiinflamatorne Treg ćelije (Th2 limfociti) u WAT, za razliku od Treg ćelija u slezini, ekspresiraju PPAR γ i deluju antiinflamatorno (256). NKT ćelije tipa I sekretuju antiinflamatorne citokine, sprečavaju polarizaciju makrofaga i stimulišu insulinsku senzitivnost (257). NKT ćelije tipa II imaju suprotan, proinflamatorni efekat (258).

Hipertrofiju i nekrozu adipocita prati povećan broj CLS, intenzivnije prisustvo makrofaga i promena njihovog fenotipa (polarizacija), kao i aktivacija adaptivnog antigen-zavisnog imuniteta u kojem učestvuju M1 makrofagi, neutrofilni granulociti, T i B limfociti, NK ćelije, dendritične ćelije i mastociti (bazofilni granulociti) (259, 260).

Neutrofilni granulociti su prethodnica na mestu nekroze, gde sekretuju *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) (261) i citokine kojima privlače T i B limfocite (262) i monocite, čiju polarizaciju u M1 makrofage stimulišu (263). Drugi korak u indukciji inflamacije je aktivacija *innate lymphoid cells 2* (ILC2 ćelija) u VAT, koje sekretuju IL-5 i IL-13 i privlače eozinofilne granulocite iz krvi (264). Nakupljeni eozinofili sekretuju velike količine IL-5, ključnog citokina za započinjanje polarizacije makrofaga (265). Prisustvo eozinofilnih granulocita kod pacova je višestruko veće u VAT nego u SAT a njihov broj se smanjuje paralelno sa razvojem gojaznosti (266). Promeni fenotipa makrofaga doprinose i IL-4 i drugi citokini.

Makrofagi čine oko 5% ćelijskog okruženja adipocita kod normalno uhranjenih osoba, a do preko 50% kod gojaznih osoba i njihov broja raste proporcionalno broju CLS i razvoju IR (77). Većina makrofaga potiče od monocita regrutovanih iz krvi preko aktivacije MCP-1 a mali deo nastaje transdiferencijacijom preadipocita (267, 268). Ključni događaj u inflamatornoj reakciji je polarizacija makrofaga, odnosno, prelazak sa alternativno alterisanim antiinflamatornim M2 u klasično aktivisane inflamatorne M1 makrofage. M1 makrofagi sekretuju velike količine IL-6, TNF α i drugih proinflamatornih citokina koji vode daljem oštećenju adipocita, sistemskoj inflamaciji, lokalanoj i sistemskoj IR (259).

Prisustvo dendritičnih i drugih antigen prezentujućih ćelija, NK ćelija, T i B limfocita posledica je aktiviranja adaptivnog imuniteta izazvanog adipocitnim autoantigenima (269). *Natural killer* ćelije produkuju TNF α i INF γ , povećavaju prisustvo inflamatornih T limfocita i prelazak M2 u M1 makrofage a suprimiraju Treg ćelije (270). Populaciju T ćelija u masnom tkivu, pored Treg ćelija, čine CD4+ helper T limfociti (Th1, Th2 i Th17 podtipovi) i citotoksični CD8+ T limfociti. Th2 limfociti su antiinflamatori CD4+ limfociti koji sintetišu IL-4, IL-13 i IL-10 dok proinflamatori Th2 i Th17 limfociti sekretuju IFN γ i IL-17. Helper T limfociti prepoznaju antigene MHC II kompleksa dok citotoksični CD8+ T limfociti aktivnost ispoljavaju posredstvom MHC I antiga (271). Aktivacija T ćelija antigenima klase II i sledstvena polarizacija makrofaga zavise i od uticaja leptina (272). B limfociti se nakupljaju u CLS, sekretuju patogene imunoglobuline i učestvuju u regulaciji aktivnosti makrofaga i T limfocita i nalaze se u većem broju u SAT nego VAT (260, 269, 273).

Porast telesne mase izaziva smanjenje broja M2 makrofaga, eozinofilnih granulocita, Treg i Th2 ćelija i povećanje broja i aktivnosti M1 makrofaga, mastocita, Th1, Th17 i CD8+ ćelija u masnom tkivu. Nagomilavanje svih inflamatornih ćelija adaptivnog imuniteta, osim B-limfocita, je veći u VAT nego SAT što ukazuje na veći „inflamatori potencijal“ viscerale masti (274, 275). Odnos adipocita i makrofaga u gojaznosti je dvosmeran. Lokalni višak FFA, ekspresija autoantiga, adipokini i nekroza adipocita indukuju inflamatornu aktivnost makrofaga a inflamatori makrofagi preko TNF α , IL-6, drugih citokina i ćelija adaptivnog imuniteta pospešuju disfunkciju i nekrozu adipocita (184, 276). Ključne posledice inflamacije u gojaznom masnom tkivu su sistemska inflamacija i IR. Inflamacija u gojaznosti je metabolička inflamacija niskog stepena izazvana citokinima iz masnog tkiva i pojačana sintezom hepcidina u jetri, makrofagima i adipocitima izazvanom visokim nivoom IL-6 (188). Insulinska rezistencija, prvo lokalna a zatim i sistemska, posledica je ćelijskog stresa izazvanog toksičnim lipidima i inflamacijom i efekta TNF α i drugih inflamatornih citokina na insulinske puteve prenosa signala (259, 277).

1.3.3.1. Promene krvne slike u gojaznosti

Promene u krvnoj slici kod gojaznih osoba uglavnom su posledica inflamacije (183) i koreliraju sa stepenom gojaznosti i pratećih kardiometaboličkih poremećaja (184).

Gojaznost je čest uzrok umerene leukocitoze sa neutrofilijom ili relativnog porasta njihovog broja u okviru referentnih vrednosti (278). Većina studija je pokazale da je broj leukocita značajan prediktor IR, MS i koronarne bolesti, posebno kod mladih i metabolički zdravih gojaznih osoba (279, 280, 281, 282, 283) i da pad broja neutrofila prati redukciju telesne mase (284). Adiponektin povećava senzitivnost neutrofila na CXCL8, zbog čega je pad nivoa ADN praćen mobilizacijom neutrofila u perifernu krv i neutrofilijom kod metabolički zdravih gojaznih osoba (285).

Relativna ili absolutna monocitoza pozitivno koreliraju sa stepenom gojaznosti (286, 287), padom glukozne tolerancije (288) i razvojem metaboličkih poremećaja (289, 290) u većini studija. Postoje i autori koji ne potvrđuju ovu povezanost (291). Broj M2 monocita je manji a broj M1 makrofaga veći kod gojaznih osoba sa T2DM nego gojaznih osoba bez dijabetesa (292, 293, 294). Broj M1 monocita korelira sa aterosklerotskim promenama na karotidnim arterijama (291). Većina studija ne nalazi korelaciju između gojaznosti/metaboličkih poremećaja i broja eozinofilnih granulocita u krvi (295, 296). Cottam i sar. (297) nalaze značajno veći broj eozinofila u krvi kod ekstremno gojaznih nego kod normalno uhranjenih osoba bez komorbiditeta, kao i njihovu sporu normalizaciju posle redukcije telesne mase. Različite studije različito ocenjuju povezanost broja ili procenta bazofila sa gojaznošću i pratećim kardiometaboličkim komplikacijama (183). Prema rezultatima PREDIMED studije (279) sve klase leukocita su povezane sa rizikom za razvoj metaboličkih komplikacija osim bazofilnih granulocita, dok druge studije nalaze značajnu pozitivnu korelaciju (295, 298). Većina studija nalazi povezanost relativne limfocitoze i BMI ili metaboličkih komplikacija izazvanih gojaznošću (279, 284, 298, 299) uglavnom usled rasta broja T limfocita (300) mada postoje i drugačiji rezultati (301). Povezanost broja B limfocita ili NK ćelija u krvi sa BMI i metaboličkim poremećajima u gojaznosti je različito ocenjena u različitim studijama (183).

1.3.4. Adipokini i gojaznost

Adipociti luče veliki broj proteinskih faktora i signalnih molekula koji svoja dejstva ispoljavaju u različitim tkivima u organizmu i nazivaju se adipokini. Često se za ove molekule koristi zajednički naziv adipocitokini iako bi bilo pravilnije da se ovim imenom označavaju samo inflamatorni citokini koje luči masno tkivo. Adipokini imaju veoma važnu ulogu u procesima regulacije metabolizma glukoze, krvnog pritiska, metabolizma lipida i lipoproteina, hemostaze i angiogeneze.

Leptin je hormon koji luče adipociti u direktnoj proporciji sa količinom skladištene masti u organizmu u cilju informisanja mozga o raspoloživim energetskim rezervarama organizma (302). Lučenje leptina podstiču insulin, glukokortikoidi, estrogeni, TNF- α , dok ga inhibiraju FFA, hormon rasta, β_3 adrenergička aktivacija i androgeni (303). Pored CNS-a (hipotalamus i rombencefal) leptinski receptori se nalaze i u perifernim tkivima (β -ćelije pankreasa, mišići) (304, 305). Nivo leptina opada sa restrikcijom kalorijskog unosa i mršavljenjem što je posledica porasta apetita i smanjenja energetske potrošnje, fizioloških mehanizama adaptacije na gladovanje. Leptin učestvuje u regulaciji lipogeneze i stimulaciji oksidacije FFA u skeletnim mišićima (306), struktorno je sličan inflamatornim citokinima i deluje proinflamatorno (307). Urođena leptinska insuficijencija dovodi do gojaznosti, međutim, kod većine gojaznih osoba postoji hiperleptinemija zbog rezistencije specifičnih receptora. Mada je porast leptina u fiziološkim uslovima protektivan u odnosu na razvoj metaboličkih poremećaja hiperleptinemija u gojaznosti ima negativna dejstva. Hiperleptinemija je povezana sa IR, koronarnom bolešću, kardiomiopatijom i pogoršanjem hronične opstruktivne bolesti pluća (308, 309, 310, 311).

Rezistin je adipokin koji u najvećoj meri luče makrofagi (312). Fiziološka uloga rezistina je održavanje normoglikemije tokom gladovanja dok u gojaznosti pogoršava iskorišćavanja glukoze (313). Takođe, nivo rezistina značajno korelira sa procesom ateroskleroze i kardiovaskularnim morbiditetom (314, 315, 316) a postoje i dokazi da bi serumski nivo rezistina mogao poslužiti kao dijagnostički marker akutnog infarkta miokarda (317).

Visfatin je adipokin koji se najvećim delom luči u VAT i direktno deluje na insulinske receptore imitirajući efekte insulina (318). Nivo visfatin korelira sa stepenom IR i ukupnim serumskim holesterolom (319). Lokalnim delovanjem visfatin iz perivaskularnog masnog tkiva ubrzava proces ateroskleroze (320).

Retinol binding protein-4 je adipokin čija je osnovna uloga transport vitamina A u cirkulaciji (321). Ovaj adipokin ihibiše preuzimanje glukoze od strane mišićnih ćelija i povećava glikoneogenezu u jetri a njegove povišene vrednosti postoje kod gojaznih osoba sa razvijenom IR (321).

TNF- α je proinflamatorni citokin koji produkuju aktivisani makrofagi, adipociti i druge ćelije. TNF- α učestvuje u nastanku IR tako što interferira sa signalnim putem insulina i blokira njegovo dejstvo (322). Takođe, FFA snažno stimulišu proizvodnju TNF- α u makrofagima a TNF- α stimuliše lipolizu u adipocitima (323, 324) i lipogenezu u jetri (325). Postoje nesumnjivi dokazi povezanosti nivoa TNF- α sa IR i drugim metaboličkim poremećajima u gojaznosti (326, 327).

Interleukin-6 u najvećoj meri proizvode T limfociti i makrofagi, ali ga produkuju i adipocita, osteoblasti i druge ćelije. Nivo IL-6 korelira sa gojaznošću i IR (328, 329, 330) ali u skeletnim mišićima tokom kontrakcije, preko specifičnih receptora, podstiče preuzimanju glukoze, oksidaciju FFA i deluje antiinflamatorno (331).

Interleukin-10 je citokin koji se sintetiše u monocitima i M2 makrofagima, deluje antiinflamatorno, učestvuje u remodeliranju inflamacijom oštećenih tkiva i obnovi insulinskih signala narušenih delovanjem TNF α i IL-6 (332, 333). Nizak nivo IL-10 postoji kod osoba sa MS i T2DM (334, 335) ali postoje dokazi i da ima ulogu u proces "nestajanja HDL-holesterola" kod nekritično obolelih osoba i inverzno korelira sa nivoom HDL-holesterola, LDL-holesterola a direktno sa vrednostima triglicerida (336). Adiponektin i IL-10 pozitivno koreliraju kod bolesnika sa MS ali ne i kod normalno uhranjenih osoba (337).

Masno tkivo takođe luči i MCP-1 koji negativno utiče na utilizaciju glukoze i smanjuje ekspresiju gena zaduženih za rast i diferencijaciju adipocita, dok ADN poboljšava utilizaciju glukoze inhibicijom MCP-1 (338).

Plazminogen aktivatora inhibitor 1 inhibiše fibrinolizu, ali ima bitnu ulogu i u aterogenezi, angiogenezi i remodeliranju matriksa masnog tkiva (339). Sintetiše se u

VAT i ektočnom masnom tkivu, posebno jetre, u hepatocitima, trombocitima, endotelskim i mišićnim ćelijama krvnih sudova (339, 340).

Adipsin je adipokin koji učestvuje u aktivaciji komplementa, ubrzava resorpciju masnih kiselina, povećava sintezu triglicerida, inhibiše lipolizu i oslobađanje neesterifikovanih FFA iz adipocita i ubrzava transport glukoze u adipocite, povećavanjem broja transportnih molekula i stimulacijom sekrecije insulina (340, 341).

1.3.5. Adiponektin i gojaznost

Adiponektin je adipokin koji se stvara pretežno u zrelim adipocitima i koji povećava insulinsku senzitivnost (342), učestvuje u regulaciji metabolizma lipida (343), deluje kardioprotektivno, antiaterogeno (344), antiinflamatorno (345) i antitumorski (346). Pad nivoa ADN kod gojaznih osoba povezan je sa razvojem većine kardiometaboličkih poremećaja.

1.3.5.1. Sinteza i metabolizam adiponektina

Gen koji kodira sintezu ADN je lociran na 3q27, okružen nekolicinom drugih gena uključenih u patogenezu MS (347). Prema nekim autorima kapacitet sinteze i nivo ADN su genetski determinisani (348). Dominantno mesto sinteze ADN su zreli adipociti dok se 50-100 puta manja količina ovog adipokina stvara u preadipocitima (349). Pored adipocita, ADN se u minimalnim količinama sintetiše u ćelijama mukoze debelog creva, jetri, skeletnoj muskulaturi, placenti i epitelnim ćelijama pljuvačnih žlezda (350). Žene imaju oko 40% viši nivo ADN nego muškarci (351, 352) zato što androgeni deluju inhibitorno na njegovu sintezu (353). Poluživot ADN je 2,5-6 časova (354, 355), mehanizam klirensa nije dovoljno poznat ali se verovatno odvija renalnim i hepatičkim putem (356, 357). Nivo ADN u serumu je 2-20 mg/ml (351), najviši je u kasnim jutarnjim satima a najmanji u toku noći (358).

Nivo ADN je niži kod gojaznih nego normalno uhranjenih osoba jer adipociti u gojaznosti sintetišu manje ADN zbog čega postoji negativna korelacija između njegovog

nivoa u serumu i BMI (351, 352, 359). Nivo ADN mRNA je manji u masnom tkivu gojaznih osoba nego zdravom masnom tkivu (349, 360).

Ekspresija ADN se ne razlikuje u abdominalnom i gluteofemoralnom SAT (360) a rezultate nekih autora da je sinteza ADN veća u SAT nego u VAT (361) ne potvrđuju druge studije (362, 363). Ipak, visceralna gojaznost je nezavisni negativni prediktor nivoa ADN (364) a negativna korelacija postoji i sa sadržajem ektopične masti u jetri (364).

Smanjenje telesne mase kalorijskom restrikcijom (342) ili barijatrijskom hirurgijom (362) praćeno je porastom nivoa ADN dok fizičku aktivnost bez gubitka telesne mase ne prati porast nivoa ADN (366, 367) što pokazuje da fizička aktivnost i mršavljenje poboljšavaju insulinsku senzitivnost različitim mehanizmima a da ADN deluje na insulinsku senzitivnost samo preko smanjenja telesne mase (366).

1.3.5.2. Struktura adiponektina

Struktura ADN nije homogena i u plazmi se on nalazi u globularnom i longitudinalnom obliku. Globularna forma stimuliše β -oksidaciju lipida u skeletnim mišićima dok longitudinalna forma smanjuje *output* glukoze u jetri (368, 369). Postoje tri forme ADN različite molekulske mase: niskomolekularna forma (LWM, *low molecular weight*) odnosno trimere, molekuli srednje težine (MMW, *medium molecular weight*) ili heksamere i visokomolekularna forma (HMW, *high molecular weight*) koja sadrži 12 ili 18 monomernih molekula (370). *High molecular weight* ADN dominira u adipocitima a LMW oblik u cirkulaciji (354). Konverzija oligomera u cirkulaciji nije moguća i odnos HMW i LMW ADN u cirkulaciji zavisi od regulisane sekrecije iz adipocita. Biološki najaktivniji je HMW oblik ADN a za gojaznost je karakteristična smanjen koncentracija HMW ADN (371). Nivo ADN u krvi viši je kod žena nego muškaraca, pretežno zahvaljujući većoj koncentraciji HMW oblika (371).

1.3.5.3. Receptori adiponektina

Specifični intracelularni efekti ADN zavise od aktivnosti receptora (344). Postoje dve forme ADN receptora (AdipoR): tip 1 (AdipoR1) i tip 2 (AdipoR2). AdipoR1 su

ubikvitarno raspoređeni ali su dominantni u skeletnim mišićima, AdipoR2 su ekspresirani prvenstveno u jetri a ekspresija oba tipa receptora je podjednaka u β -ćelijama pankreasa (372), makrofagima, aterosklerotskim lezijama (373) i mozgu (344). AdipoR1 imaju veći afinitet ka globularnom obliku ADN i preko aktivacije AMPK indukuju povećano preuzimanje glukoze i pojačanu oksidaciju FFA u skeletnim mišićima (344). Tip 2 AdipoR su osetljiviji na longitudinalni oblik ADN i odgovorni su za njegov efekat u jetri preko aktivacije AMPK, smanjenje glukoneogeneze i pojačanje efekata insulina u jetri (374). Po svemu sudeći, primarno mesto delovanja HMW ADN je jetra i njegov značaj se ogleda u uticaju na hepatičku insulinsku senzitivnost (375).

Ekspresija ApoR u jetri i skeletnim mišićima raste posle gladovanja i opada nakon ponovnog unosa hrane dok fizička aktivnost povećava ekspresiju ApoR na skeletnim mišićima (376).

1.3.5.4. Adiponektin i metabolizam lipida

Adiponektin je značajan regulator metabolizma lipida i njihovog serumskog nivoa. Pozitivna korelacija između nivoa ADN i serumskog HDL-holesterol (343) je nezavisna od insulinske senzitivnosti i količine viscerarnog masnog tkiva (377, 378). Odnos ADN i HDL-holesterol je uzajaman i realizuje se na više načina (343): stimulativni efekat ADN na sintezu apolipoproteina AI (APOA-I), preko stimulacije PPAR γ i holesterolskog transportera ABCA1 (379, 380), supresija aktivnosti hepatične lipaze (381) i podsticanje aktivnosti LPL (382). Sprega ADN i HDL-holesterol objašnjava pojavu da ADN raste u toku redukovane ishrane i fizičke aktivnosti nezavisno od BMI (383, 384) kao i pad nivoa HDL-holesterol u toku brze i porast u periodu sporije redukcije telesne mase (385). Verovatno je da HDL-holesterol posreduje u protektivnom efektu ADN na koronarnu krvne sudove (386). Većina analiziranih studija (343) ne nalazi značajnu korelaciju nivoa ADN sa serumskim LDL ili ukupnim holesterolom što ukazuje na nezavisnost metabolizma LDL-holesterola od uticaja ADN. Značajna negativna korelacija između nivoa ADN i LDL-holesterola nađena je samo u nekoliko studija u kojima je nivo LDL-holesterol određivan Friedeweldovom jednačinom (381, 386, 387, 388). Negativna korelacija između nivoa ADN i triglicerida potvrđena je u skoro svim

studijama a slična povezanost postoji i između ADN i VLDL-holesterola (343) što pokazuje da je nivo ADN značajnije povezan sa sadržajem triglicerida nego holesterola u VLDL-holesterolu (389). Korelacija između ADN i velikih partikula VLDL-holesterola je značajnija nego povezanost sa malim česticama VLDL-holesterola (390, 391, 392). Povezanost ADN i triglicerida posledica je pojačanog katabolizma a ne smanjene sinteze triglicerida (139, 393). Stimulišući katabolizam APOB koji je najviše prisutan u česticama VLDL i LDL-holesterola, ADN indirektno utiče na serumski nivo triglicerida i LDL-holesterola (139, 392, 394). Više studija potvrđuje negativnu korelaciju između nivoa ADN i APOB (139, 377, 379, 388, 395).

Poređenja nivoa serumskog ADN i histološkog nalaza u bioptatu jetre pokazala su negativna korelacija ADN sa NAFLD, stepenom steatoze, inflamacije i fibroze jetre (396). Adiponektin aktivacijom AMPK inhibiše ekspresiju SREB-1c i smanjuje lipogenezu (397) a aktivacijom PPAR γ intenzivira oksidaciju masti, redukuje sintezu lipida i sprečava razvoj steatoze jetre (398).

1.3.5.5. Adiponektin i insulinska rezistencija

Pozitivna korelacija hipoadiponektinemije i T2DM je potvrđena meta-analizom (399) ali ADN predstavlja i rani prediktor poremećaja metabolizma glukoze u gojaznosti. Rođaci u prvom kolenu bolesnika sa T2DM imaju niži nivo ADN u masnom tkivu i izraženiju IR (400) a ekspresija ADN gena pozitivno korelira sa insulinskom senzitivnošću kod zdravih osoba ali ne i kod rođaka obolenih od T2DM (400). Nivo ADN negativno korelira sa stepenom IR i pad nivoa ADN prethodi razvoju IR (401). Takođe, nivo cirkulišućeg ADN raste sa poboljšanjem insulinske senzitivnosti indukovane smanjenjem telesne mase ili medikamentima (402). Iako je relacija ADN i IR-insulinska senzitivnost poznata, mehanizmi ove povezanosti nisu potpuno rasvetljeni (342). Pozitivni metabolički efekti ADN, kao što su ubrzavanje oksidacije FFA u jetri, povećana utilizacija glukoze i FFA u skeletnim mišićima doprinose očuvanju insulinske senzitivnosti (403). Preko svojih receptora APN menja aktivnost *adaptor protein containing PH domain* (APPL1) povećavajući oksidaciju lipida, translokaciju GLUT4 i preuzimanje glukoze (404).

Kod gojaznih osoba TNF α i drugi proinflamatorni citokini su u inverznoj korelaciji sa ADN i deluju antagonistički u razvoju IR (410, 405). Interakcija AdipoR i APP1 inicira specifičnu fosforilaciju preko AMK, p38 MAPK i Rab5 što povećava translokaciju GLUT4 dok u jetri aktivacijom AMK smanjuje glikoneogenezu (404, 406).

Direktna povezanost ADN, glikemije i insulina nije nedvosmisleno dokazana. Nekoliko multivariantnih analiza je pokazalo da je glikemija našte nezavisni činilac serumskog nivoa ADN (359, 406) što nisu potvrdili i drugi autori (342). *In vitro* insulin stimuliše sekreciju ADN u visceralnim adipocitima (407) ali visoke koncentracije insulina inhibišu sekreciju ADN (400, 408). Adrenergička stimulacija i analozi c-AMP inhibišu sekreciju ADN čime doprinose razvoju IR (409, 410). Tiazolidindioni stimulacijom PPAR γ podstiču produkciju ADN i tako ostvaruju antihiperglikemijski efekat dok ostali oralni agensi, kao metformin, povećavaju insulinsku senzitivnost bez uticaja na nivo APN (411, 412).

1.3.5.6. Adiponektin i inflamacija

Adiponektin je antiinflamatorni adipokin i njegov nivo negativno korelira sa nivoom proinflamatornih CRP, TNF α , IL-6 a pozitivno sa antiinflamatornim IL-10, posebno u gojaznosti, T2DM i kardiovaskularnim poremećajima (413, 414, 415, 416). Promena funkcije makrofaga je u osnovi antiinflamatornog efekta ADN koji se realizuje preko AdipoR1 (417, 418). ADN inhibira ekspresiju vaskularnih adhezionih molekula i proinflamatornih citokina (419, 420).

Adiponektin višestruko utiče na fagocitnu funkciju makrofaga a jedan od načina je sprečavanje produkcije hemotaksičnog IL-8 i smanjenje fagocitoze oštećenih ćelija, mehanizma koji je oslabljen u gojaznosti zbog hipoadiponektinemije (421). Drugi način se realizuje posredstvom C1q receptora, kalretikulina i CD91, nezavisno od AdipoR. Ovim mehanizmom, u ranim fazama inflamacije podstiče se fagocitoza i uklanjanje apoptočnih ćelija i sprečava inflamaciju. Imuna interferencija CRT ili CD91 blokira ADN-stimulisani fagocitozu (422). Međutim, kod hroničnih inflamatornih bolesti ovaj sistem je narušen i ADN koji je visoko ekspresiran u inflamiranom tkivu pospešuje njihovo dalje oštećenje (423, 424).

Adiponektin redukuje sadržaj holesterola u makrofagima i njihovu transformaciju u penaste ćelije (425) i vrlo selektivno pospešuje apoptozu mijelomonocitnih prekursora (426). Takođe, ADN stimuliše diferencijaciju i maturaciju dendritičnih ćelija masnog tkiva sa sledstvenom polarizacijom naivnih CD4 T ćelija u Th1 i Th17 fenotip (427).

1.3.5.7. Adiponektin i kardiovaskularni poremećaji

Vaskuloprotektivna uloga ADN je bazirana na regulaciji odnosa endotelskih, glatkomišićnih ćelija, leukocita i trombocita u krvnim sudovima i cirkulaciji (428). Aterogeneza je rezultat oštećenja endotela, povećane adherence leukocita, monocita i makrofaga, subendotelske akumulacije holesterolskih estara i lokalne inflamacije. Eksperimenti na životinjama su pokazali da ADN ima zaštitne kardiovaskularne efekte (429, 430) što nije nedvosmisleno potvrđeno kliničkim studijama.

Lokalni antiinflamatorni efekat ADN se realizuje sprečavanjem adhezije makrofaga i trombocita na endotel (430), inhibicijom aktivnosti proinflamatornih citokina u endotelskim ćelijama i adheriranim lokalnim makrofagima i stimulacijom sinteze antiinflamatornog IL-10 (431, 432). Adiponektin inhibira TNF α -indukovanu ekspresiju endotelskih adhezivnih molekula koji vezuju monocite, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnog suda stimulisanu vaskularnim endotelnim faktorom rasta i inhibiše agregaciju trombocita (433, 434, 435). Adiponektin suprimira aktivnost proaterogenih činilaca kao što su TNF α , oksidisani LDL, hiperglikemijom stimulisana produkcija ROS i transformacija makrofaga u penaste ćelije (430). Vazodilatatori efekat ADN počiva na stimulaciji sinteze azot monoksida u endotelskim ćelijama (436), inhibiciji proliferacije glatkomišićnih ćelija u zidu krvnih sudova i regulaciji reperfuzije ishemijom oštećenog miokarda i drugih tkiva (437, 438). Adiponektin, posebno HMW oblik, poboljšava reparaciju oštećenog endotela stimulacijom mobilnosti i diferencijacije endotelskih prekursorskih ćelija i inhibicijom njihove apoptoze (439, 440). Značajnu ulogu u očuvanju integriteta zidova krvnih sudova ima i perivaskularno masno tkivo (160, 161, 441).

Vaskuloprotektivni mehanizmi ADN učestvuju u sprečavanju mikrovaskulopatija, ateroskleroze i arterijske hipertenzije. Pored navedenih mehanizama za razvoj arterijske hipertenzije važan je antagonistički odnos ADN i angiotenzina II i smanjena elastičnost

zidova krvnih sudova (442, 443, 444). Neki autori nalaze da je nizak nivo ADN nezavisni faktor rizika za razvoj arterijske hipertenzije u gojaznosti (445, 446) dok drugi autori ne potvrđuju ovaku povezanost (447). Povezanost debljine intime medije karotidnih arterija (CAIMT) kao markera supkliničke ateroskleroze sa nivoom ADN, količinom epikardne masti i sa steatozom jetre potvrđena je u nekim studijama (448, 449).

Epidemiološki podaci o povezanosti hipoadiponektinemije i koronarne bolesti su nekonzistentni. Neke analize pokazuju da je nizak nivo ADN povezan sa rizikom za razvoj koronarne bolesti, progresijom koronarne kalcifikacije, stabilnošću koronarnog plaka i produženjem QT intervala (450, 451, 452) dok druge studije i dve meta-analize ne potvrđuju prognostički značaj ADN (453, 454, 455, 456). Suprotno, novije studije ukazuju da visok nivo ADN korelira sa rizikom od srčane smrti i srčane insuficijencije kod osoba sa stabilnom ishemijskom bolešću srca (457).

Pored vaskuloprotektivnog, ADN ima i kardioprotektivni efekat na sistemskom i lokalnom nivou jer kardiomiociti sintetišu ADN i ekspresiraju oba tipa AdipoR (458, 459). Adiponektin štiti miokard od oksidativnog stresa (460), reguliše reperfuziju ishemičnih zona (437, 438), modelira hipertrofiju miokarda (461, 462, 463, 464) i sprečava kardijalnu fibrozu izazvanu angiotenzinom II (465). Miokardna sekrecija ADN je smanjena kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i srčanom insuficijencijom (466, 467). Mada eksperimentalne studije dokazuju kardioprotektivni učinak ADN, neke kliničke studije pokazuju suprotno, da je visok nivo ADN povezan sa povišenim rizikom smrti i sa težinom kongestivne srčane insuficijencije. Ovi nalazi su u suprotnosti sa kardioprotektivnim efektom ADN što otvara pitanja da li je ADN karika u razvoju srčane insuficijencije ili nevini posmatrač, da li je povećana produkcija ADN deo kompenzatornih mehanizama na oksidativni stres i inflamaciju ili se srčana insuficijencija komplikuje “adiponektinskom rezistencijom” (458)?

1.3.5.8. Ostale uloge adiponektina

Pored uticaja na efekat insulina, metabolizam glukoze i lipida, ADN utiče na energetski bilans i preko hipotalamus. Mala količina trimera i heksamera ADN prelazi iz

cirkulacije u likvor i preko AdipoR ekspresiranih u hipotalamusu indukuje potrošnju energije i smanjenje telesne mase (468).

Adiponektin, preko efekta na MSC u kosnoj srži, utiče na osteogenezu i hematopoezu. Koštani adipociti sintetišu veće količine ADN nego masno tkivo u ostalim delovima tela što može doprineti neočekivano visokoj koncentraciji ADN u cirkulaciji (173). Adiponektin utiče na funkciju hematopoezne niše (469), stimuliše proliferaciju i usporava diferencijaciju hematopoeznih ćelija (187). Postoji obrnuta korelacija između diferencijacije MSC u pravcu adipocita i osteoblasta (166, 470), pri čemu ADN podstiče osteogenezu na više načina. Opredeljivanje MSC u pravcu osteoblasta ADN podstiče preko AdipoR1, aktivacijom COX2 i Runx2 prenosa signala (471, 472). Pored toga, ADN povećanjem ekspresije COX2 u adipocitima podstiče sintezu prostaglandina 2, odgovornog za obnovu kosti posle fizičkog stresa (36, 473). Hipoadiponektinemija je jedan od razloga povezanosti osteoporoze i povećanja mase koštane masti tokom starenja, gojaznosti i dijabetesa (474, 475, 476, 477). Razvoju osteoporoze u dijabetesu doprinosi i nedovoljan broj MSC i osteoprogenitora u cirkulaciji (478) kao posledice „dijabetesne mobilopatije“ (479).

„Dijabetesna mobilopatija“ je smanjena mobilizacija prekursora iz tkiva u cirkulaciju, prvi put opisana kod bolesnika sa T2DM u prikupljanju hematopoeznih matičnih ćelija iz kosne srži granulocitnim faktorom rasta za potrebe transplantacije (479, 480). Kasnija istraživanja su pokazala da se mobilopatija odnosi na MSC i druge prekursore i da se javlja kod gojaznih osoba rano, pre razvoja dijabetesa (481, 482). Posledica malog broja MSC u cirkulaciji je slaba obnova oštećenog endotela (483), koštanog (484), masnog (485) i drugih tkiva što je vrlo značajno u razvoju kardiometaboličkih poremećaja povezanih sa gojaznošću (481, 486). Veza receptora CXC hemokina 4 (CXCR4) i liganda CXCL12 je odgovorna za zadržavanje MSC u kosnoj srži (487). Vezivanje CXCR4 za mobilizatore oslobođene iz oštećenih tkiva (TGF β , SDF21, SDF-1) i inhibicija CXCR4-CXCL12 veze povećava mobilnost matičnih ćelija uz učešće adrenergičke stimulacije (488). Delovanjem na mikrookolinu matičnih ćelija i CXCR4 receptore ADN pospešuje mobilnost MSC i drugih prekursora (489, 490) zbog čega je hipoadiponektinemija u dijabetesu i gojaznosti praćena mobilopatijom i smanjenom regenerativnom sposobnošću oštećenih tkiva (50).

1.4. Šećerna bolest

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) je metabolička bolest koju karakteriše hronična hiperglikemija nastala kao posledica defekta u insulinskoj sekreciji i/ili dejstvu insulina praćenog poremećajem metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina (491). Simptomi izražene hiperglikemije su poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak na telesnoj masi, zamućenje vida, usporeno zarastanje rana, sklonost infekcijama i drugo. Akutne posledice hiperglikemije koje ugrožavaju život bolesnika su dijabetesna ketoacidoza (apsolutni deficit insulina) i neketogeno hiperosmolarno stanje. Dugotrajna hronična hiperglikemija dovodi do oštećenja bubrega, srca, očiju, nerava, krvnih sudova i drugih tkiva i organa, što je uzrok hroničnih komplikacija dijabetesa kao što su oštećenje vida i slepilo (retinopatija), terminalna bubrežna slabost (nephropatija), ulcerozne promene na stopalima, Charcot artropatija (periferna neuropatija), autonomna neuropatija (kardiovaskularni, gastrointestinalni i genitourinarni poremećaji) (autonomna neuropatija), koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularni inzult i periferne okluzivne arterijske bolesti (PAOB) (aterosklerotske promene). Takođe, arterijska hipertenzija, lipidski i lipoproteinski poremećaji su veoma česti u populaciji obolelih od dijabetesa.

Slika 3. Tipovi šećerne bolesti, etiologija i stadijumi (adaptirano iz: American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S81-S90);

Types	Stages	Normoglycemia	Hyperglycemia				
		Normal Glucose Regulation	Impaired Glucose Tolerance or Impaired Fasting Glucose (Prediabetes)	Diabetes Mellitus	Not insulin requiring	Insulin requiring for control	Insulin requiring for survival
Type 1*					←	→	
Type 2					←	→	
Other Specific Types**					←	→	
Gestational Diabetes**					←	→	

1.4.1. Tip 1 i specifični oblici šećerne bolesti

Različiti patogenetski procesi su uključeni u nastanak šećerne bolesti, od autoimunski posredovanog oštećenja β -ćelija endokrinog pankreasa sa nastankom apsoultnog deficit-a insulina do mnogobrojnih poremećaja koji indukuju rezistenciju na dejstvo insulina. Prema patogenetskim mehanizama dijabetes se klasificuje kao tip 1, tip 2, gestacijski i drugi specifični oblici dijabetesa (slika 3) (492).

Tip 1 dijabetesa (T1DM) može biti imunski posredovan i idiopatski. Imunski posredovan T1DM čini 5-10% svih slučajeva dijabetesa i nastaje kao posledica ćelijski posredovane autoimunske destrukcije β -ćelija endokrinog pankreasa. Ovaj tip bolesti često je povezan sa drugim autoimunskim bolestima (Graves-Basedowa bolest, Hashimoto tiroiditis, Addisonova bolest, celijakija, perniciozna anemija, miastenija, vitiligo, autoimunski hepatitis i dr.). Kod većine bolesnika (85-90% slučajeva) u vreme

utvrđivanja hiperglikemije našte postoje jedno ili više autoantitela koji su markeri autoimunskog oštećenja β -ćelija endokrinog pankreasa (autoantitela na ćelije ostrvaca, autoantitela na insulin, autoantitela na GAD, autoantitela na tirozin-fosfataze IA-2 i IA-2b) (492). Takođe, T1DM je povezan sa HLA-DR/DQ alelima od kojih su neki predisponirajući za nastanak bolesti dok drugi imaju zaštitnu ulogu (492). Brzina destrukcije β -ćelija je varijabilna, po pravilu je brža kod dece nego kod odraslih osoba. Poseban entitet je *latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) koji se javlja u srednjem životnom dobu, sporo progredira, pokazuje karakteristike autoimune bolesti (najčešće prisustvo GAD autoantitela) i završava insulinskom zavisnošću (493). Idioptaski oblik T1DM je bolest nepoznatog uzroka, bez znakova autoimuniteta i bez povezanosti sa HLA haplotipom ali sa izraženom naslednošću. Javlja se kod osoba azijskog i afričkog porekla sa varijabilnim periodom razvoja insulinske zavisnosti (492).

Gestacijski dijabetes obuhvata sve slučajeve hiperglikemije prvi put registrovane u toku trudnoće (492). Ovaj oblik dijabetesa je prolazan i prestaje posle porođaja i treba ga odvojiti od T2DM prvi put dijagnostikovanog u trudnoći (492).

Drugi specifični oblici dijabetesa nastaju kao posledica genetskih defekata u funkciji β -ćelija endokrinog pankreasa (različite forme *maturity-onset diabetes of the young*-MODY, neonatalni dijabetes, mutacije mitohondrijalne DNK i dr.) defekta u insulinskom delovanju (tip A insulinske rezistencije, leprehaunizam, Rabson-Mendenhallov sindrom, lipoatrofični dijabetes i dr.), oštećenja egzokrinog pankreasa (pankreatitis, trauma pankreas, pankreatektomija, neoplazma, cistična fibroza, hemohromatoza, fibrokalkulusna pankreatopatija i dr.), u okviru drugih endokrinopatija (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feohromocitom, hipertireoidizam, somatostatinom, aldosteronom i dr.) ili kao posledica delovanja lekova i hemikalija (vakor, pentamidin, nikotinska kiselina, glukokortikoidi, tiroidni hormoni, diazoksid, β -adrenergički agonisti, tiazidi, dilantin, γ -interferon i dr.) i virusnih infekcija (kongenitalna rubela, citomegalovirus i dr.). Grupi specifičnih oblika dijabetesa pripadaju i neuobičajene forme imunski posredovanog dijabetesa (*stiff-man* sindrom, anti-insulin receptorska antitela) i povremeno javljanje šećerne bolesti u sklopu nekih genetskih sindroma (Downov sindrom, Klinefelterov sindrom, Turnerov sindrom, Wolframov

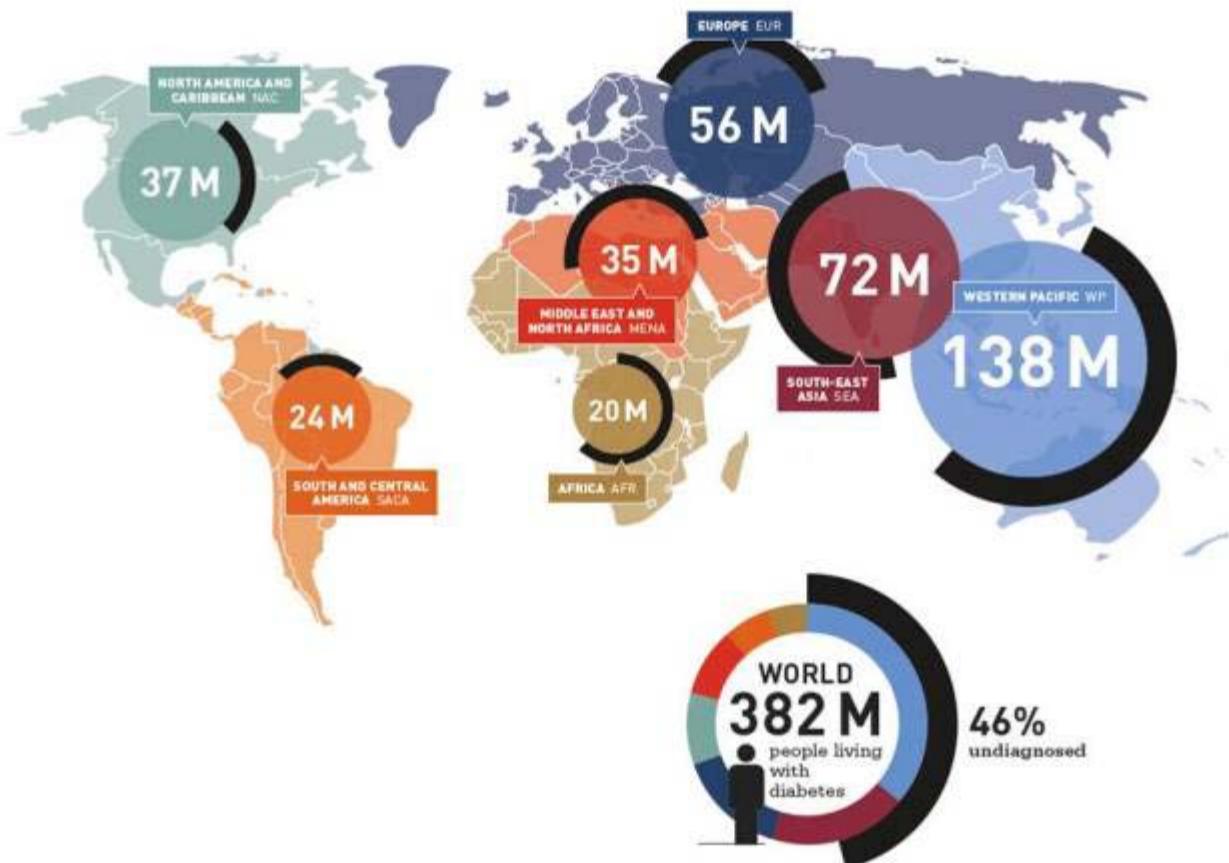
sindrom, Friedreichova ataksija, Huntingtonova horeja, Laurence-Moon-Biedlov sindrom, miotonična distrofija, porfirija, Prader-Williev sindrom i dr.).

1.4.2. Tip 2 šećerne bolesti

Tip 2 dijabetesa je najčešći oblik šećerne bolesti (90-95% slučajeva) i među najrasprostranjenijim je hroničnim bolestima u svetu sa velikim socijalno-medicinskim značajem. Modernizacija društva praćenja industrijalizacijom i urbanizacijom temeljno je promenila ishranu, fizičku aktivnost i životne navike ljudi sa dramatičnim porastom učestalosti T2DM u poslednjih nekoliko decenija, posebno u nekim etničkim grupama (494). Danas u svetu oko 382 miliona ljudi u svetu boluje od dijabetesa (slika 4) uz procenu da će broj obolelih porasti na skoro 592 miliona do 2035. godine (495). Globalna prevalencija šećerne bolesti je 8,3%, sa najvećom učestalošću u regionu Srednjeg Istoka i Severne Afrike (10,9%), Severne Amerike i Karipskih ostrva (9,6%), Jugoistočne Azije (8,7%), Južne i Centralne Amerike (8,2%) i Zapadne Afrike (8,1%), dok je najmanja učestalost registrovana u supersaharskoj Africi (5,7%) (495). Apsolutna i komparativna prevalencija T2DM u Evropi je 8,5% i 6,8% sa najmanjom učestalošću u Moldaviji (2,4%) i najvećom u Turskoj (14,9%) (496) a procenjeni porast učestalosti dijabetesa do 2035. godine (22,4%) je najmanji od svih svetskih regiona (495). Predviđen globalni rast učestalosti T2DM do 2035. godine je 55% uz najveći porast (preko 100%) u supersaharskoj Africi (495).

Tip 2 dijabetesa odlikuje široki spektar i stepen poremećaja insulinske sekrecije sa jedne i različit nivo IR sa druge strane. Većina bolesnika sa T2DM je gojazna, deo bolesnika normalno uhranjen ali ih sve ih odlikuje povećana količina intraabdominalnog masnog tkiva (492). Tip 2 dijabetesa dugo vremena ostaje neprepoznat jer često ima blag početak bez karakterističnih simptoma u dužem vremenskom periodu. Učestalost T2DM pozitivno korelira sa starošću, gojaznošću i fizikom neaktivnošću, dislipidemijom, hipertenzijom i prethodnim gestacijskim dijabetesom, uz rasne i etičke varijacije (492). Nasledna komponenta u T2DM je mnogo značajnija nego u T1DM ali su genetski mehanizmi kompleksni i još uvek nedovoljno ispitani.

Slika 4. Epidemiologija šećerne bolesti (adaptirano sa: www.idf.org);



1.4.2.1. Patogeneza tipa 2 šećerne bolesti

Insulin je polipeptidni hormon koji luče β -ćelije smeštene u Langerhansovim ostrvcima endokrinog dela pankreasa i čija je osnovna uloga homeostaza metabolizma glukoze kod sisara. Pored β -ćelija, pankreasna ostrvca sadrže i druge tipove ćelija kao što su α -ćelije koje luče glukagon, δ -ćelije koje luče somatostatin i F-ćelije koje luče pankreasni polipeptid (494). β -ćelije su visoko specijalizovane za proizvodnju i skladištenje insulina. Gen odgovoran za sintezu insulinskog prekursora preproinsulina nalazi se na kratkom kraku hromozoma 11 (497). Odvajanjem signalnog peptida od preproinsulina u endoplazmatskom retikulumu (ER) nastaje proinsulin, koji se sastoji od

A i B lanca insulina i C-peptida i skladišti se u sekretornim granulama u Goldžijevom aparatu (494). Delovanjem brojnih peptidaza dolazi do odvajanja insulina i C-peptida, koji se iz β -ćelija izlučuju procesom egzocitoze u ekvimolarnim koncentracijama (494).

Insulinska produkcija i sekrecija su regulisane koncentracijom hranljivih materija u cirkulaciji, u prvom redu glukoze, ali i delovanjem mnogih hormona i aktivnošću autonomnog nervnog sistema (494).

β -ćelija prepoznaje veoma suptilne promene u ekstracelularnoj koncentraciji glukoze i u odnosu na njih prilagođava insulinsku sintezu i sekreciju. Transport glukoze u β -ćeliju vrše glukozni transporteri (GLUT) (498) koji brzo izjednačavaju ekstracelularnu i intracelularnu koncentracije glukoze. Glukokinaza u β -ćelijama fosforiliše glukozu koja u ovom obliku postaje indikator ekstracelularne koncentracije glukoze i regulator sinteze i lučenje insulina (499). Insulinska sekrecija u β -ćelijama regulisana koncentracijom ekstracelularne glukoze je dvofazna. Prva faza traje kratko, nekoliko minuta i karakteriše je brz porast koncentracije insulina. Druga faza je dugotrajna sa nižom stopom insulinske sekrecije i održava se sve dok je koncentracije ekstracelularne glukoze visoka (494). Osnovni mehanizam koji povezuje metabolizam glukoze i insulinsku sekreciju je sinteza ATP koja zatvara ATP-zavisne kalijumske kanale (K_{atp}) i izaziva sledstvenu depolarizaciju membrane β -ćelije, influksom kalcijumskih jona koji podstiču egzocitozu insulina iz sekretornih granula (494). Stimulacija insulinske sekrecije može biti i nezavisna od zatvaranja K_{atp} ali ovi mehanizmi nisu potpuno rasvetljeni (494). Takođe, pojedine aminokiseline kao što su leucin, lizin i arginin mogu stimulisati insulinsku sekreciju nezavisno od glukoze. Sekretorna funkcija β -ćelija je regulisana i koncentracijom samog insulina i drugih hormona poreklom iz drugih ćelija pankreasnih ostrvaca (glukagon, somatostatin, pankreasni polipeptid) (494).

Aktivnost ostrvaca endokrinog pankreasa pod kontrolom je autonomnog nervnog sistema. Vlakna parasimpatikusa koja inervišu pankreasna ostrvca potiču od intrapankreasnih ganglija koje se nalaze pod kontrolom dorzalnog jedra vagusa (500). Osnovni neurotransmiter parasimpatikusa acetilholin stimuliše oslobođanje insulina i glukagona (500). Simpatička inervacija ostrvaca potiče od celijačne i paravertebralne ganglije (500). Osnovni neurotransmiter simpatičkog nervnog sistema je noradrenalin koji može da deluje kako inhibitorno (α_2 -receptori) tako i stimulativno (β_2 -receptori) na

funkciju β -ćelije dok na α -ćeliju deluje stimulativno aktivacijom obe vrste receptora (494). Takođe, sekrecija insulina i glukagona se nalazi i pod kontrolom mnogobrojnih parasimpatikusnih neuropeptida (*gastrin-releasing polipeptide*, VIP, PACAP) koji stimulišu sekreciju insulina i glukagona kao i od simpatikusnih neurotransmitera (galanin, NPY), koji inhibišu sekreciju insulina (494).

Insulinsku sekreciju kontrolišu i inkretini, hormoni koje luče specijalizovane endokrine ćelije gastrointestinalnog trakta kao odgovor na absorpciju hrane (494). Najvažniji među njima su glukagonu sličan peptid-1 (*glucagon like peptide-1*, GLP-1), glukozno-zavisni insulinotropni peptid (GIP) i holecistokinin. Inkretinski hormoni podstiču insulinsku sekreciju posle unošenja hrane (494). Glukagonu sličan peptid-1 sekretuju L-ćelije smeštene u završnom delu tankog creva i u debelom crevu (501). Pored toga što stimuliše insulinsku sekreciju, GLP-1 inhibiše sekreciju glukagona, usporava pražnjenje želuca i izaziva osećaj sitosti (501). Takođe, postoje eksperimentalni dokazi da GLP-1 stimuliše proliferaciju i diferencijaciju a inhibiše apoptozu β -ćelija (501). Poluživot GLP-1 je veoma kratak i njegova degradacija se odvija pod dejstvom dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (501). Zbog toga analozi GLP-1 sa produženim poluživotom i inhibitori DPP-4 imaju široku primenu u terapiji T2DM. Duodenalne i jejunalne K-ćelije luče GIP, nazvan i gastrični inhibitorni peptid jer inhibiše lučenje želudačne kiseline, koji podstiče insulinsku i glukagonsku sekreciju a inhibiše sekreciju GLP-1 (494). Holecistokinin luče I-ćelije gastrointestinalnog trakta kao odgovor na ingestiju masti i proteina i samo u visokim koncentracijama stimuliše sekreciju insulina (494).

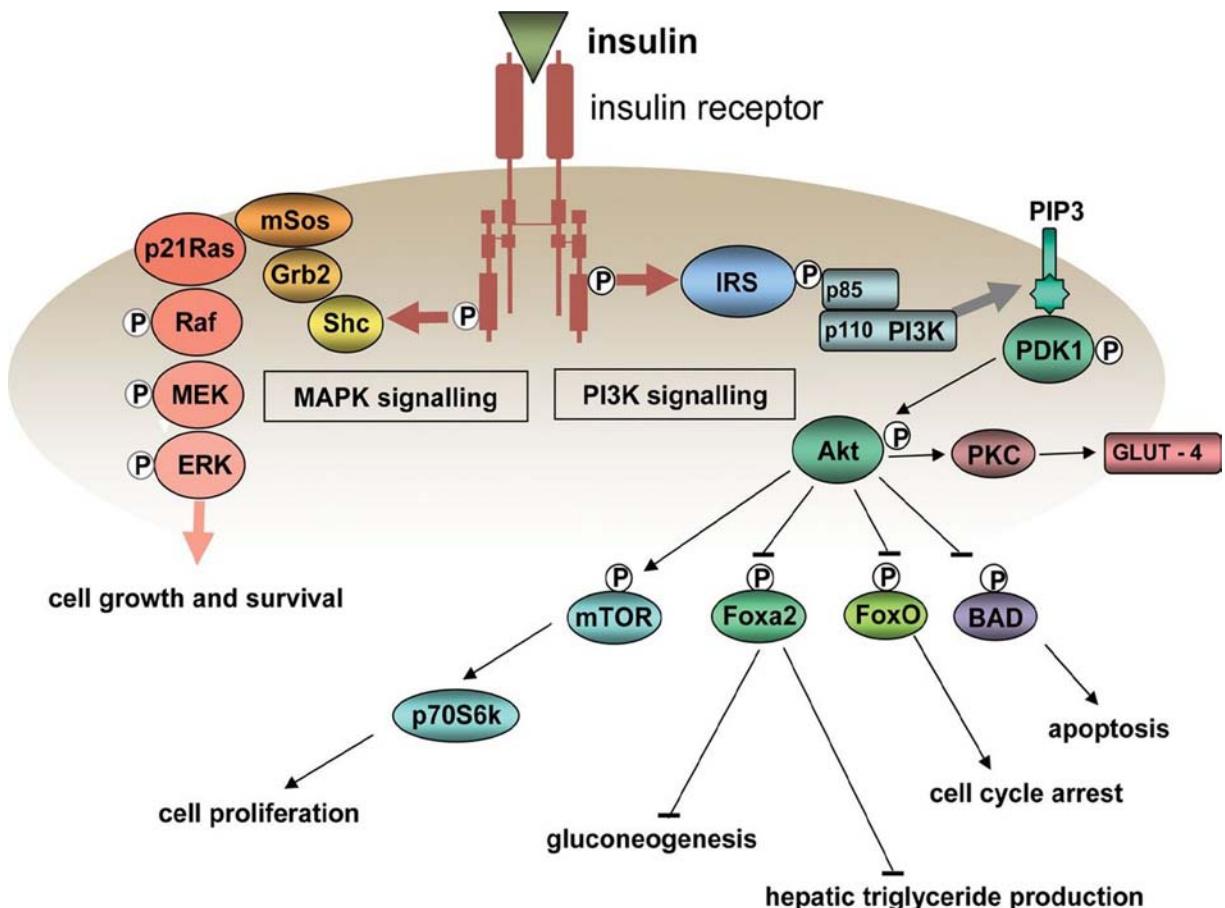
Insulinska sekrecija se nalazi i pod uticajem adipokina, od kojih neki inhibišu (leptin, rezistin, apelin, RBP-4 i dr.) dok drugi stimulišu (ADN, visfatin, FGF-21, i dr.) sekreciju insulina (502). Laboratorijska ispitivanja na ćelijskim kulturama ukazuju da β -ćelije čoveka i glodara eksprimiraju AdipoR ali da ADN stimuliše sekreciju insulina kod glodara ali ne i kod čoveka (502).

Insulin deluje preko insulinskih receptora eksprimovanih na ciljnim tkivima (jetra, masno tkivo, skeletni mišići). On je ključni regulator energetske homeostaze i učestvuje u skladištenju ugljenih hidrata, masti i aminokiselina u jetri, masnom tkivu i skeletnim mišićima dok istovremeno inhibiše njihov katabolizam. Insulin u skeletnim mišićima i

masnom tkivu stimuliše transport glukoze u ćelije, glikolizu i glikogenezu i inhibiše glikogenolizu. Takođe, insulin inhibiše lipolizu u adipocitima, stimuliše sintezu FFA i triglicerida u mišićnom i masnom tkivu i povećava oksidaciju FFA u skeletnim mišićima (494). Takođe na nivou jetre smanjuje oslobađanje glukoze, inhibiše glikogenolizu i glukoneogenezu a povećava sintezu glikogena i FFA (494). Pad koncentracije insulina i aktivacija kontraregulatornih hormona dovodi do oslobađanja hranljivih materija iz pomenutih depoa u periodima gladovanja. Pored centralne uloge u homeostazi glukoze, insulin je značajan regulator sinteze proteina i lipida, mitoze, diferencijacije, proliferacije i apoptoze ćelija (494).

Insulinski receptor je glikoprotein iz porodice tirozin-kinaznih receptora i sastoji se od dve α i dve β subjedinice (Slika 5) (494). Pored insulina, receptor može biti aktiviran i od IGF-1, IGF-2. Aktivisani insulinski receptor indukuju fosforilaciju *insulin receptor substrate protein-1* (IRS1) što preko *Src homology 2* (SH2) domena prepoznaće PI3K, koja pokreće kaskadnu fosforilaciju do aktivacije *protein kinase B* (Akt) i translokacije GLUT4. Rezultat navedene kaskade reakcija je povećanje afiniteta ćelija prema glukozi i njenog povećanog transporta iz krvotoka u ciljna tkiva (494). Aktivacija istog signalnog puta dovodi i do inaktivacije *glycogen synthase kinase 3* (GSK3) i sledstvene stimulacije sinteze glikogena (494). Insulin, mimo ovog signalnog puta, može izazvati PI3K-nezavisnu translokaciju GLUT4 aktivacijom puta prenosa signala preko Cbl, CAP, Crk, C3G i *guanosine triphosphate* (GTP) *binding protein* TC10 (494). Takođe, preko *Forkhead box* (FOX) proteina, insulin reguliše eksresiju gena koji kodiraju jetrene enzime uključene u proces glukoneogeneze i produkcije triglicerida (494). Pokretanje Akt dovodi do inaktivacije GSK3 i aktivacije *mammalian target of rapamycin* (mTOR) signalnog puta što promoviše sintezu proteina i skladištenje aminokiselina (494). Takođe, insulin reguliše sintezu lipida regulacijom ekspresije *sterol regulatory element binding proteins* (SREBP) (494). Konačno, insulin reguliše ćelijsku proliferaciju i apoptozu preko PI3K/Akt signalnog puta a rast i preživljavanje ćelija preko *mitogen activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases* (MAPK/ERK) signalnog puta (494).

Slika 5. Osnovni signalni putevi aktivirani posredstvom insulinskog receptora
 (adaptirano iz: Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinemia in the development
 and progression of cancer. Clin Sci (Lond) 2009; 118:315-332);

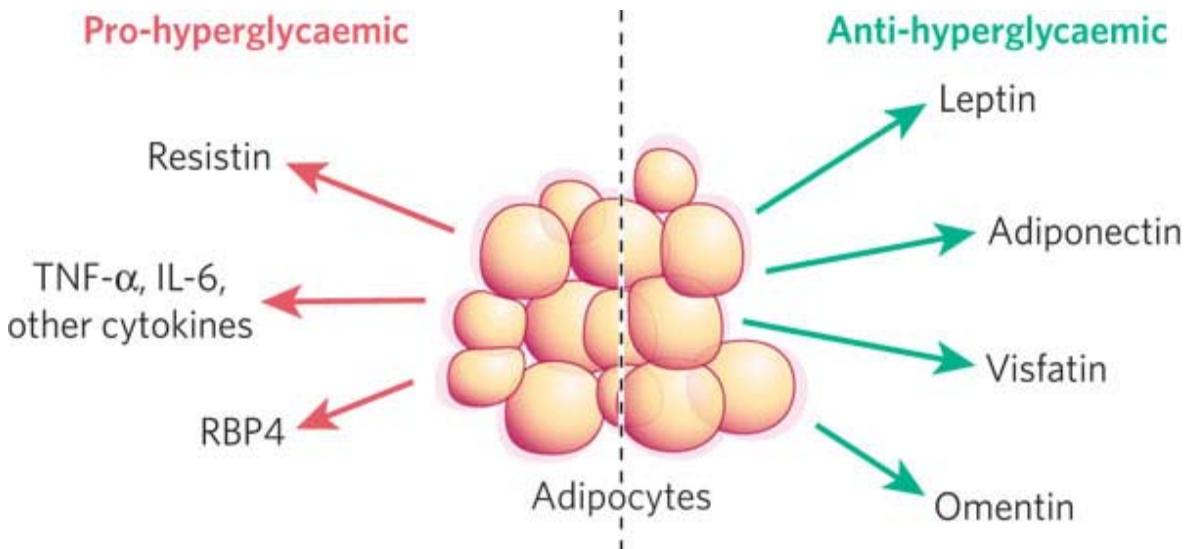


Adipokini regulišu dejstvo insulina uticajem na insulinsku senzitivnost u ciljnim tkivima, na taj način utičući na metabolizam glukoze (Slika 6). Inflamacija u masnom tkivu povećava sekreciju proinflamatornih (IL-6, TNF- α , RBP-4, rezistin, hemerin i dr.) i smanjuje produkciju antiinflamatornih (ADN, visfatin, omentin, apelin i dr.) adipokina. Proinflamatori adipokini smanjuju a antiinflamatori povećavaju insulinsku senzitivnost i njihov odnos je bitna karika u nastanku IR (503). Leptin izvorno ima insulinsenzitivišuće osobine ali njegovo antihiperglikemijsko dejstvo potira njegov inhibitorni efekat na sekreciju insulina, proinflamatori uticaj i česta pojava leptinske rezistencije.

Adiponektin poboljšava insulinsku senzitivnost i sprečava razvoj insulinske IR jer preko AMPK inhibiše glukoneogeneze u jetri, povećava oksidaciju FFA i smanjuje nagomilavanje masti u skeletnim mišićima (504).

Slika 6. Uticaj različitih adipokina na metabolizam glukoze (adaptirano iz: Rosen ED et al. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature 2006;

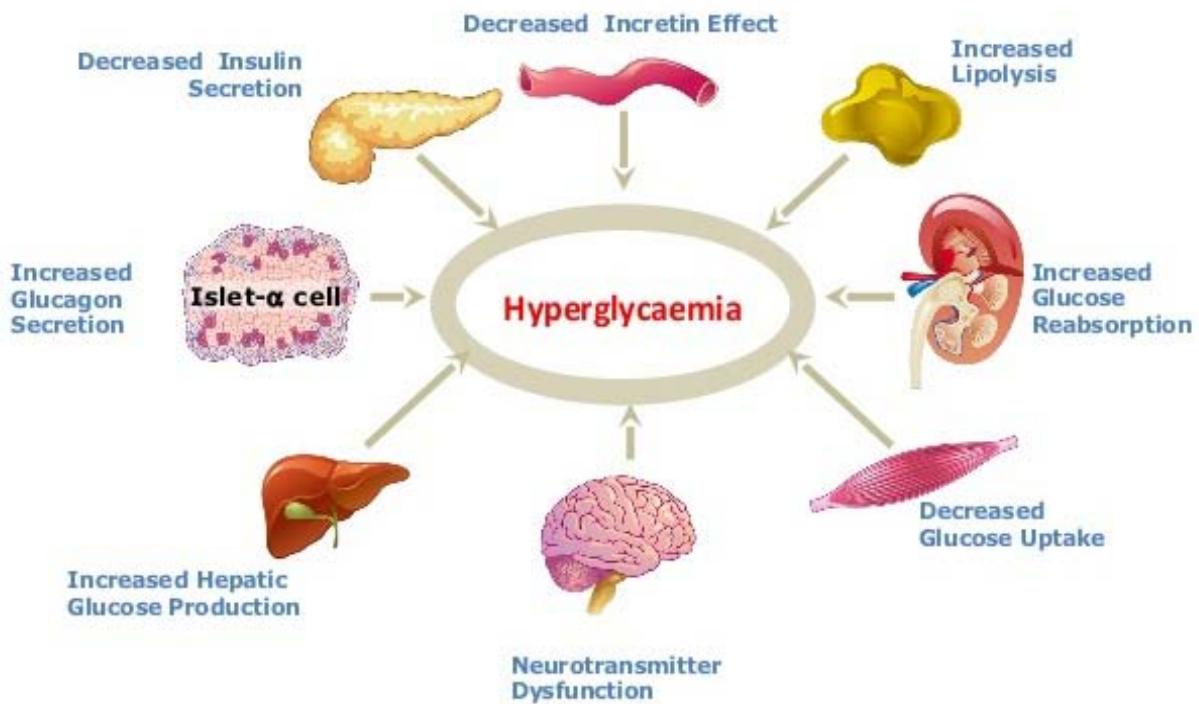
444:847-853);



Tip 2 dijabetesa nastaje kao posledica nedovoljne kompenzatorne sposobnosti β -ćelija da održe homeostazu glukoze u uslovima IR. Disfunkcija masnog tkiva u gojaznosti sa povećanim oslobađanjem FFA i proinflamatornih citokina uz smanjenju sekreciju ADN i drugih antiinflamatornih produkata indukuje poremećaje u insulinskoj signalizaciji i razvoj IR. Povećanom sekrecijom insulin-a β -ćelije endokrinog pankreasa pokušavaju da nadomeste smanjenu osetljivost cilnjih tkiva na dejstvo insulin-a. Vremenom dolazi do smanjenja sekrecije insulin-a u odgovoru na porast ekstracelularne koncentracije glukoze što dovodi do pojave postprandijalne hiperglikemije. Povećana koncentracija glukoze u sadejstvu sa povećanom količinom FFA (povećana lipoliza i smanjenje njihove oksidacije) ima glukolipotoksični efekat na β -ćelije. Progresivno smanjenje mase i sekretornog kapaciteta β -ćelija čini da raspoloživa koncentracija insulin-a nije dovoljna za adekvatnu inhibiciju hepatičke produkcije glukoze, zbog čega u

sledu događaja nastaje i hiperglikemija našte. Razvoju hiperglikemije doprinose i povećanje produkcije glukagona u α -ćelijama, smanjenje inkretinskog efekta i povećanje reapsorpcije glukoze u bubrežnim tubulima (slika 7) (494). Prepostavlja se da opadanje sekretorne funkcije β -ćelija počinje dvanaest godina pre postavljanja dijagnoze T2DM kada je sekretorni kapacitet prepolovljen (505).

Slika 7. Osnovni patofiziološki poremećaji u T2DM (adaptirano iz: DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009; 58:773-795);



1.4.2.2. Adiponektin i tip 2 šećerne bolesti

Meta-analiza prospektivnih studija nesumnjivo je potvrdila inverzni odnos inicijalnog nivoa ADN i rizika razvoja T2DM, nezavisno od pola, BMI, metoda određivanja nivoa ADN, načina postavljanja dijagnoze dijabetesa, broja i dužine praćenja ispitanika (399). Visoke koncentracije ADN imaju protektivnu ulogu u razvoju T2DM i

kardiovaskularnih poremećaja (506). Interesantno je da rizik od razvoja T2DM postoji i pri nižim serumskim koncentracijama ADN kod bolesnika koji su preležali akutni infarkt miokarda (507) i cerebrovaskularni inzult (508).

Hipoadiponektinemija je karakteristična za osobe obolele od T2DM i pad nivoa ADN u serumu prethodi nastanku IR a njegov nivo raste sa poboljšanjem insulinske senzitivnosti (509). Ipak, činjenica da je nivo ADN povišen u bolesnika sa T1DM i odsustvom insulinske sekrecije (510) zahteva oprez u tumačenju kauzalne povezanosti sekrecije insulina i ADN iako i u T1DM nivo ADN korelira sa stepenom insulinske senzitivnosti (511).

Povezanost između nivoa ADN i hroničnih degenerativnih komplikacija u T2DM predmet je mnogih kliničkih ispitivanja. Podaci ukazuju na inverznu povezanost nivoa ADN i koronarne bolesti (512), dijabetesnog stopala (513) i rizika za razvoj umerene bubrežne disfunkcije (514) i procenjene jačine glomerulske filtracije (515) kod bolesnika sa T2DM. Prospektivna analiza koje je proučavala odnos između inicijalnog nivoa ADN i ukupnog mortaliteta starijih osoba sa T2DM pokazala je da su viši nivoi ADN povezani sa većim ukupnim mortalitetom (516).

1.4.2.3. Adiponektin i predijabetes

Predijabetes predstavlja poseban entitet koji obuhvata stanja poremećenog metabolizma glukoze i može da se manifestuje kao povišena glikemija našte, glukozna intolerancija ili njihova kombinacija. Dijagnoza dijabetesa se postavlja na osnovu dijagnostičkih kriterijuma postavljenih od strane *American Diabetes Association* (ADA) iz 2014. godine (492). Predijabetes je faktor rizika za razvoj dijabetesa i KVB i njegovo utvrđivanje predstavlja trenutak kada je potrebno početi sa sprovođenjem adekvatnih preventivnih mera u cilju sprečavanja ili odlaganja njihovog razvoja. Očekivano, niži nivo ADN je karakteristika osoba sa predijabetesom (517). Takođe, niži nivoi ADN su povezani i sa izolovanom povišenom glikemijom našte (518) i glukoznom intolerancijom (519).

1.5. Kardiometabolički profil i gojaznost

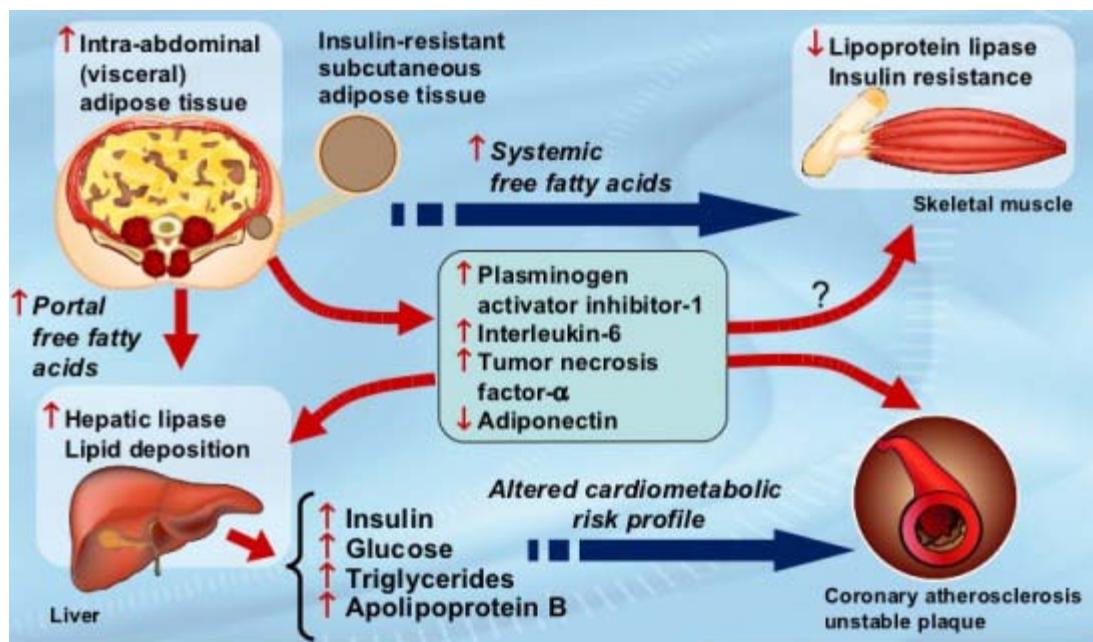
Kardiometabolički profil je skup anamnističkih, kliničkih, biohemijskih i radioloških karakteristika koji korelira sa individualnim nivoom rizika za razvoj kardiovaskularnih poremećaja i T2DM. Uzrok njihovog razvoja prvenstveno leži u postojanja aterogene dislipidemije i IR. Osnovni surogat kardiometaboličkog profila su definisane komponente MS (obim struka, krvni pritisak, glikemija naše, nivo HDL-cholesterola i triglicerida) ali on obuhvata i čitav niz drugih činilaca koji mogu imati značaj u proceni individualnog rizika za razvoj KVB i T2DM (način ishrane, pušačke navike, konzumiranje alkohola, dodatni antropometrijski parametri, nivo LDL-cholesterola, parametri inflamacije, parametri metabolizma gvožđa, mikroalbuminurija i dr.). Pošto veliki broj osoba, naročito gojaznih, ispunjava kriterijume za postavljanje dijagnoze MS potrebno je traganje za novim parametrima koji su povezani sa individualnim kardiometaboličkim rizikom. Ovo bi omogućilo pravovremenije i preciznije određivanje individualnog rizika za razvoj metaboličkih poremećaja. Navedeni parametri, zbog potrebe merenja u velikoj populaciji ugroženog stanovništva, moraju biti dostupni, jednostavnji, jeftini i reproducibilni. Rana identifikacija pojedinaca sa visokim kardiometaboličkim rizikom omogućava blagovremenu primenu mera za sprečavanje razvoja metaboličkih i aterosklerotskih poremećaja.

1.5.1. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom je skup kardiovaskularnih faktora rizika: centralna gojaznost, arterijska hipertenzija, povišena glikemija naše i aterogena dislipidemija. Dijagnostika MS se zasniva na merenju obima struka, krvnog pritiska, glikemije naše, vrednosti HDL-cholesterola i triglicerida i na prisustvu najmanje tri pozitivna kriterijuma. Najviše korišćene klasifikacije su *National Cholesterol Education Program-Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults-Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) iz 2001. godine (520) i *The International Diabetes Federation Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome* iz 2005. godine (521). Osnova nastanka MS je nagomilavanje viscerarnog masnog tkiva i njegova

disfunkcija praćena razvojem IR (slika 8). Povećani priliv FFA u jetru izaziva njenu masnu infiltraciju i razvoja IR na nivou jetre sa povećanjem hepaticke produkcije glukoze i porastom glikemije naše kao i povećanjem produkcije VLDL-holesterolja i nastankom hipertrigliceridemije (494). Hipertrigliceridemija izaziva pad koncentracije HDL-holesterolja, povećanom izmenom holesterolskih estara i triglicerida (494). Insulin učestvuje u regulaciji sinteze azot-monoksida, reapsorpciji natrijuma u bubrežnim tubulima i aktivaciji simpatičkog nervnog sistema, što su mehanizmi kojima IR dovodi do razvoja arterijske hipertenzije (522).

Slika 8. Kardiometabolički poremećaji u visceralnoj gojaznosti (adaptirano iz: Despres JP. Is visceral obesity cause of metabolic syndrome. Ann Med 2006; 38:52-63);



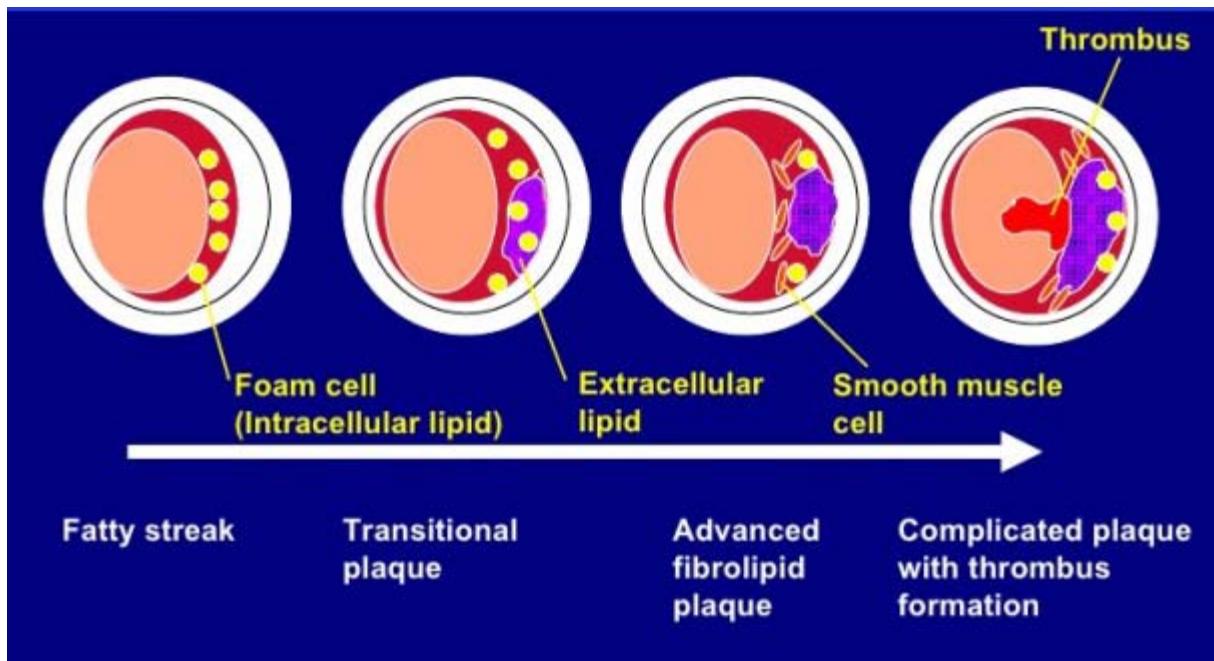
1.5.2. Ateroskleroza

Ateroskleroza je specifični oblik arterioskleroze okarakterisan formiranjem ateromskog plaka (slika 9). Proces započinje akumulacijom čestica LDL-holesterolja u zidu arterija (523) koje su podložne oksidaciji u prisustvu slobodnih radikala (524). Akumulacija čestica LDL-holesterolja indukuje inflamatorni proces u endotelnim ćelijama i oslobođanje različitih citokina (VCAM-1, M-CSF i dr.) koji izazivaju infiltraciju

monocitima-makrofagima i adheziju trombocita (525). Makrofagi vrše ingestiju oksidisanih čestica LDL-holesterola pri čemu nastaju penaste ćelije sa velikim sadržajem lipida (525). Penaste ćelije i trombociti stimulišu proliferaciju i migraciju glatkomičnih ćelija koje i same vrše ingestiju lipidnih čestica i postaju penaste ćelije te kasnije bivaju zamenjene kolagenom koji stvara fibroznu kapu koja pokriva "masnu prugu". Iz izumrlih glatkomičnih ćelija oslobađa se velika količina kalcijuma koji se taloži u okolini ekstracelularni proctor (525, 526). Krajnji rezultat navedenih procesa je formiranje ateromskog plaka. Ateromski plak može da bude stabilan i nestabilan (527). Stabilan plak je bogat ekstracelularnim matriksom i glatkomičnim ćelijama (527) a nestabilan (vulnerabilan) plak makrofagima i penastim ćelijama i poseduje slabije razvijenu fibroznu kapu koja je sklona pucanju (528). Ruptura plaka eksponira kolagen i izaziva aktivaciju cirkulišućih protrombogenih činilaca što za posledicu ima stvaranje tromba koji može izazvati lokalnu okluziju lumena arterije ili, nakon otkačinjanja, tromboembolijsku okluziju njenih distalnih grana (528). Sa druge strane, progresivan rast stabilnog plaka može izazvati značajno suženje lumena (stenozu) i smanjenje protoka krvi kroz arteriju sa pojavom odgovarajućih simptoma (527).

Proces ateroskleroze obično je generalizovan ali su klinički najznačajnije promene na krvnim sudovima koji ishranjuju srce, mozak i donje ekstremitete. Faktori rizika za razvoj ateroskleroze su mnogobrojni i obuhvataju i činioce na koje se ne može uticati (starost, pol, porodična sklonost, genetske abnormalnosti) i promenljive činioce rizika (dijabetes i predijabetes, dislipidemija, gojaznost, pušenje, način ishrane, stres, hronična inflamacija, stanje prokoagulabilnosti). Aterosklerozu je proces koji započinje u detinjstvu i dugo protiče asimptomatski. Pošto proces ateroskleroze počinje da se razvija još u detinjstvu, određivanje i praćenje individualnog kardiometaboličkog rizika treba započeti što ranije te pravovremeno preventivno uticati na sprečavanje ili odlaganje razvoja ateroskleroze i KVB.

Slika 9. Razvoj aterosklerotskog plaka (adaptirano iz: Davies MJ. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? Br Heart J 1993; 69(1 Suppl):S3-S11);



1.5.3. Koronarna bolest

Koronarna bolest (koronarna arterijska bolest, ishemijska bolest srca) predstavlja grupu oboljenja koja obuhvata: stabilnu anginu pektoris, nestabilnu anginu pektoris, akutni infarkt miokarda i iznenadnu srčanu smrt (529). Osnovni patofizioološki poremećaj u koronarnoj bolesti je ateroskleroza koronarnih krvnih sudova. Ishemijska bolest srca je bila uzrok 7 miliona smrtnih slučajeva u 2010. godini što je za 35% više nego 1990. godine (529). Koronarna bolest čini petinu svih uzroka smrti u Evropi (530), a u Srbiji je, prema podacima iz 2012. godine, stopa smrtnosti od koronarne bolesti 121,7/100000 za muškarce i 70,1/100000 za žene (530).

1.5.4. Srčana slabost

Srčana slabost je strukturno ili funkcijsko oštećenje miokarda zbog koga srce nije sposobno da pumpa dovoljnu količinu krvi i da održi normalnu cirkulaciju i snabdevanje perifernih tkiva. Uzroci nastanka srčane slabosti su mnogobrojni, među njima su najčešći

kongenitalni poremećaji, ishemijska bolest srca, valvularne bolesti, arterijska hipertenzija, dijabetes, virusne infekcije, pušenje i prekomerni unos alkohola (531). Postoje dva osnovna tipa srčane slabosti: srčana slabost koja nastaje zbog disfunkcije leve komore i srčana slabost nastala zbog dijastolne disfunkcije sa normalnom ejekcionom frakcijom (531). Svake godine 300000 ljudi u svetu umire zbog srčane slabosti (532).

1.5.5. Cerebrovaskularni inzult

Cerebrovaskularni inzult je stanje u kojem dolazi do oštećenja i smrti moždanih ćelija usled neadekvatnog protoka krvi. Postoje dva osnovna tipa cerebrovaskularnog inzulta: ishemijski i hemoragijski. Ishemijski inzult nastaje kao posledica disfunkcije dela mozga zbog neadekvatnog dotoka krvi (533). Uzrok ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta može biti tromboza ili embolija arterijskog krvnog suda, sistemska hipoperfuzija, tromboza cerebralnog venskog sinusa ili inzult može biti nepoznatog uzroka (idiopatski) (533). U većim krvnim sudovima (zajednička i unutrašnja karotidna arterija, vertebralna arterija, krvni sudovi Willisovog trougla, itd.) dominantni uzrok je ateroskleroza ali uzroci mogu biti i disekcija, vazokonstrikcija, vaskulitis, vaskulopatija, fibromuskularna displazija kao i drugi procesi (533). Tromboza može nastati i u manjim arterijama (grane poreklom iz Willisovog trougla, distalne grane vertebralne i bazilarne arterije, itd.) na terenu mikroateromatoze, fibrinoidne degeneracije i lipohijalinoze (534). Embolija je posledica okluzije arterijskog krvnog suda embolusom koji je najčešće tromb poreklom iz nekog dela arterijskog stabla (npr. poreklom iz srca kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom) ali uzrok mogu biti i masne kapljice, vazduh ili bakterijske vegetacije (534). Inzult zbog smanjene perfuzije mozga može nastati usled srčanog zastoja, srčane aritmije, infarkta miokarda, plućne tromboembolije, masivnog krvarenje i drugih poremećaja. Ishemijski inzult izazvan trombozom cerebralnog venskog sinusa posledica je porasta pritiska u venskom sistemu koji postaje viši nego onaj u lokalnim arterijama što onemogućava adekvatnu perfuziju moždanog tkiva (535). Hemoragijski inzult je uzrokovani krvarenjem u moždani parenhim ili intraventrikularne prostore kao posledica rupture aneurizme ili AV fistule, na terenu prethodnog ishemijskog inzulta, zbog hipertenzije, sklonosti krvarenju ili zbog drugih razloga (536). Rast hematoma dovodi do

kompresije a krv pokazuje toksične efekte na moždano tkivo i krvne sudove što vodi direktnom tkivnom oštećenju, kompromitovanju njegove perfuzije i nastanku inflamacije koja podstiče dalje propadanje tkiva (536). Cerebrovaskularni inzult je uzrok gotovo 6,5 miliona smrtnih slučajeva u svetu godišnje (537).

1.5.6. Periferna arterijska okluzivna bolest

Periferna arterijska okluzivna bolest je bolest okarakterisana smanjenjem lumena i protoka krvi kroz sve arterije izuzev arterija koje ishranjuju srce i mozak. Međutim, u praksi, ovaj termin se, gotovo ekskluzivno, koristi za opis patoloških procesa na arterijama donjih ekstremiteta. Najčešći uzrok nastanka PAOB je aterosklerotski proces dok su drugi uzroci mnogo redi (538). Prema podacima iz 2010. godine 202 miliona ljudi u svetu ima PAOB (538) a 2013. godine je od posledica PAOB umrlo je 41000 ljudi (537).

1.5.7. Sleep apnea

Sleep apnea je poremećaj sna koji se karakteriše povremenim epizodama prestanka disanja tokom spavanja. Ona može biti centralna, zbog poremećaja u sprovođenju impulsa iz CNS-a koji stimulišu disanje, opstruktivna zbog delimične ili potpune opstrukcije gornjih disajnih puteva i kompleksna (mešovita) sa prisustvom oba patofiziološka mehanizma (539). Epizode hipoksije narušavaju kvalitet sna i izazivaju njegovu fragmentaciju što izaziva umor i pospanost tokom dana i narušava kvalitet života bolesnika (540). *Sleep apnea* se češće javlja kod muškaraca i gojaznih osoba (540, 541) a dopunski faktori rizika su starost, pušenje, konzumiranje alkohola, različite promene u kraniofacijalnoj anatomiji i genetska predispozicija (542). Pored narušavanja kvaliteta života *sleep apnea* je povezana sa većom učestalošću arterijske hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa i KVB (543). Prevalenca opstruktivne *sleep apnea*-a je između 3% i 7% (542).

1.5.8. Mikroangiopatija

Mikroangiopatija je oštećenje sitnih krvnih sudova zbog zadebljanja njihove bazalne membrane što uzrokuje pojačanu propustljivost njihovih zidova, krvarenje, taloženje proteina, suženje njihovog lumena i povećanje krutosti zida što rezultuje usporenjem protoka krvi (544). Klasičan model mikroangiopatije predstavljaju mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti (retinopatija, nefropatija i neuropatija) koje nastaju kao posledica hronične hiperglikemije i sledstvene akumulacije sorbitola, glikozilacije proteina i oksidativnog oštećenja endotelnih ćelija (545). Međutim, pošto pored hiperglikemije u nastanku mikroangiopatskih promena učestvuju i mnogi drugih mehanizmi (mišićna aktivnost, uticaj insulina, azot-monoksida, vazokonstriktorni molekuli) ove se promene mogu javiti i kod osoba koje nemaju dijabetes a patološkim procesom mogu biti zahvaćeni i drugi organi kao što su srce i mozak (544, 546, 547).

1.5.9. Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija je posledica disbalansa između efekata vazokonstriktornih i vazodilatatornih agenasa praćena različitim oksidacionim, imunološkim i koagulacionim poremećajima (548). Udružena je sa faktorima rizika za KVB kao što su pušenje, dijabetes, dislipidemija, arterijska hipertenzija i doprinosi nastanku aterosklerotskih oboljenja (549). Osnovno obeležje endotelne disfunkcije je smanjena bioraspoloživost azot-monoksida koja nastaje bilo kao posledica njegove smanjene endotelne produkcije i/ili povećane inaktivacije od strane ROS (549). Endotelna disfunkcija je prediktor nastanka ateroskleroze i KVB (550) i njen pravovremeno otkrivanje ima značaj u sprovođenju odgovarajućih preventivnih mera. Iako su razvijene mnogobrojne invazivne (adenozinski i acetilholinski test) i neinvazivne (različite ultazvučne procedure) dijagnostičke metode, najjednostavniji način za praćenje evolucije endotelne disfunkcije predstavlja određivanje nekog od indirektnih pokazatelja endotelne disfunkcije, kao što je mikroalbuminurija. Ona predstavlja pouzdan pokazatelj postojanja endotelne disfunkcije kako u osoba sa dijabetesom tako i u nedijabetesnoj populaciji (551).

1.5.10. Gojaznost i kardiometabolički rizik

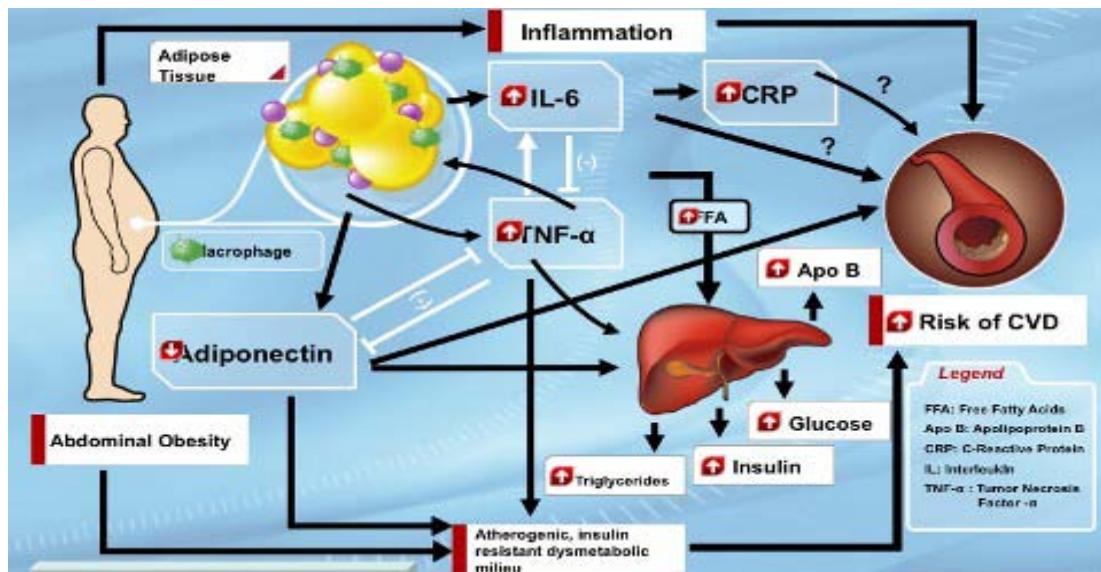
Prekomerno nakupljanje i disfunkcija viscerarnog masnog tkiva prvi su korak u nastanku IR i MS. Iako je većina bolesnika sa MS gojazna a centralna gojaznost predstavlja jednu od komponenti MS postoje osobe sa MS koje nisu gojazne ali i osobe koje su gojazne ali su metabolički zdrave. Uloga centralne gojaznosti i IR u nastanku hiperglikemije, hipertrigliceridemije, sniženja nivoa protektivnog HDL-holesterola i arterijske hipertenzije je ranije detaljno opisana. Pored povezanosti sa drugim faktorima rizika gojaznost utiče i na funkciju i strukturu miokarda (552). Naime, gojaznost povećava cirkulišući, udarni i minutni volumen što dovodi do pojačanog srčanog rada i kasnije hipertrofije i dilatacije leve komore (552). Dijastolna disfunkcija, često prisutna u gojaznosti, uz povećanje cirkulišućeg volumena dovodi do uvećanja leve pretkomore (552). Iako je gojaznost povezana sa većem učestalošću KVB, arterijske hipertenzije (553), drugih kardiovaskularnih faktora rizika (554) i promena geometrije leve srčane komore (555) paradoksalna je činjenica da gojazni i prekomerno uhranjeni bolesnici sa KVB imaju bolju prognozu od normalno uhranjenih osoba ("paradoks gojaznosti") (552). "Paradoks gojaznosti" je potvrđen u arterijskoj hipertenziji (556), koronarnoj bolesti (552, 556), srčanoj slabosti (557, 558, 559) i atrijalnoj fibrilaciji (560, 561) kao i kod bolesnika sa PAOB (562). Gajaznost je povezana sa povećanim rizikom od nastanka cerebrovaskularnog inzulta i povećanje BMI za 1 kg/m^2 je povezano sa 4% povećanim rizikom ishemijskog i za 6% povećanim rizikom hemoragijskog inzulta (563, 564) ali je mortalitet i učestalost reinzulta manja kod prekomerno uhranjenih i gojaznih bolesnika u odnosu na normalno uhranjene osobe (565). Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za "paradoks gojaznosti" kao što su protektivno dejstvo nekih citokina, razvoj KVB u ranijem životnom dobu kod gojaznih osoba, smanjena reaktivnost RAAS, češće korišćenje kardioloških lekova i antihipertenziva, različita učestalost etioloških činilaca srčane slabosti, veća mišićna masa i snaga, bolja kardiorespiratorna kondicija, itd. (554). Potrebno je naglasati da se „paradoks gojaznosti“ odnosi na prekomerno uhranjene i lakše gojazne osobe ali ne i za ekstremno gojazne bolesnike koji imaju lošiju prognozu u odnosu na normalno uhranjene (554).

Pored KVB gojaznost prati i veća učestalost opstruktivne *sleep apnea*-e (566), venske insuficijencije (567), duboke venske tromboze i plućne tromboembolije (568), produženja korigovanog QT (QTc) intervala (569) i iznenadne srčane smrti (558).

1.5.11. Adiponektin i kardiometabolički profil

Nizak nivo ADN povezan je sa IR (570), prisustvom MS (571) kao i sa koronarnom bolešću (slika 10) (572). Suprotno i neočekivano, visok nivo ADN prati povećana smrtnost bolesnika sa kongestivnom srčanom slabošću (457). Povezanost ADN i cerebrovaskularnog inzulta nije potpuno rasvetljena. Eksperimentalni podaci ukazuju na cerebroprotektivne efekte ADN (573) ali meta-analiza prospektivnih studija nije potvrđila protektivni uticaj ADN na razvoj ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta (574). Naprotiv, bolesnici sa višim početnim vrednostima ADN koji su preživeli akutni cerebrovaskularni inzult imaju veći mortalitet od reinzulta (575). Protektivna uloga ADN potvrđena je u PAOB (576, 577, 578). Povezanost nivoa ADN i opstruktivne *sleep apnea*-a različito je ocenjena u različitim studijama (579, 580, 581) a u endotelnoj disfunkciji je potvrđena njegova protektivna uloga (582, 583, 584).

Slika 10. Uloga adiponektina u kardiometaboličkim poremećajima u gojaznosti
(adaptirano sa: www.cardiometabolic-risk.org);



2. Ciljevi i hipoteze

Ciljevi rada su:

- 1) utvrditi povezanost nivoa serumskog ADN i procenjenog desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM kod gojaznih osoba
- 2) utvrditi povezanost nivoa serumskog ADN i činilaca kardiometaboličkog profila (antrpometrijske karakteristike, parametri metabolizma glukoze, lipidski i lipoproteinski parametri, parametri inflamacije, prametri metabolizma gvožđa, parametri koštanog metabolizma, indirektni pokatelji endotelne funkcije, morfološki pokazatelji procesa ateroksleroze i mikroangiopatije, nivo fizičke aktivnosti, navika pušenja i konzumiranja alkohola) kod gojaznih osoba

Hipoteze:

- 1) postoji statistički značajna negativna povezanost između nivoa serumskog ADN i nivoa procenjenog desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM kod gojaznih osoba
- 2) postoji statistički značajna negativna povezanost između nivoa serumskog ADN i većeg broja pokazatelja proaterogenog kardiometaboličkog profila kod gojaznih osoba

3. Materijal i metode

3.1. Konstrukcija uzorka

Studija preseka sprovedena na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu, sprovedena je tokom 2014. i 2015. godine i uključila je 65 osoba koje su radi ispitivanja uzroka i lečenja gojaznosti upućena na endokrinološki pregled. Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobreno je od strane Etičkih komiteta Kliničkog centra Vojvodine i Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

U ispitivanje su uključeni ispitanici sa vrednostima $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ kod kojih je pretpostavljeno postojanje hiperalimentacionog tipa gojaznosti na osnovu isključivanja drugi najčešći etioloških uzroka za njen nastanak. Kriterijumi za isključivanje ispitivanika su bili: značajne promene u telesnoj masi u periodu od tri meseca pre ispitivanja, ranija istorija šećerne bolesti i korišćenje antidiabetesnih medikamenata, korišćenje antihipertenzivne, hipolipemiske, antiagregacione terapije, preparata vitamina D i gvožđa i drugih medikamenata za koje je poznato da mogu da utiču na vrednosti ispitivanih parametara kao i podatak o postojanju drugih značajnih komorbiditeta (srčane, plućne, jetrene, bubrežne, psihijatrijske, neurološke i maligne bolesti) ili postojanje nekog akutnog oboljenja u trenutku ispitivanja.

3.2. Metode rada

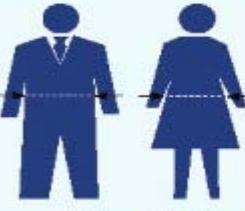
Pre sprovođenja planiranog ispitivanja svaki ispitanik je usmeno informisan o načinu sprovođenja ispitivanja i korišćenja dobijenih nalaza nakon čega je potpisao informisani pristanak za učešće u ispitivanju. Svi analizirani parametri su utvrđeni kod najmanje 75% ispitanika. Ispitanici su od kuće doneli ranije dodeljenu bočicu sa prvim jutarnjim urinom čiji je uzorak korišćen za određivanje mikroalbuminurije. Uključenim ispitanicima je dodeljen upitnik za procenu desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (dostupan i u srpskoj verziji na: www.idf.org) (slika 11).

Slika 11. Finski upitnik za procenu desetogodišnjeg rizika za razvoj tipa 2 šećerne bolesti (preuzeto sa: www.idf.org);

 Finnish Diabetes Association

TYPE 2 DIABETES RISK ASSESSMENT FORM

Circle the right alternative and add up your points.

1. Age 0 p. Under 45 years 2 p. 45–54 years 3 p. 55–64 years 4 p. Over 64 years	6. Have you ever taken anti-hypertensive medication regularly? 0 p. No 2 p. Yes								
2. Body-mass index (See reverse of form) 0 p. Lower than 25kg/m ² 1 p. 25–30 kg/m ² 3 p. Higher than 30 kg/m ²									
3. Waist circumference measured below the ribs (usually at the level of the navel) <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th style="width: 50%;">MEN</th> <th style="width: 50%;">WOMEN</th> </tr> <tr> <td>0 p. Less than 94cm</td> <td>Less than 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 p. 94–102cm</td> <td>80–88cm</td> </tr> <tr> <td>4 p. More than 102cm</td> <td>More than 88cm</td> </tr> </table> 		MEN	WOMEN	0 p. Less than 94cm	Less than 80 cm	3 p. 94–102cm	80–88cm	4 p. More than 102cm	More than 88cm
MEN	WOMEN								
0 p. Less than 94cm	Less than 80 cm								
3 p. 94–102cm	80–88cm								
4 p. More than 102cm	More than 88cm								
7. Have you ever been found to have high blood glucose (e.g. in a health examination, during an illness, during pregnancy)? 0 p. No 5 p. Yes									
8. Have any of the members of your immediate family or other relatives been diagnosed with diabetes (type 1 or type 2)? 0 p. No 3 p. Yes: grandparent, aunt, uncle or first cousin (but no own parent, brother, sister or child) 5 p. Yes: parent, brother, sister or own child									
Total risk score <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: inline-block;"> <input type="text"/> The risk of developing type 2 diabetes within 10 years is </div>									
Lower than 7 Low: estimated 1 in 100 will develop disease 7–11 Slightly elevated: estimated 1 in 25 will develop disease 12–14 Moderate: estimated 1 in 6 will develop disease 15–20 High: estimated 1 in 3 will develop disease Higher than 20 Very high: estimated 1 in 2 will develop disease									

Please turn over

Text designed by Professor Jukka Tuomilehto, Department of Public Health, University of Helsinki, and Jaana Lindström, MFS, National Public Health Institute.

Pored pitanja u upitniku koja se odnose na starost, BMI, obim struka, nivo fizičke aktivnosti, navike vezane za konzumiranje voća i povrća, anamnističke podatke o ranijem korišćenju antihipertenzivne terapije, o eventualnim ranije izmerenim povišenim vrednostima šećera u krvi i o porodičnoj anamnezi u pravcu dijabetesa na osnovu kojih je ocenjen nivo rizika (nizak, lako povišen, umeren, visok, veoma visok) upitniku smo dodali i pitanja vezana za pušačke i navike u konzumiranju alkohola. Takođe, analizirana je i dostupna medicinska dokumentacija ispitanika u svrhu pribavljanja dodatnih informacija od značaja za ispitivanje.

Nakon desetominutnog mirovanja ispitanicima je izmeren krvni pritisak sa sfingomanometrom po Riva-Rocci a vrednosti su izražene u mmHg. Nakon toga se pristupilo antropometrijskim ispitivanjima. Sva antropometrijska merenja su sprovedena dok je ispitanik bio lako obučen i bez obuće. Ispitanicima je izmerena telesna visina (TV) primenom antropometra po Martinu sa preciznošću od 0,1 cm. Merenje je vršeno u takvom položaju da je frankfurtska ravan (linija koja povezuje tragus ušne školjke i spoljašnji ušni ugao) horizontalna. Telesna masa (TM) je izmerena pomoću decimalne medicinske vase sa pokretnim tegovima. Pomoću formule $TM \text{ (kg)} / TV^2 \text{ (m)}$ je izračunat BMI. Merenje obima struka je vršeno na kraju ekspirijuma na sredini rastojanja između najniže tačke rebarnog luka i najviše tačke na bedrenom grebenu karlične kosti centimetarskom trakom sa preciznošću od 0,1 cm. Nakon toga se pristupilo određivanju telesne kompozicije metodom bioelektrične impedance koja se zasniva na merenju otpora tkiva prolasku naizmenične struje. Korišćen je aparat Tanita koji indukuje struju frekvencije 50 mHz i jačine 800 mA i poseduje dve elektrode u vidu senzora na kojima ispitivana osoba stoji (*foot pad electrodes*) i dve elektrode koje drži u šakama što omogućava analizu telesne kompozicije (slika 12). Senzori aparata registruju pad napona struje pri prolasku kroz telo i na osnovu razlike u naponu aparat indirektno izračunava procenat masne i nemasne mase tela i telesne vode.

Slika 12. Aparat za određivanje telesne kompozicije metodom bioelektrične impedance
(preuzeto sa: www.tanita.com);



Ispitanicima koji su bili našte je punktirana antekubitalna vena i postavljenja braunila. Nakon toga je uzorkovana venska krv za određivanje kompletne krvne slike, glikemije, glikoziliranog hemoglobina (HbA_1c), elektrolita (Na, K, Cl, Mg), lipidskih i lipoproteinskih parametara (ukupni holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol, APOA-I, APOB, lipoprotein (a)), parametara inflamacije (SE, CRP, fibrinogen), parametara bubrežne funkcije (urea, kreatinin, mokraćna kiselina), parametara jetrene funkcije (ukupni i direktni bilirubin, alkalna fosfataza, GGT, AST, ALT), koncentracije ukupnih proteina i albumina, parametara metabolizma gvožđa (serumsko gvožđe, feritin, transferin), parametara koštanog metabolizma (ukupni Ca, P, P1NP, crosslaps, PTH, 25-hidroksivitamin D (25OHD)) i hormonskog statusa (ADN, insulin, TSH, T_4 , jutarnji kortizol, ACTH i prolaktin). Nakon toga je ispitanicima dato da unesu 75 g glukoze rastvorene u vodi u svrhu izvođenja oral glucose tolerance testa (OGTT). Ispitanicima je uzorkovana krv za određivanje glikemije u 60. i 120. minutu i insulinemije u 120. minutu testa.

Kompletna krvna slika i biohemski parametri (elektroliti, parametri inflamacije, bubrežne i jetrene funkcije, koncentracija ukupnih proteina i albumina, ukupni i jonski Ca i P) i HbA_{1c} su određene standardnim laboratorijskim metodama. Za analizu koncentracije ukupnog holesterola i triglicerida upotrebljen je standardni enzimski postupak a vrednost HDL-holesterola je određena postupkom precipitacije sa natrijum-fosfovolframatom. Vrednost LDL-holesterola određivana je indirektno, izračunavanjem pomoću formule Friedewalda. APOA-I, APOB i lipoprotein (a) su određeni ELISA metodom. Određivanje glikemije je sprovedeno Dialab GOD-PAP metodom dok je insulinemija određivana CMIA metodom. TSH, T₄ i prolaktin su određivani CMIA metodom, ACTH, P1NP i crosslaps ECLIA metodom dok su kortizol, PTH i 25OHD određivani CLIA metodom. Adiponektin je određivan iz seruma koji je tokom šest meseci bio na temperaturi od -20 °C i nakon toga podvrgavani analizi ELISA metodom. Mikroalbuminurija u jutarnjem urinu je analizirana imunometrijski. Insulinska senzitivnost je utvrđivana izračunavanjem homeostatic model assessment-insulin resistance indexa (HOMA-IRI) (glikemija našte (mmol/l) x insulinemija našte (mIU/l)/22,5) a vrednosti HOMA-IRI $\geq 2,2$ smatrane su karakterističnim za postojanje IR.

Tokom jednom od narednih dana (u periodu ne dužem od mesec dana) ispitanicima je radiolog načinio klasičan ultrasonografski pregled abdomena u cilju utvrđivanja eventualnog postojanja NAFLD. Neurolog je načinio Doppler ultrasonografsko ispitivanje karotidnog sliva radi utvrđivanja CAIMT (merenje je vršeno na određenim anatomske lokalizacijama prema predviđenom protokolu te je za svaku stranu određena srednja vrednost dok je u statističkoj obradi podataka korišćena srednja vrednost obe strane kao i maksimalna izmerena vrednost) i utvrđivanja eventualnog postojanja ateromatskog plaka. Konačno, ispitanicu su podvrgnuti pregledu očnog dna sprovedenom od strane oftalmologa upotrebom 90D biomikroskopije.

Dijagnoza MS postavljena je na osnovu *NCEP ATP III* kriterijuma iz 2001. godine (520) i to na osnovu postojanja najmanje tri od pet komponenti (centralna gojaznost, povišena glikemija našte, arterijska hipertenzija, hipertrigliceridemija i hipo-HDL-holesterolemija). Utvrđivanje stanja glukozne tolerancije se vršilo na osnovu dijagnostičkih kriterijuma postavljenih od strane *ADA* iz 2014. godine (492) koji

razlikuju normalnu glukoznu toleranciju, predijabetes (povišena glikemija našte, glukozna intolerancija, povišenje glikoziliranog hemoglobina ali ne u rangu potrebnom za postavljanje dijagnoze dijabetesa) i dijabetes. Dijagnoza NAFLD je postavljanja na osnovu ultrasonografskog nalaza masne infiltracije jetre kod muških osoba koje ne konzumiraju više od dva standardna alkoholna pića dnevno (140 g etanola nedeljno) i kod osoba ženskog pola koja ne konzumiraju više od jednog standardnog alkoholnog pića dnevno (70 g etanola nedeljno).

3.3. Obrada i prikaz podataka

Prikupljeni podaci su unešeni u posebno kreiranu bazu podataka kreiranu u *Microsoft Excel* 2007. Varijable su u zavisnosti od distribucije koja je testirana D`Agostino-Pearson tesom prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (normalna distribucija) i kao medijana (interkvartilni rang) (bez normalne distribucije). Učestalost određenih varijabla je prikazana u procentima. U univarijantnoj analizi smo koristili Pearsonov koeficijent korelacije (varijable bez normalne distribucije su logaritmički transformisane pre primene testa), Spearmanov koeficijent korelacije (dihotomne varijable), Mann-Whitney test (za testiranje razlika u varijablama između dva nezavisna uzorka) i test proporcija (za testiranje razlika u učestalosti varijabli između dva uzorka). U multivarijantnoj analizi smo koristili multiplu regresiju (kada je zavisna varijabla bila kontinuirana) i logističku regresiju (kada je zavisna varijabla bila dihotomna). Za prikaz prediktivnih performansi ADN korištene je *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve* analiza i određivanje veličine i statističke značajnosti *area under a curve* (AUC). Statistička obrada podataka je sprovedena upotrebom komercijalnog softvera *MedCalc*. Prag niva statističke značajnosti je bio $p<0,05$ a rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4. Rezultati

4.1. Karakteristike ispitivane grupe

Kao što je prikazano u Tabeli 1, ispitanici su bile mlađe odrasle gojazne osobe, u četiri petine slučajeva ženskog pola, sa izmerenim normalnim vrednostima krvnog pritiska.

Tabela 1. Opšte i antropometrijske karakteristike bolesnika

Parametar	Vrednost parametra
Pol (muški) (%)	20,0
Starost (godine)	34,0 ± 10,2
Telesna masa (kg)	108,7 (98,1-124,7)
Telesna visina (cm)	172,0 ± 8,8
BMI (kg/m ²)	36,5 (33,1-41,4)
Obim struka (cm)	111,0 (104,0-127,2)
Masna masa tela (%)	50,1 ± 11,0
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-130,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	77,3 ± 11,1

Tabele 2, 3 i 4 prikazuju različite endokrinološke parametre, parametre metabolizma glukoze i lipidske i lipoproteinske parametre. Uočljivo je da kod ispitanika postoje niske vrednosti ADN i HDL-holesterola uz niskostepenu IR kao i insuficijenciju 25OHD.

Tabela 2. Adiponektin, hormoni, parametri metabolizma kosti

Parametar	Vrednost parametra
ADN (μ g/ml)	10,0 \pm 4,2
TSH (mIU/l)	1,9 (1,1-2,8)
T ₄ (nmol/l)	81,5 (74,5-94,5)
Prolaktin (ng/ml)	9,7 (7,2-12,9)
ACTH (pg/ml)	18,0 (12,0-28,5)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	386,7 \pm 134,3
Ukupni kalcijum (mmol/l)	2,3 \pm 0,1
Jonizovani kalcijum (mmol/l)	1,1 \pm 0,1
Fosfor (mmol/l)	1,0 \pm 0,1
P1NP (ng/ml)	47,5 (37,1-60,6)
Crosslaps (pg/ml)	357,0 (295,5-510,0)
PTH (pg/ml)	58,8 (43,4-72,0)
25OHD (nmol/l)	34,0 (22,0-45,0)
ALP (U/l)	65,9 \pm 18,0

Tabela 3. Parametri metabolizma glukoze

Parametar	Vrednost parametra
Glikemija našte (mmol/l)	4,2 (3,7-4,9)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	7,5 (5,8-8,8)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	5,9 (4,8-7,0)
Insulinemija našte (mIU/l)	14,1 (9,8-22,4)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	53,2 (32,9-101,1)
HOMA-IRI	2,6 (1,8-4,6)
HbA _{1c} (%)	5,5 (5,3-5,7)

Tabela 4. Lipidski i lipoproteinski parametri

Parametar	Vrednost parametra
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,9 ± 1,0
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 (0,8-1,8)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,0 (0,9-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	3,0 (2,4-3,5)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,8 ± 1,0
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,7 (2,2-3,5)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,2 (2,7-4,7)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,2 (3,7-5,7)
APOA-I (g/l)	1,2 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,85 (0,75-1,08)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,12 (0,06-0,24)

Kao što je prikazano u Tabeli 5, za naše ispitanike je karakteristično prisustvo hronične inflamacije niskog stepena uz normalnu krvnu sliku, normalne vrednosti elektrolita i normalne parametre metabolizma gvožđa. Takođe, jetrena i bubrežna funkcija kao i ezigokrina funkcija pankreasa su normalne (Tabela 6). Tabela 7 ukazuje da su za naše ispitanike karakteristične normalne vrednosti CAIMT, metode koja predstavlja pokazatelj postojanja supliničke ateroskleroze i normalne vrednosti mikroalbuminurije, indirektnog pokazatelja endotelne disfunkcije dok Grafikon 1 pokazuje da svaki deveti ispitanik ima retinopatiju koja predstavlja klinički korelat postojanja mikroangiopatije.

Grafikon 1. Učestalost retinopatije u ispitivanoj grupi



Tabela 5. Parametri inflamacije i krvne slike i koncentracija elektrolita

Parametar	Vrednost parametra
SE (mm/h)	15,0 (8,0-30,0)
Fibrinogen (g/l)	3,6 ± 0,8
CRP (mg/l)	5,1 (2,4-10,6)
Fe (μ mol/l)	16,7 ± 7,7
Feritin u serumu (μ g/l)	52,4 (31,4-92,7)
Transferin (g/l)	2,6 (2,3-2,9)
Hemoglobin (g/l)	133,8 ± 13,8
MCV (fl)	85,6 (82,1-88,6)
MCH (pg)	29,4 (27,8-30,5)
MCHC (g/l)	341,0 (331,0-349,0)
Leukociti (10^9 /l)	6,8 (5,8-8,1)
Neutrofili (%)	59,2 (53,6-64,1)
Limfociti (%)	30,4 ± 6,0
Monociti (%)	6,7 ± 1,5
Eozinofili (%)	2,3 (1,7-3,5)
Bazofili (%)	0,56 ± 0,26
Trombociti (10^9 /l)	251,0 (212,0-297,0)
MPV (fl)	8,1 ± 0,9
Mg (mmol/l)	0,82 ± 0,07
Na (mmol/l)	140,0 ± 1,5
K (mmol/l)	4,2 ± 0,3
Cl (mmol/l)	104,5 ± 1,9

Tabela 6. Funkcija egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega

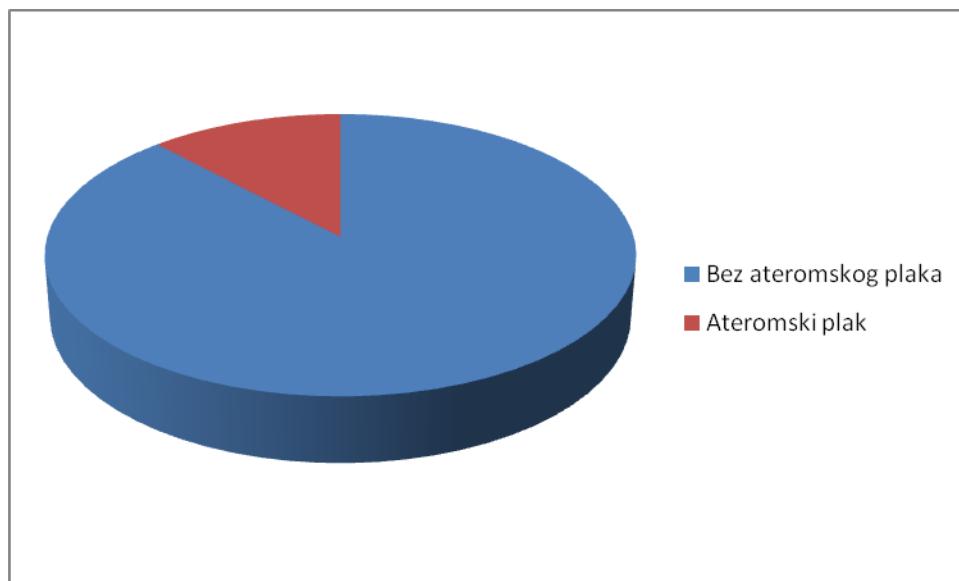
Parametar	Vrednost parametra
Amilaza (U/l)	47,0 (39,0-58,0)
Ukupni bilirubin (μ mol/l)	9,0 (7,2-12,0)
Direktni bilirubin (μ mol/l)	3,1 (2,4-4,0)
Ukupni proteini (g/l)	69,4 \pm 4,4
Albumin (g/l)	43,1 \pm 3,2
ALT (U/l)	22,0 (16,7-33,5)
AST (U/l)	20,0 (17,7-24,0)
GGT (U/l)	22,0 (14,0-34,0)
Kreatinin (μ mol/l)	67,0 (63,0-74,0)
Urea (mmol/l)	4,5 (3,6-5,4)
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	343,3 \pm 75,9

Tabela 7. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije

Parametar	Vrednost parametra
Srednja CAIMT (mm)	0,65 \pm 0,13
Maksimalna CAIMT (mm)	0,77 \pm 0,18
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,0 (5,0-16,0)

Grafikon 2 ukazuje da svaki osmi ispitanik ima ateromski plak na karotidnim arterijama.

Grafikon 2. Učestalost postojanja ateromskog plaka na karotidnim arterijama u ispitivanoj grupi

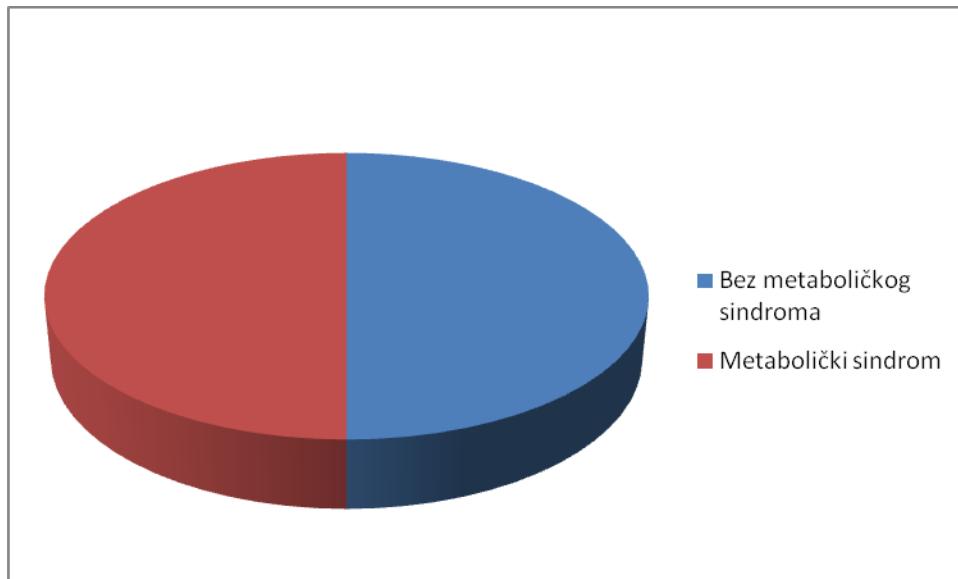


Kao što je prikazano u Tabeli 8, kod oko trećine ispitanika je utvrđena dislikemija a kod više od četvrtine NAFLD dok je u oko 60% detektovan umeren, visok i veoma visok desetogodišnji rizik za razvoj T2DM.

Tabela 8. Desetogodišnji rizik za razvoj T2DM (bodovi u Finskom upitniku)

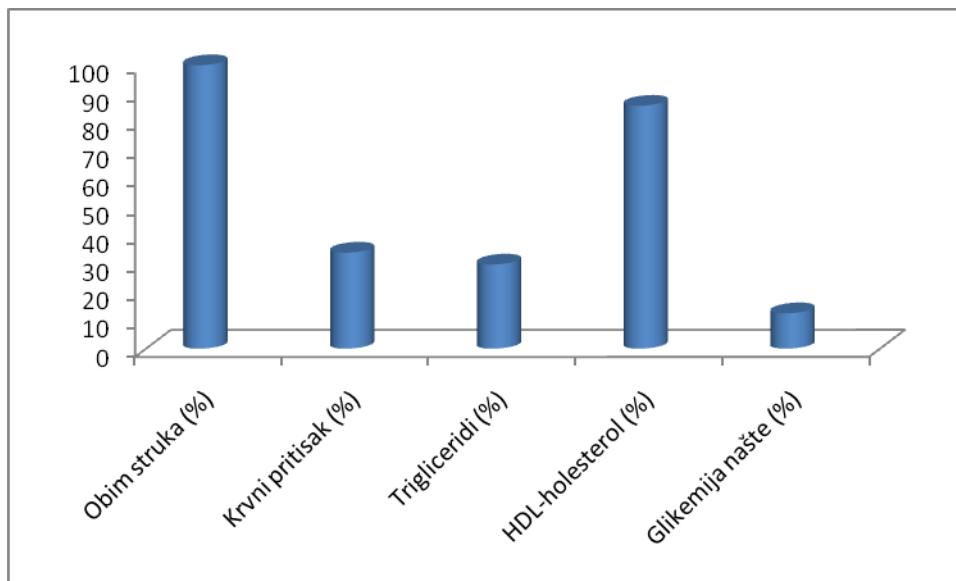
Parametar	Vrednost parametra
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (10,0-14,0)

Grafikon 3. Učestalost MS u ispitivanoj grupi



Polovina naših ispitanika je ispunilo dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze MS (Grafikon 3) dok je od komponenti MS najzastupljeni, pored povećanog obim struka koji je bio prisutan kod svih ispitanika, snižen nivo HDL-holesterola dok je najređa bila povišena glikemija našte (Grafikon 4).

Grafikon 4. Učestalost pojedinačnih komponenti MS u ispitivanoj grupi



Grafikon 5. Pušački status u ispitivanoj grupi

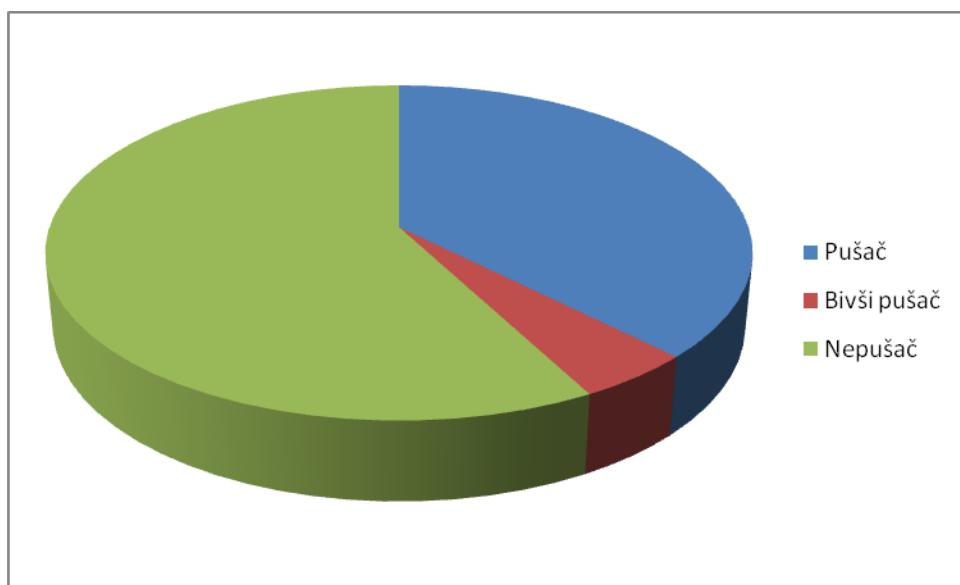


Tabela 9. Štetne životne navike

Parametar	Vrednost parametra
Aktuelno pušenje cigareta (%)	37,5
Ranije pušenje cigareta (%)	4,7
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,5 ± 11,6
Duženje pušenja cigareta (godina)	16,1 ± 10,2
Konsumiranje alkohola (%)	12,5

Tabela 9 i Grafikon 5 prikazuju da je više od trećina naših ispitanika pripadala grupi aktuelnih pušača, da je svaki dvadeseti bio nekadašnji pušač dok je svaki osmi ispitanik naveo da konzumira alkoholna pića.

4.2. Korelacija nivoa adiponektina i ispitivanih parametara

Tabela 10. Korelacija ADN i opštih i antropometrijskih parametara

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Pol (muški)	-0,35	<0,01*
Starost (godine)	-0,11	>0,05
BMI (kg/m ²)	-0,51	<0,0001*
Obim struka (cm)	-0,64	<0,0001*
Masna masa tela (%)	-0,17	>0,05
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	-0,26	<0,05*
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	-0,20	>0,05

Nivo ADN značajno negativno korelira sa muškim polom, BMI, obimom struka i sistolnim krvnim pritiskom ali ne i sa procentom masne mase tela i starošću ispitivanih osoba (Tabela 10). Od analiziranih hormonskih i parametara metabolizma kosti serumska koncentracija ADN značajno negativno korelira samo sa nivoom ACTH (Tabela 11).

Tabela 11. Korelacija ADN sa hormonskim i parametrima metabolizma kosti

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
TSH (mIU/l)	0,06	>0,05
T ₄ (nmol/l)	0,12	>0,05
Prolaktin (ng/ml)	0,21	>0,05
ACTH (pg/ml)	-0,32	<0,05*
Jutarnji kortizol (nmol/l)	-0,00	>0,05
Ukupni Ca (mmol/l)	-0,05	>0,05
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	0,03	>0,05
P (mmol/l)	0,02	>0,05
P1NP (ng/ml)	0,04	>0,05
Crosslaps (pg/ml)	0,19	>0,05
PTH (pg/ml)	0,13	>0,05
25OHD (nmol/l)	0,05	>0,05
ALP (U/l)	-0,13	>0,05

Adiponektin značajno negativno korelira sa insulinemijom našte i HOMA-IRI.
(Tabela 12).

Tabela 12. Korelacija ADN i parametara metabolizma glukoze

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Glikemija našte (mmol/l)	-0,23	>0,05
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	-0,14	>0,05
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	-0,14	>0,05
Insulinemija našte (mIU/l)	-0,44	<0,001*
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	-0,18	>0,05
HOMA-IRI	-0,41	<0,001*
HbA _{1c} (%)	-0,21	>0,05

Tabela 13. Korelacija ADN i lipidskih i lipoproteinskih parametara

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Ukupni holesterol (mmol/l)	-0,17	>0,05
Triglyceridi (mmol/l)	-0,38	<0,01*
HDL-holesterol (mmol/l)	0,42	<0,001*
LDL-holesterol (mmol/l)	-0,15	>0,05
Non-HDL-holesterol (mmol/l)	-0,27	<0,05*
LDL-holesterol/HDL-holesterol	-0,41	<0,001*
Non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	-0,49	<0,0001*
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	-0,49	<0,0001*
APOA-I (g/l)	0,15	>0,05
APOB (g/l)	-0,30	<0,05*
Lipoprotein (a) (g/l)	0,35	<0,01*

Serumski nivo ADN značajno negativno korelira sa koncentracijom triglicerida, non-HDL-holesterola i odnosima LDL, non-HDL i ukupnog holesterola sa HDL-holesterolom i vrednošću APOB dok značajno pozitivno korelira sa vrednostima HDL-holesterola i lipoproteina (a) (Tabela 13).

Tabela 14. Korelacija ADN sa parametrima inflamacije i krvne slike

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
SE (mm/h)	-0,09	>0,05
Fibrinogen (g/l)	-0,38	<0,01*
CRP (mg/l)	-0,25	<0,05*
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	-0,18	>0,05
Feritin ($\mu\text{g/l}$)	-0,33	<0,01*
Transferin (g/l)	0,14	>0,05
Hemoglobin (g/l)	-0,41	<0,001*
MCV (fl)	-0,20	>0,05
MCH (pg)	-0,25	<0,05*
MCHC (g/l)	-0,21	>0,05
Leukociti ($10^9/\text{l}$)	-0,28	<0,05*
Neutrofili (%)	0,23	>0,05
Limfociti (%)	-0,31	<0,05*
Monociti (%)	0,10	>0,05
Eozinofili (%)	-0,18	>0,05
Bazofili (%)	-0,04	>0,05
Trombociti ($10^9/\text{l}$)	-0,04	>0,05
MPV (fl)	0,11	>0,05

Tabela 15. Korelacija ADN sa vrednostima elektrolita

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Mg (mmol/l)	-0,14	>0,05
Na (mmol/l)	-0,04	>0,05
K (mmol/l)	-0,26	<0,05*
Cl (mmol/l)	0,03	>0,05

Nivo ADN negativno korelira sa pojedinim parametrima inflamacije (fibrinogen, CRP, feritin), koncentracijom hemoglobina, MCH, brojem leukocita i procentom limfocita (Tabela 14). Među elektrolitima, ADN značajno negativno korelira sa serumskom koncentracijom kalijuma (Tabela 15).

Tabela 16. Korelacija ADN sa parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Amilaza (U/l)	-0,20	>0,05
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	-0,16	>0,05
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	-0,13	>0,05
Ukupni proteini (g/l)	-0,12	>0,05
Albumin (g/l)	-0,20	>0,05
ALT (U/l)	-0,35	<0,01*
AST (U/l)	-0,22	>0,05
GGT (U/l)	-0,32	<0,01*
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	-0,19	>0,05
Urea (mmol/l)	-0,01	>0,05
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/l}$)	-0,51	<0,0001*

Nivo ADN značajno negativno korelira sa koncentracijom pojedinih jetrenih enzima (ALT i GGT) kao i sa vrednošću mokraćne kiseline, koja se u ovom slučaju pre može okarakterisati kao pokazatelj stanja hronične inflamacije (Tabela 16).

Tabela 17. Korelacija ADN sa pokazateljima ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Srednja CAIMT (mm)	-0,23	>0,05
Maksimalna CAIMT (mm)	-0,19	>0,05
Učestalost karotidnog plaka (%)	0,23	>0,05
Retinopatija (%)	-0,18	>0,05
Mikroalbuminurija (mg/l)	-0,08	>0,05

Serumski ADN ne korelira značajno ni sa jednim od pokazatelja ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije (Tabela 17).

Nivo ADN značajno negativno korelira sa prisustvom MS, disglikemije i NAFLD (Tabela 18).

Tabela 18. Korelacija ADN i učestalosti MS, disglikemije i NAFLD i desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku

Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
MS (%)	-0,38	<0,01*
Disglikemija (%)	-0,25	<0,05*
NAFLD (%)	-0,34	<0,01*
Ukupni skor (bodovi)	-0,06	>0,05
Nizak i lako povišen rizik (%)	0,02	>0,05

Tabela 19. Korelacija ADN i štetnih navika

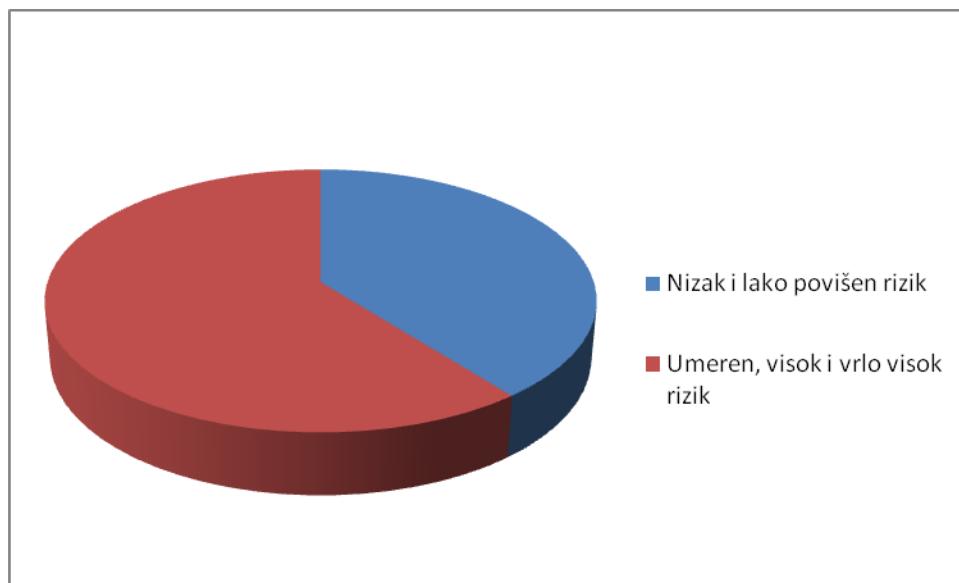
Parametar	Korelacioni koeficijent i statistički značaj	
	r/rho	p
Aktuelno pušenje cigareta (%)	-0,23	>0,05
Ranije pušenje cigareta (%)	0,06	>0,05
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	-0,20	>0,05
Dužina pušenja cigareta (godina)	-0,15	>0,05
Konsumiranje alkohola (%)	0,04	>0,05

Serumski ADN nije značajno korelirao sa navikom pušenja i konzumiranja alkohola (Tabela 19).

Nakon multiple regresije koja je uključila predstavnike svih grupa varijabli koje su u univariantnoj analizi značajno korelirale sa ADN (pol, obim struka, sistolni krvni pritisak, ACTH, insulinemija našte, trigliceridi, ukupni/HDL-holesterol, lipoprotein (a), fibrinogen, hemoglobin, procenat limfocita, kalijum, ALT, mokraćna kiselina, prisustvo MS, prisustvo disglikemije i prisustvo NAFLD) samo je obim struka ostao nezavisno inverzno povezan za serumskom koncentracijom ADN ($p<0,01$).

4.3. Rizik za razvoj tipa 2 dijabetesa i ispitivani parametri

Grafikon 6. Distribucija nivoa desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku



Od deset ispitanih njih šest je imalo umeren, visok i veoma visok desetogodišnji rizik za razvoj T2DM (Grafikon 6).

Kao što je prikazano u Tabeli 20, nisu postojale statistički značajne razlike u opštim i antropometrijskim karakteristikama između grupa sa različitim nivoom desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM.

Tabela 20. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Pol (muški) (%)	12,5	>0,05	24,3
Starost (godine)	31,0 (33,0-41,2)	>0,05	37,0 (28,7-40,5)
BMI (kg/m^2)	35,2 (33,0-41,2)	>0,05	38,0 (34,2-43,0)
Obim struka (cm)	112,0 (103,5-127,2)	>0,05	110,0 (106,0-128,5)
Masna masa tela (%)	51,5 (46,3-57,1)	>0,05	47,5 (41,4-56,5)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-127,5)	>0,05	120,0 (115,0-130,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	>0,05	80,0 (70,0-80,0)

Među hormonskim i parametrima metabolizma kosti, jedina značajna razlika je postojala u vrednosti ALP koja je bila značajno viša u grupi sa višim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM (Tabela 21).

Tabela 21. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
ADN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,9 (5,8-12,6)	>0,05	9,0 (7,0-12,6)
TSH (mIU/l)	2,1 (1,8-2,6)	>0,05	1,5 (0,8-3,0)
T ₄ (nmol/l)	75,0 (66,7-88,0)	>0,05	85,0 (76,0-94,7)
Prolaktin (ng/ml)	11,3 (8,0-14,1)	>0,05	9,5 (6,4-12,1)
ACTH (pg/ml)	14,0 (9,7-30,7)	>0,05	21,0 (17,5-31,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	355,5 (301,9-501,2)	>0,05	361,3 (285,3-459,0)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,3-2,34)	>0,05	2,3 (2,2-2,4)
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,1 (1,1-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,2)	>0,05	1,0 (0,9-1,1)
P1NP (ng/ml)	48,8 (37,8-60,1)	>0,05	45,6 (37,4-64,3)
Crosslaps (pg/ml)	379,5 (319,5-504,0)	>0,05	349,0 (301,0-552,0)
PTH (pg/ml)	57,5 (39,8-68,4)	>0,05	59,2 (43,8-77,6)
25OHD (nmol/l)	29,5 (22,0-42,0)	>0,05	35,0 (19,7-45,2)
ALP (U/l)	52,5 (46,0-73,0)	<0,05*	69,5 (57,0-78,5)

Ispitanici sa višim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM su imali značajno viši stepen IR dok razlike u ostalim parametrima metabolizma glukoze nisu bile značajne (Tabela 22).

Tabela 22. Parametri metabolizma glukoze u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj

T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Glikemija naše (mmol/l)	4,0 (3,7-4,4)	>0,05	4,2 (3,8-5,1)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	7,5 (6,4-8,4)	>0,05	7,4 (5,6-10,4)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	5,7 (4,6-6,5)	>0,05	6,3 (5,0-7,2)
Insulinemija naše (mIU/l)	11,8 (8,7-20,1)	>0,05	15,2 (10,9-29,0)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	38,2 (31,6-85,6)	>0,05	54,7 (37,8-116,3)
HOMA-IRI	2,1 (1,5-3,8)	<0,05*	2,9 (2,2-6,7)
HbA _{1c} (%)	5,4 (5,2-5,5)	>0,05	5,5 (5,3-5,8)

Ispitanici sa višim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM imali su značajno više vrednosti LDL-holesterola, non-HDL-holesterola, APOB i svih lipidskih odnosa (Tabela 23).

Tabela 23. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj

T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,7 (4,1-5,0)	>0,05	4,9 (4,4-5,9)
Triglyceridi (mmol/l)	1,0 (0,8-1,6)	>0,05	1,5 (0,8-2,0)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,1 (0,9-1,3)	>0,05	1,0 (0,9-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	2,8 (2,4-3,2)	<0,05*	3,2 (2,5-3,6)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,3 (2,9-3,8)	<0,05*	4,0 (3,2-4,8)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,5 (1,9-3,1)	<0,01*	2,8 (2,6-3,7)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,0 (2,3-3,7)	<0,05*	3,9 (3,0-4,8)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,0 (3,3-4,7)	<0,05*	4,9 (4,0-5,8)
APOA-I (g/l)	1,2 (1,1-1,4)	>0,05	1,3 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,78 (0,72-0,93)	<0,05*	0,95 (0,78-1,15)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,11 (0,06-0,20)	>0,05	0,12 (0,04-0,36)

Parametri inflamacije (fibrinogen i CRP) i procenat monocita su bili viši kod ispitanika sa višim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM dok razlike u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i koncentracijama elektrolita nisu bile značajno različite među grupama (Tabela 24).

Tabela 24. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
SE (mm/h)	14,0 (6,0-19,0)	>0,05	16,0 (10,0-35,5)
Fibrinogen (g/l)	3,2 (2,8-3,7)	<0,01*	3,7 (3,2-4,2)
CRP (mg/l)	2,9 (1,6-8,6)	<0,05*	6,6 (3,3-11,4)
Fe ($\mu\text{mol/l}$)	16,7 (9,2-25,1)	>0,05	14,8 (12,1-19,7)
Feritin ($\mu\text{g/l}$)	53,9 (26,4-74,4)	>0,05	49,1 (32,1-118,6)
Transferin (g/l)	2,4 (2,3-2,9)	>0,05	2,6 (2,4-2,9)
Hemoglobin (g/l)	132,0 (122,0-137,0)	>0,05	134,0 (127,0-144,0)
MCV (fl)	85,0 (81,1-89,5)	>0,05	85,6 (83,1-87,8)
MCH (pg)	28,1 (26,9-30,7)	>0,05	29,5 (28,4-30,2)
MCHC (g/l)	337,0 (330,7-343,7)	>0,05	341,00 (336,0-350,0)
Leukociti ($10^9/\text{l}$)	6,9 (5,9-7,9)	>0,05	6,8 (5,7-8,2)
Neutrofili (%)	58,7 (53,5-65,4)	>0,05	59,4 (53,8-64,1)
Limfociti (%)	30,9 (25,4-34,8)	>0,05	30,4 (25,6-34,7)
Monociti (%)	5,8 (5,2-6,7)	<0,01*	7,0 (6,3-7,9)
Eozinofili (%)	2,3 (1,6-3,7)	>0,05	2,2 (1,6-3,3)
Bazofili (%)	0,50 (0,37-0,70)	>0,05	0,50 (0,37-0,71)
Trombociti ($10^9/\text{l}$)	266,0 (234,0-329,0)	>0,05	248,0 (208,0-282,0)
MPV (fl)	7,8 (7,4-8,4)	>0,05	8,1 (7,4-8,7)
Mg (mmol/l)	0,81 (0,75-0,85)	>0,05	0,81 (0,78-0,86)
Na (mmol/l)	140,5 (138,5-141,0)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,2 (3,9-4,4)	>0,05	4,2 (4,0-4,5)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,0)	>0,05	104,0 (103,0-106,0)

Tabela 25. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Amilaza (U/l)	45,0 (39,2-60,2)	>0,05	47,0 (33,7-57,2)
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	9,0 (6,0-12,7)	>0,05	9,5 (8,0-11,0)
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3,1 (2,3-4,3)	>0,05	3,2 (2,4-3,5)
Ukupni proteini (g/l)	68,5 (66,0-70,0)	>0,05	71,0 (66,5-73,5)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-46,0)	>0,05	42,0 (41,0-46,5)
ALT (U/l)	19,5 (17,5-33,0)	>0,05	26,0 (16,7-35,5)
AST (U/l)	20,0 (18,0-23,5)	>0,05	20,0 (16,7-24,0)
GGT (U/l)	18,5 (12,5-29,5)	>0,05	24,0 (14,5-37,0)
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	65,0 (62,0-73,5)	>0,05	67,0 (63,0-73,5)
Urea (mmol/l)	4,6 (3,6-5,5)	>0,05	4,4 (3,7-5,2)
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/l}$)	345,0 (287,5-389,2)	>0,05	327,5 (294,0-405,5)

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega kao ni u pokazateljima ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije između dve ispitivane grupe (Tabela 25 i 26).

Tabela 26. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Srednja CAIMT (mm)	0,58 (0,54-0,71)	>0,05	0,65 (0,57-0,72)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,90)	>0,05	0,80 (0,60-0,82)
Učestalost karotidnog plaka (%)	4,2	>0,05	8,1
Retinopatija (%)	5,6	>0,05	12,1
Mikroalbuminurija (mg/l)	9,0 (5,0-24,2)	>0,05	7,0 (5,0-15,2)

Takođe, nije bilo značajnih razlika u prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD između ispitivanih grupa (Tabela 27).

Nije bilo značajne razlike u učestalosti štetnih navika između dve grupe (razlika u dnevnom broju popušenih cigareta nije mogla da se analizira zbog malog broja slučajeva) (Tabela 28).

Tabela 27. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
MS (%)	35,0	>0,05	57,1
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	25,0	>0,05	40,0
Trigliceridi (+) (%)	25,0	>0,05	33,3
HDL-holesterol (+) (%)	78,3	>0,05	88,9
Glikemija našte (+) (%)	4,2	>0,05	16,7
Disglikemija (%)	20,8	>0,05	41,7
NAFLD (%)	17,4	>0,05	36,1

Tabela 28. Štetne navike u grupi sa niskim i lako povišenim (GNR) i grupi sa umerenim, visokim i veoma visokim (GVR) desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM

Parametar	GNR	p	GVR
Aktuelno pušenje cigareta (%)	37,5	>0,05	40,5
Ranije pušenje cigareta (%)	4,2	>0,05	5,4
Dužina pušenja cigareta (godina)	14,0 (6,75-16,25)	>0,05	15,0 (10,0-21,5)
Konzumiranje alkohola (%)	16,7	>0,05	10,8

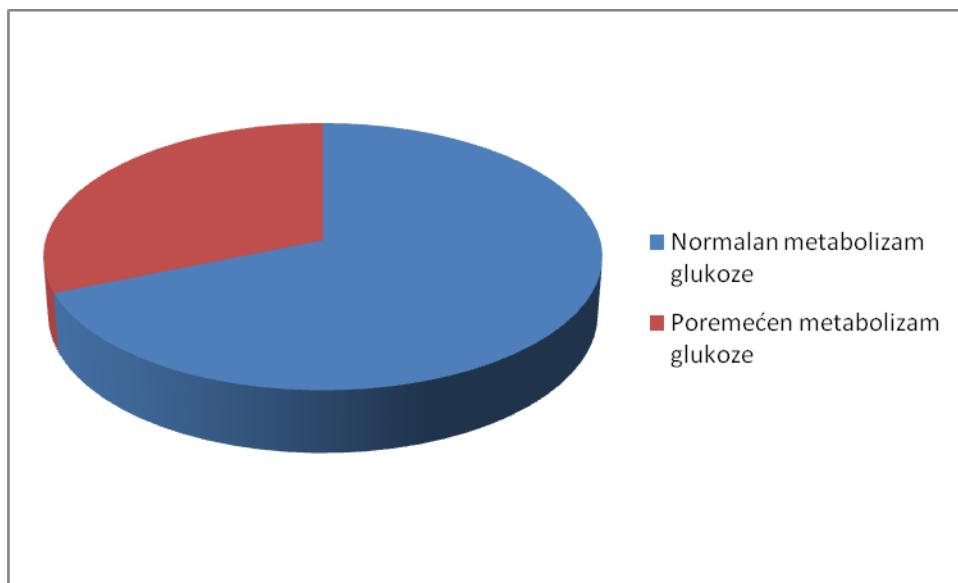
Tabela 29. Rezultati logistic regresije sa umerenim, visokim i veoma visokim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Fibrinogen (g/l)	<0,05*
Monociti (%)	<0,01*
ALP (U/l)	nije uključena u model
HOMA-IRI	nije uključen u model
LDL-holesterol/HDL-holesterol	nije uključen u model

Nakon multivarijantne analize samo su nivo fibrinogena i procenat monocita zadržali nezavisnu povezanost sa nivoom desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Tabela 29).

4.4. Disglikemija i ispitivani parametri

Grafikon 7. Učestalost disglikemije u ispitivanoj grupi



Grafikon 7 prikazuje da je oko trećina ispitanika imalo disglikemiju. Ispitanici sa disglikemijom su bili stariji, imali su više vrednosti BMI i obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na ispitanike sa normalnim metabolizmom glukoze (Tabela 30).

Tabela 30. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Pol (muški) (%)	22,7	>0,05	15,0
Starost (godine)	31,0 (26,5-39,0)	<0,01*	36,5 (31,0-48,5)
BMI (kg/m^2)	34,8 (32,7-40,1)	<0,01*	41,1 (39,6-44,0)
Obim struka (cm)	109,0 (103,0-117,0)	<0,01*	127,0 (115,0-135,0)
Masna masa tela (%)	48,4 (41,4-55,5)	>0,05	52,7 (45,0-63,2)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-122,5)	<0,01*	125,0 (120,0-135,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	<0,05*	80,0 (80,0-90,0)

Među hormonskim i parametrima metabolizma kosti nije bilo značajnih razlika među dve ispitivane grupe (Tabela 31).

Tabela 31. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
ADN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,2 (7,0-12,9)	>0,05	8,2 (5,4-10,2)
TSH (mIU/l)	1,8 (1,0-2,6)	>0,05	2,3 (1,4-3,0)
T ₄ (nmol/l)	79,5 (75,0-90,0)	>0,05	84,5 (73,0-107,5)
Prolaktin (ng/ml)	10,8 (7,8-13,0)	>0,05	8,4 (5,7-13,0)
ACTH (pg/ml)	17,5 (12,0-29,0)	>0,05	20,5 (14,0-31,5)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	359,8 (308,2-477,5)	>0,05	372,2 (259,5-452,3)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,3)
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,2)
P1NP (ng/ml)	48,2 (37,6-62,3)	>0,05	42,6 (33,4-57,6)
Crosslaps (pg/ml)	357,0 (301,0-505,5)	>0,05	336,0 (246,5-500,0)
PTH (pg/ml)	58,1 (38,7-72,0)	>0,05	61,7 (48,5-75,1)
25OHD (nmol/l)	36,5 (24,0-46,0)	>0,05	31,0 (20,5-37,0)
ALP (U/l)	65,0 (50,0-79,0)	>0,05	67,5 (55,5-77,5)

Očekivano, ispitanici sa disglikemijom su imali značajno više vrednosti insulinemije našte i u 120. minuti OGT testa kao i vrednosti HOMA-IRI (Tabela 32).

Tabela 32. Insulinski parametri u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG) (razlike u glikemijama i HbA_{1c} nisu analizirane jer predstavljaju dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze disglikemije)

Parametar	NMG	p	PMG
Insulinemija našte (mIU/l)	12,1 (9,3-16,9)	<0,001*	23,5 (16,3-35,9)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	42,0 (28,3-73,9)	<0,001*	99,1 (57,1-168,4)
HOMA-IRI	2,1 (1,5-2,9)	<0,0001*	6,0 (3,3-8,8)

Ispitanici sa disglikemijom su imali značajno više vrednosti triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB i odnosa non-HDL-holesterol/HDL-holesterol i ukupni holesterol/HDL-holesterol (Tabela 33).

Tabela 33. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,7 (4,1-5,2)	>0,05	5,0 (4,5-5,9)
Triglyceridi (mmol/l)	1,1 (0,8-1,5)	<0,01*	1,8 (1,2-2,8)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,1 (1,0-1,2)	>0,05	1,0 (0,8-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	2,9 (2,4-3,5)	>0,05	3,2 (2,7-3,7)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,5 (2,9-4,2)	<0,05*	4,1 (3,5-4,7)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,6 (2,1-3,4)	>0,05	2,9 (2,6-3,7)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,0 (2,6-4,2)	<0,05*	4,0 (3,1-5,0)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,0 (3,6-5,2)	<0,05*	5,0 (4,1-6,00)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,1-1,4)	>0,05	1,2 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,81 (0,70-1,00)	<0,05*	0,94 (0,78-1,15)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,16 (0,06-0,25)	>0,05	0,07 (0,04-0,14)

CRP je bio viši kod ispitanika sa disglikemijom dok razlike u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i vrednostima elektrolita nisu bili značajno različiti među ispitivanim grupama (Tabela 34).

Tabela 34. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	<i>p</i>	PMG
SE (mm/h)	14,0 (8,0-23,2)	>0,05	25,0 (9,0-40,0)
Fibrinogen (g/l)	3,5 (3,1-4,0)	>0,05	3,6 (3,1-4,3)
CRP (mg/l)	3,9 (2,0-7,5)	<0,05*	10,1 (3,0-12,4)
Fe (μ mol/l)	16,6 (10,6-21,5)	>0,05	14,5 (11,7-19,7)
Feritin (μ g/l)	53,0 (32,1-92,2)	>0,05	52,8 (37,9-119,7)
Transferin (g/l)	2,6 (2,3-2,9)	>0,05	2,5 (2,3-2,9)
Hemoglobin (g/l)	134,0 (127,0-144,0)	>0,05	132,0 (127,2-136,5)
MCV (fl)	85,7 (83,0-89,2)	>0,05	85,6 (81,5-87,2)
MCH (pg)	29,5 (27,7-30,6)	>0,05	29,4 (27,9-30,0)
MCHC (g/l)	340,5 (331,0-349,0)	>0,05	341,0 (334,5-348,2)
Leukociti ($10^9/l$)	6,4 (5,5-8,0)	>0,05	7,5 (5,9-8,2)
Neutrofili (%)	60,3 (33,5-70,6)	>0,05	56,0 (51,7-59,9)
Limfociti (%)	29,4 (24,1-32,9)	>0,05	33,2 (29,2-36,2)
Monociti (%)	6,7 (5,4-7,7)	>0,05	6,9 (6,3-7,4)
Eozinofili (%)	2,0 (1,6-3,2)	>0,05	3,0 (2,1-3,5)
Bazofili (%)	0,55 (0,30-0,70)	>0,05	0,50 (0,40-0,83)
Trombociti ($10^9/l$)	266,5 (214,0-306,0)	>0,05	244,0 (209,7-282,0)
MPV (fl)	7,8 (7,2-8,4)	>0,05	8,4 (7,7-8,7)
Mg (mmol/l)	0,82 (0,78-0,87)	>0,05	0,80 (0,76-0,85)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,2 (4,0-4,4)	>0,05	4,1 (4,0-4,4)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,0)	>0,05	104,0 (101,5-105,5)

Tabela 35. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Amilaza (U/l)	49,0 (40,2-60,2)	>0,05	40,5 (29,0-48,5)
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	9,0 (7,0-12,0)	>0,05	10,0 (8,0-12,0)
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3,1 (2,2-3,9)	>0,05	3,3 (2,6-4,1)
Ukupni proteini (g/l)	69,0 (66,0-73,0)	>0,05	69,0 (67,0-72,0)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-46,0)	>0,05	42,0 (40,0-46,0)
ALT (U/l)	22,0 (17,0-31,5)	>0,05	23,5 (16,5-39,5)
AST (U/l)	20,0 (17,5-23,5)	>0,05	21,5 (18,0-25,0)
GGT (U/l)	21,0 (12,5-31,5)	>0,05	25,5 (17,5-40,5)
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	67,0 (63,0-74,5)	>0,05	69,0 (63,2-73,7)
Urea (mmol/l)	4,6 (3,6-5,5)	>0,05	4,3 (3,4-4,7)
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/l}$)	331,0 (290,0-388,2)	>0,05	351,0 (290,5-431,0)

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega između dve ispitivane grupe (Tabela 35).

Ispitanici sa disglikemijom su imali značajno veću maskismalnu debljinu CAIMT dok se ostali parametri ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije nisu značajno razlikovali među ispitivanim grupama (Tabela 36).

Tabela 36. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Srednja CAIMT (mm)	0,60 (0,55-0,70)	>0,05	0,70 (0,62-0,76)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,80)	<0,05*	0,90 (0,71-1,07)
Učestalost karotidnog plaka (%)	5,7	>0,05	26,7
Retinopatija (%)	5,1	>0,05	25,0
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,0 (5,0-15,2)	>0,05	7,0 (5,0-15,7)

Ispitanici sa disglikemijom su češće imali NAFLD dok nije bilo značajne razlike u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM između ispitivanih grupa (Tabela 37).

Ispitanici sa disglikemijom su imali duži pušački staž dok se ostale pojedinosti vezane za štetne navike nisu razlikovale između dve grupe (Tabela 38).

Tabela 37. Nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM i prisustvo NAFLD u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (9,0-13,2)	>0,05	12,0 (10,5-15,5)
Nizak i lako povišen rizik (%)	46,3	>0,05	26,3
NAFLD (%)	11,6	<0,0001*	68,4

Tabela 38. Štetne navike u grupi sa normalnim metabolizmom glukoze (NMG) i u grupi sa disglikemijom (PMG)

Parametar	NMG	p	PMG
Aktuelno pušenje cigareta (%)	34,9	>0,05	40,0
Ranije pušenje cigareta (%)	7,0	>0,05	0,0
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (14,0-20,0)	>0,05	20,0 (8,5-40,0)
Dužina pušenja cigareta (godina)	14,0 (9,5-16,2)	<0,05*	20,5 (14,5-36,5)
Konzumiranje alkohola (%)	11,6	>0,05	10,0

Tabela 39. Rezultati logistic regresije sa prisustvom disglikemije kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Maksimalna CAIMT (mm)	<0,05*
Starost (godine)	nije uključena u model
BMI (kg/m^2)	nije uključen u model
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	nije uključen u model
HOMA-IRI	nije uključen u model
Trigliceridi (mmol/l)	nisu uključeni u model
LDL-holesterol/HDL-holesterol	nije uključen u model
CRP (mg/l)	nije uključen u model
NAFLD	nije uključena u model
Dužina pušenja cigareta (godina)	nije uključena u model

Nakon multivarijantne analize samo je maksimalna CAIMT ostala nezavisno povezana sa prisustvom disglikemije (Tabela 39).

4.5. Metabolički sindrom i ispitivani parametri

Tabela 40. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

(razlike u sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku nisu analizirane jer njihove vrednosti predstavljaju dijanostički kriterijum za dijagnozu MS; razlike u obimu struka su analizirane iako njegove vrednosti predstavljaju dijagnostički kriterijum za MS ali su ga pozitivnog imali svi ispitanici)

Parametar	NMS	p	MS
Pol (muški) (%)	13,8	>0,05	27,6
Starost (godine)	30,0 (26,2-39,0)	>0,05	35,0 (29,0-42,7)
BMI (kg/m^2)	34,1 (31,7-37,2)	<0,0001*	41,1 (35,9-44,2)
Obim struka (cm)	106,5 (101,5-110,0)	<0,001*	119,0 (112,0-129,0)
Masna masa tela (%)	48,4 (41,4-55,0)	>0,05	50,3 (44,7-61,6)

Ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti BMI i obima struka (Tabela 40). Takođe, ispitanici sa MS su imali značajno niže vrednosti ADN, prolaktina i više vrednosti ALP dok se ostali hormonski i parametri metabolizma kosti nisu značajno razlikovali između dve grupe (Tabela 41).

Tabela 41. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

Parametar	NMS	<i>p</i>	MS
ADN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	11,0 (8,5-14,0)	<0,01*	7,8 (5,6-10,7)
TSH (mIU/l)	1,7 (1,0-2,5)	>0,05	1,9 (0,9-3,0)
T_4 (nmol/l)	78,5 (75,0-91,0)	>0,05	84,0 (74,7-97,7)
Prolaktin (ng/ml)	11,2 (8,6-14,0)	<0,05*	7,7 (5,6-11,5)
ACTH (pg/ml)	17,0 (11,7-22,5)	>0,05	21,0 (14,2-32,7)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	360,2 (308,3-537,0)	>0,05	359,5 (293,3-450,0)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,4)
Ca^{++} (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,1)	>0,05	1,0 (0,9-1,2)
P1NP (ng/ml)	53,3 (37,8-64,1)	>0,05	41,3 (35,6-52,1)
Crosslaps (pg/ml)	385,0 (337,7-516,0)	>0,05	312,0 (246,5-461,7)
PTH (pg/ml)	58,8 (37,0-65,6)	>0,05	51,5 (43,4-77,4)
25OHD (nmol/l)	35,0 (23,5-45,2)	>0,05	31,0 (16,5-40,0)
ALP (U/l)	58,0 (48,0-69,0)	<0,01*	75,0 (60,2-84,2)

Ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti insulinemije našte i u 120. minutu OGT testa kao i vrednosti glikoziliranog hemoglobina u odnosu na ispitanike bez MS (Tabela 42).

Tabela 42. Insulinski parametri i glikozilirani hemoglobin u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS) (vrednosti glikemija nisu uključene u analizu jer je glikemija našte jedan od kriterijuma za postavljanje dijagnoze MS)

Parametar	NMS	p	MS
Insulinemija našte (mIU/l)	11,3 (8,1-14,7)	<0,001*	18,9 (13,6-33,6)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	37,4 (27,2-54,7)	<0,001*	79,8 (52,6-147,3)
HOMA-IRI	1,8 (1,4-2,6)	<0,0001*	3,8 (2,4-7,9)
HbA _{1c} (%)	5,4 (5,2-5,5)	<0,05*	5,5 (5,4-6,2)

Tabela 43. Lipidski i lipoproteinski parametri u u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS) (vrednosti triglicerida, HDL-holesterola i lipidskih odnosa nisu uključene u analizu jer triglyceridi i HDL-holesterol predstavljaju kriterijume za postavljanje dijagnoze MS)

Parametar	NMS	p	MS
LDL-holesterol (mmol/l)	2,8 (2,4-3,2)	<0,05*	3,3 (2,9-3,6)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,2-1,4)	>0,05	1,2 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,76 (0,69-0,86)	<0,001*	1,02 (0,89-1,18)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,17 (0,06-0,36)	>0,05	0,09 (0,03-0,20)

Očekivano, ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti LDL-holesterola i APOB (Tabela 43).

Tabela 44. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

Parametar	NMS	p	MS
SE (mm/h)	13,0 (8,0-16,0)	<0,05*	25,0 (10,0-40,0)
Fibrinogen (g/l)	3,4 (2,8-3,8)	<0,05*	3,8 (3,2-4,6)
CRP (mg/l)	2,8 (1,5-5,0)	<0,001*	9,9 (3,9-11,7)
Fe (μ mol/l)	14,7 (9,5-23,0)	>0,05	16,5 (12,9-20,3)
Feritin (μ g/l)	50,0 (24,3-75,6)	<0,05*	74,7 (46,8-118,6)
Transferin (g/l)	2,5 (2,3-2,8)	>0,05	2,7 (2,3-3,00)
Hemoglobin (g/l)	129,0 (124,7-137,5)	>0,05	134,0 (128,0-146,7)
MCV (fl)	85,3 (83,1-88,1)	>0,05	85,7 (81,5-88,5)
MCH (pg)	28,8 (27,8-30,2)	>0,05	29,5 (27,5-30,5)
MCHC (g/l)	337,0 (330,7-349,2)	>0,05	343,0 (339,0-346,2)
Leukociti ($10^9/l$)	6,1 (5,3-7,1)	<0,01*	7,7 (68,7-87,4)
Neutrofili (%)	59,4 (53,0-65,1)	>0,05	59,4 (53,2-64,1)
Limfociti (%)	30,7 (24,8-34,4)	>0,05	30,4 (26,0-34,9)
Monociti (%)	7,2 (6,2-8,6)	<0,05*	6,4 (5,4-6,9)
Eozinofili (%)	1,9 (1,1-3,0)	>0,05	2,5 (2,1-3,5)
Bazofili (%)	0,50 (0,30-0,70)	>0,05	0,50 (0,40-0,78)
Trombociti ($10^9/l$)	267,0 (212,7-292,5)	>0,05	246,0 (208,0-297,7)
MPV (fl)	7,7 (7,3-8,6)	>0,05	8,1 (7,7-8,7)
Mg (mmol/l)	0,82 (0,75-0,88)	>0,05	0,81 (0,78-0,86)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,2 (3,9-4,3)	>0,05	4,2 (4,1-4,5)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,0)	>0,05	104,00 (102,0-106,0)

Ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti parametara inflamacije (SE, fibrinogen, CRP, feritin, leukociti) i niže vrednosti procenta monocita u odnosu na ispitanike bez MS (Tabela 44).

Tabela 45. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

Parametar	NMS	p	MS
Amilaza (U/l)	49,0 (42,0-58,0)	<0,05*	41,0 (33,2-50,0)
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	9,5 (6,5-12,0)	>0,05	10,0 (8,0-12,5)
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3,1 (1,9-4,1)	>0,05	3,1 (2,6-3,8)
Ukupni proteini (g/l)	68,0 (66,0-71,2)	>0,05	70,0 (66,5-73,0)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-45,2)	>0,05	42,0 (41,0-46,0)
ALT (U/l)	19,0 (14,5-27,2)	<0,05*	26,0 (18,7-39,7)
AST (U/l)	20,0 (16,7-21,5)	>0,05	21,0 (18,7-24,2)
GGT (U/l)	15,0 (12,0-23,5)	<0,01*	30,0 (19,7-39,0)
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	65,0 (62,0-69,2)	>0,05	69,0 (63,0-74,5)
Urea (mmol/l)	4,2 (3,4-5,5)	>0,05	4,6 (4,2-5,2)
Mokraćna kiselina ($\mu\text{mol/l}$)	304,5 (263,0-337,0)	<0,001*	377,0 (331,0-428,0)

Ispitanici sa MS su imali značajno niže vrednosti serumske amlilaze, više vrednosti pojedinih jetrenih enzima (ALT, GGT) i mokraće kiseline u odnosu na grupu bez MS (Tabela 45). Sa druge strane, nije bilo značajnih razlika u pokazateljima ateroskleroze, miokroangiopatije i endotelne disfunkcije između dve grupe (Tabela 46).

Tabela 46. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS) (učestalost karotidnog plaka nije uključen u analizu zbog nedovoljne veličine uzorka)

Parametar	NMS	p	MS
Srednja CAIMT (mm)	0,58 (0,54-0,67)	>0,05	0,69 (0,57-0,76)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,80)	>0,05	0,78 (0,60-1,00)
Retinopatija (%)	11,1	>0,05	8,0
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,5 (5,0-15,0)	>0,05	5,0 (5,0-15,2)

Tabela 47. Nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM i prisustvo disglikemije i NAFLD u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

Parametar	NMS	p	MS
Disglikemija (%)	10,3	<0,01*	51,7
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (10,0-13,0)	>0,05	12,0 (10,5-14,7)
Nizak i lako povišen rizik (%)	46,4	>0,05	25,9
NAFLD (%)	10,7	<0,01*	50,0

Očekivano, ispitanici sa MS su značajno češće imali disglikemiju i NAFLD od ispitanika bez MS (Tabela 47).

Tabela 48. Štetne navike u grupi bez MS (NMS) i u grupi sa MS (MS)

Parametar	NMS	p	MS
Aktuelno pušenje cigareta (%)	24,1	<0,05*	53,6
Ranije pušenje cigareta (%)	6,9	>0,05	3,6
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (12,2-22,2)	>0,05	20,0 (11,7-23,7)
Dužina pušenja cigareta (godina)	10,0 (6,7-13,5)	<0,05*	15,0 (14,2-24,5)
Konzumiranje alkohola (%)	20,7	>0,05	3,6

U grupi sa MS je značajno češće bila prisutna navika pušenja kao i duži pušački staž u odnosu na grupu bez MS (Tabela 48).

Nakon multivarijantne analize, samo su APOB i serumska amilaza ostali nezavisno povezani sa prisustvom MS (Tabela 49).

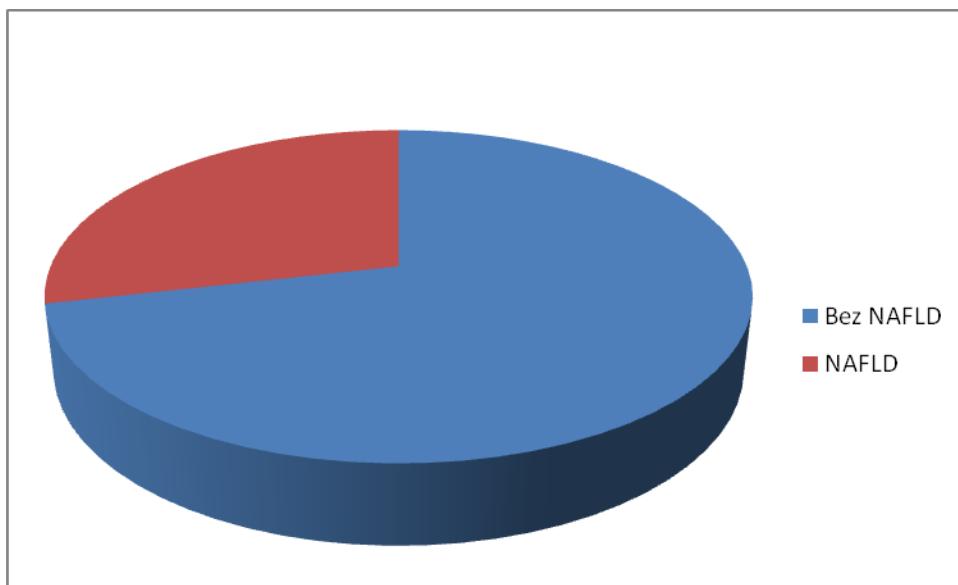
Tabela 49. Rezultati logistic regresije prisustom MS kao zavisnom varijablu i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama (dužina pušenja cigareta nije uključena u model zbog malog broja slučajeva)

Parametar	p
APOB (g/l)	<0,01*
Amilaza (U/l)	<0,05*
BMI (kg/m ²)	nije uključen u model
ADN (µg/ml)	nije uključen u model
Prolaktin (ng/ml)	nije uključen u model
ALP (U/l)	nije uključena u model
HOMA-IRI	nije uključen u model
HbA ₁ c (%)	nije uključen u model
CRP (mg/l)	nije uključen u model
Monociti (%)	nisu uključeni u model
GGT (U/l)	nije uključena u model
Mokraćna kiselina (µmol/l)	nije uključena u model
Disglikemija (%)	nije uključena u model
NAFLD (%)	nije uključena u model
Aktuelno pušenje cigareta (%)	nije uključeno u model

4.6.

Nealkoholna masna bolest jetre i ispitivani parametri

Grafikon 8. NAFLD u ispitivanoj grupi



Više od četvrtine naših ispitanika je imalo NAFLD (Grafikon 8).

Tabela 50. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Pol (muški) (%)	15,6	>0,05	27,8
Starost (godine)	32,0 (25,5-39,2)	>0,05	34,5 (30,0-49,0)
BMI (kg/m^2)	35,2 (32,7-40,7)	<0,05*	41,0 (37,1-44,0)
Obim struka (cm)	110,0 (103,7-118,0)	<0,01*	125,0 (112,0-135,0)
Masna masa tela (%)	50,3 (41,6-57,1)	>0,05	47,1 (44,6-61,2)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-120,0)	<0,05*	125,0 (120,0-132,5)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	>0,05	80,0 (75,0-92,5)

Ispitanici sa NAFLD su imali značajno više vrednosti BMI, obima struka i sistolnog krvnog pritiska (Tabela 50).

Takođe, ispitanici sa NAFLD su imali značajno niže vrednosti ADN dok se ostali hormonski i parametri metabolizma kosti nisu značajno razlikovali između dve grupe (Tabela 51).

Tabela 51. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	<i>p</i>	NAFLD
ADN ($\mu\text{g/ml}$)	10,4 (7,9-13,2)		6,5 (5,2-9,8)
TSH (mIU/l)	1,9 (1,1-2,7)	>0,05	2,0 (1,0-2,9)
T_4 (nmol/l)	80,0 (74,0-90,5)	>0,05	85,0 (74,0-106,0)
Prolaktin (ng/ml)	10,9 (7,8-14,1)	>0,05	7,9 (5,9-12,1)
ACTH (pg/ml)	17,5 (12,0-27,5)	>0,05	22,0 (15,7-36,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	376,2 (308,3-507,2)	>0,05	353,5 (271,9-434,8)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,4)
Ca^{++} (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,1-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,2)
P1NP (ng/ml)	47,6 (37,7-64,2)	>0,05	42,6 (30,8-53,6)
Crosslaps (pg/ml)	374,0 (303,7-505,5)	>0,05	316,0 (201,5-444,5)
PTH (pg/ml)	58,1 (43,8-69,6)	>0,05	60,8 (42,8-73,7)
25OHD (nmol/l)	36,0 (24,0-45,0)	>0,05	31,0 (19,0-37,0)
ALP (U/l)	65,0 (50,0-78,0)	>0,05	69,5 (53,0-84,0)

Ispitanici sa NAFLD su imali značajno više vrednosti glikemije, insulinemije, HOMA-IRI i glikoziliranog hemoglobina u odnosu na grupu bez NAFLD (Tabela 52).

Tabela 52. Parametri metabolizma glukoze u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Glikemija našte (mmol/l)	4,0 (3,5-4,3)	<0,01*	5,1 (4,0-6,4)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	6,4 (5,5-7,7)	<0,0001*	8,4 (7,8-12,3)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	5,6 (4,3-6,6)	<0,001*	7,1 (6,3-8,8)
Insulinemija našte (mIU/l)	12,0 (9,3-17,4)	<0,001*	26,8 (14,3-37,3)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	42,0 (28,3-76,5)	<0,001*	99,1 (62,0-165,0)
HOMA-IRI	2,2 (1,6-3,2)	<0,001*	6,7 (2,9-9,4)
HbA _{1c} (%)	5,4 (5,2-5,5)	<0,01*	5,7 (5,4-6,2)

Tabela 53. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,7 (4,1-5,2)	>0,05	5,0 (4,4-5,9)
Trigliceridi (mmol/l)	1,0 (0,7-1,5)	<0,001*	2,0 (1,5-3,1)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,1 (1,0-1,2)	<0,05*	1,0 (0,8-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	3,0 (2,4-3,5)	>0,05	3,0 (2,4-3,6)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,5 (3,1-4,1)	<0,05*	4,1 (3,5-4,8)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,6 (2,1-3,4)	>0,05	2,9 (2,6-3,7)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,0 (2,6-4,0)	<0,01*	4,3 (3,2-5,1)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,0 (3,6-5,0)	<0,01*	5,3 (4,2-6,1)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,2-1,4)	>0,05	1,2 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,82 (0,74-0,96)	<0,05*	1,01 (0,78-1,27)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,12 (0,06-0,28)	>0,05	0,10 (0,04-0,19)

U grupi sa NAFLD značajno su bile više vrednosti triglycerida, non-HDL-holesterola, APOB kao i odnosa non-HDL-holesterol/HDL-holesterol i ukupni holesterol/HDL-holesterol kao i značajno niže vrednosti HDL-holesterola u odnosu na grupu bez NAFLD (Tabela 53).

U grupi sa NAFLD značajno su bile više vrednosti fibrinogena, hemoglobina i procenta eozinofila u odnosu na grupu bez NAFLD (Tabela 54).

Očekivano, u grupi sa NAFLD značajno više bile su vrednosti jetrenih enzima dok se vrednosti ostalih parametara funkcije jetre, egzokrinog pankreasa i bubrega nisu razlikovali u odnosu na grupu bez NAFLD (Tabela 55).

Učestalost pokazatelja ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije nisu se značajno razlikovale između dve grupe (Tabela 56).

Ispitanici sa NAFLD su značajno češće imali MS kao i neke od komponenti MS (trigliceridi i glikemija) kao i disglikemiju u odnosu na ispitanike bez NAFLD (Tabela 57).

Konačno, nije bilo razlike u štetnim navikama između grupe bez NAFLD i grupe sa NAFLD (Tabela 58).

Tabela 54. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
SE (mm/h)	14,5 (8,0-22,5)	>0,05	25,0 (10,0-40,0)
Fibrinogen (g/l)	3,3 (2,9-3,9)	<0,05*	3,8 (3,4-4,6)
CRP (mg/l)	3,9 (2,4-9,1)	>0,05	9,4 (2,3-12,2)
Fe (μ mol/l)	15,3 (10,0-20,3)	>0,05	14,8 (12,0-20,5)
Feritin (μ g/l)	49,1 (29,6-83,1)	>0,05	72,7 (44,2-129,7)
Transferin (g/l)	2,6 (2,3-2,9)	>0,05	2,6 (2,4-3,0)
Hemoglobin (g/l)	130,0 (124,0-139,7)	<0,05*	135,0 (131,2-152,5)
MCV (fl)	85,3 (82,3-88,9)	>0,05	85,6 (81,6-87,1)
MCH (pg)	28,9 (27,2-30,5)	>0,05	29,7 (28,0-30,2)
MCHC (g/l)	340,0 (331,0-345,7)	>0,05	345,0 (339,0-350,0)
Leukociti ($10^9/l$)	6,2 (5,6-8,0)	>0,05	7,5 (5,8-8,4)
Neutrofili (%)	59,4 (54,5-65,1)	>0,05	55,9 (50,5-61,5)
Limfociti (%)	29,4 (24,4-34,5)	>0,05	33,0 (26,6-36,0)
Monociti (%)	6,8 (5,7-7,7)	>0,05	6,6 (5,5-7,3)
Eozinofili (%)	2,1 (1,6-3,0)	<0,01*	3,5 (2,4-4,1)
Bazofili (%)	0,50 (0,40-0,70)	>0,05	0,60 (0,37-0,85)
Trombociti ($10^9/l$)	254,0 (215,0-304,5)	>0,05	246,0 (211,2-285,7)
MPV (fl)	7,8 (7,3-8,6)	>0,05	8,4 (7,8-9,0)
Mg (mmol/l)	0,81 (0,78-0,86)	>0,05	0,82 (0,78-0,88)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,2 (3,9-4,4)	>0,05	4,2 (4,1-4,5)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,0)	>0,05	104,0 (101,0-106,0)

Tabela 55. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Amilaza (U/l)	49,0 (39,0-59,5)	>0,05	45,0 (31,7-57,7)
Ukupni bilirubin (μ mol/l)	9,0 (7,0-12,0)	>0,05	10,0 (8,0-12,2)
Direktni bilirubin (μ mol/l)	3,0 (2,1-3,7)	>0,05	3,3 (2,6-4,1)
Ukupni proteini (g/l)	69,0 (66,0-72,2)	>0,05	68,0 (67,0-72,2)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-45,5)	>0,05	43,0 (41,7-46,2)
ALT (U/l)	20,0 (14,7-29,5)	<0,01*	31,0 (20,0-55,0)
AST (U/l)	19,0 (16,7-22,2)	<0,05*	21,5 (20,0-32,0)
GGT (U/l)	17,0 (12,5-27,0)	<0,01*	34,0 (26,0-43,0)
Kreatinin (μ mol/l)	66,0 (62,0-72,5)	>0,05	71,0 (64,0-78,5)
Urea (mmol/l)	4,5 (3,6-5,5)	>0,05	4,4 (4,1-5,3)
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	321,0 (285,5-377,0)	>0,05	351,0 (322,2-439,7)

Tabela 56. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Srednja CAIMT (mm)	0,60 (0,55-0,70)	>0,05	0,70 (0,56-0,74)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,80)	>0,05	0,80 (0,67-1,10)
Učestalost karotidnog plaka (%)	11,4	>0,05	15,4
Retinopatija (%)	10,3	>0,05	7,1
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,0 (5,0-15,7)	>0,05	7,2 (5,0-19,5)

Tabela 57. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
MS (%)	35,9	<0,01*	82,3
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,00
Krvni pritisak (+) (%)	28,6	>0,05	52,9
Trigliceridi (+) (%)	15,9	<0,01*	61,1
HDL-holesterol (+) (%)	83,7	>0,05	88,9
Glikemija našte (+) (%)	2,3	<0,001*	38,9
Disglikemija (%)	13,6	<0,0001*	72,2
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (9,0-13,0)	>0,05	12,0 (11,7-16,2)
Nizak i lako povišen rizik (%)	45,2	>0,05	23,5

Tabela 58. Štetne navike u grupi bez NAFLD (NNAFLD) i u grupi sa NAFLD (NAFLD)

Parametar	NNAFLD	p	NAFLD
Aktuelno pušenje cigareta (%)	33,3	>0,05	52,9
Ranije pušenje cigareta (%)	6,7	>0,05	0,0
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (13,5-20,0)	>0,05	20,0 (10,4-40,0)
Dužina pušenja cigareta (godina)	14,0 (7,5-16,2)	>0,05	15,0 (13,0-28,5)
Konzumiranje alkohola (%)	15,6	>0,05	5,9

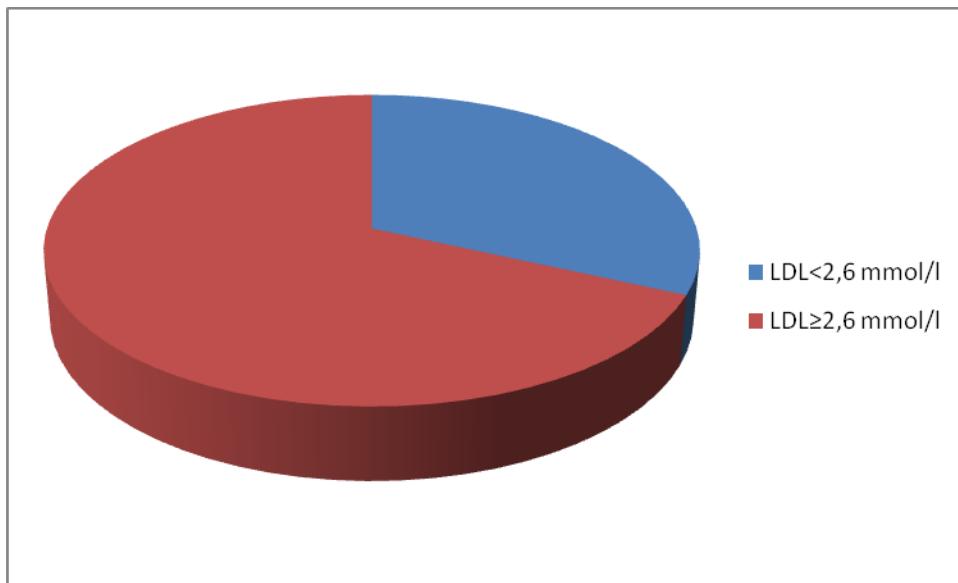
Tabela 59. Rezultati logistic regresije sa prisustom NAFLD kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	<0,05*
Eozinofili (%)	<0,05*
Obim struka (cm)	nije uključen u model
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	nije uključen u model
ADN (μ g/ml)	nije uključen u model
HOMA-IRI	nije uključen u model
HbA ₁ c (%)	nije uključen u model
Trigliceridi (mmol/l)	nisu uključeni u model
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	nije uključen u model
Fibrinogen (g/l)	nije uključen u model
Hemoglobin (g/l)	nije uključen u model
GGT (U/l)	nije uključena u model
MS (%)	nije uključen u model
Trigliceridi (+) (%)	nisu uključeni u model
Glikemija našte (+) (%)	nije uključena u model
Disglikemija (%)	nije uključena u model

Nakon multivarijantne analize su samo glikemija u 60. minutu OGT testa i procenat eozinofila ostali nezavisno povezani sa prisustvom NAFLD (Tabela 59).

4.7. Nivo LDL-holesterola i ispitivani parametri

Grafikon 9. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti LDL-holesterola



Više od dve trećine ispitanika je imalo proaterogene vrednosti LDL-holesterola (Grafikon 9).

Tabela 60. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću ≥2,6 mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
Pol (muški) (%)	25,0	>0,05	16,3
Starost (godine)	28,5 (23,5-32,5)	<0,05*	35,0 (29,2-41,5)
BMI (kg/m^2)	34,1 (31,9-39,3)	>0,05	38,3 (34,3-42,2)
Obim struka (cm)	110,0 (101,0-124,5)	>0,05	112,0 (106,0-127,7)
Masna masa tela (%)	53,6 (42,3-55,2)	>0,05	47,5 (42,9-57,3)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	115,0 (110,0-125,0)	>0,05	120,0 (120,0-130,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	72,5 (70,0-80,0)	<0,01*	80,0 (71,2-83,7)

Ispitanici sa nepovoljnim vrednostima LDL-holesterola su bili značajno stariji i imali su više vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (Tabela 60).

Tabela 61. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću $\geq 2,6$ mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
ADN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,2 (7,4-13,4)	>0,05	9,7 (6,2-12,4)
TSH (mIU/l)	1,8 (1,1-2,5)	>0,05	2,0 (1,1-3,0)
T ₄ (nmol/l)	75,0 (67,2-88,7)	>0,05	83,0 (75,5-98,5)
Prolaktin (ng/ml)	8,7 (6,6-12,0)	>0,05	11,0 (7,2-14,2)
ACTH (pg/ml)	17,0 (12,0-20,2)	>0,05	20,0 (12,0-36,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	347,5 (263,7-411,3)	>0,05	363,9 (302,3-493,5)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,4)
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,1)	>0,05	1,0 (0,9-1,2)
P1NP (ng/ml)	48,1 (38,9-62,5)	>0,05	47,6 (36,9-61,5)
Crosslaps (pg/ml)	351,0 (295,5-512,2)	>0,05	365,5 (292,0-507,0)
PTH (pg/ml)	59,5 (45,4-68,5)	>0,05	57,8 (41,8-77,1)
25OHD (nmol/l)	25,0 (16,7-35,0)	>0,05	36,5 (24,0-48,0)
ALP (U/l)	63,5 (50,0-70,5)	>0,05	69,5 (50,5-79,5)

Hormonski i parametri metabolizma kosti nisu se značajno razlikovali između dve ispitivane grupe (Tabela 61).

Tabela 62. Parametri metabolizma glukoze u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću ≥2,6 mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
Glikemija našte (mmol/l)	3,9 (3,6-4,5)	>0,05	4,2 (3,7-5,0)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	6,6 (5,7-7,8)	>0,05	7,6 (5,8-8,9)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	5,8 (4,3-7,0)	>0,05	5,9 (5,1-7,1)
Insulinemija našte (mIU/l)	16,6 (9,4-31,1)	>0,05	13,9 (9,9-20,3)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	54,7 (30,1-112,1)	>0,05	52,8 (34,3-101,2)
HOMA-IRI	2,6 (1,8-6,6)	>0,05	2,6 (1,8-4,0)
HbA _{1c} (%)	5,4 (5,3-5,6)	>0,05	5,5 (5,2-5,6)

Tabela 63. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću ≥2,6 mmol/l (LDL) (parametri koji direktno zavise od vrednosti LDL-holesterola nisu uključene u analizu)

Parametar	NLDL	p	LDL
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 (0,7-2,0)	>0,05	1,2 (0,9-1,8)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,0 (0,9-1,2)	>0,05	1,1 (1,0-1,2)
APOA-I (g/l)	1,2 (1,1-1,3)	>0,05	1,3 (1,1-1,4)
APOB (g/l)	0,70 (0,65-0,75)	<0,0001*	0,95 (0,83-1,15)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,07 (0,04-0,24)	>0,05	0,12 (0,07-0,24)

Među parametrima metabolizma glukoze i lipidskim i lipoproteinskim parametrima značajna razlika je postojala u vrednosti APOB, što je bilo i očekivano (Tabela 62 i Tabela 63).

Tabela 64. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću ≥2,6 mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
SE (mm/h)	12,0 (7,0-23,0)	>0,05	15,5 (10,0-31,0)
Fibrinogen (g/l)	3,1 (2,9-3,7)	<0,05*	3,7 (3,3-4,2)
CRP (mg/l)	3,5 (1,6-6,0)	<0,05*	6,3 (2,9-11,4)
Fe (μ mol/l)	14,4 (9,7-19,5)	>0,05	16,6 (12,3-20,8)
Feritin (μ g/l)	37,3 (24,0-89,0)	>0,05	56,2 (39,1-96,8)
Transferin (g/l)	2,7 (2,4-3,2)	>0,05	2,5 (2,3-2,9)
Hemoglobin (g/l)	128,0 (123,0-146,0)	>0,05	134,0 (128,0-141,0)
MCV (fl)	85,4 (82,0-87,4)	>0,05	85,8 (82,8-88,6)
MCH (pg)	28,5 (26,6-30,2)	>0,05	29,5 (28,0-30,5)
MCHC (g/l)	335,5 (330,0-343,0)	>0,05	341,0 (336,0-349,0)
Leukociti ($10^9/l$)	6,3 (5,2-7,5)	>0,05	6,9 (5,8-8,2)
Neutrofili (%)	70,6 (54,3-65,5)	>0,05	59,8 (53,4-64,1)
Limfociti (%)	30,7 (25,2-35,1)	>0,05	29,3 (25,9-34,5)
Monociti (%)	6,3 (5,4-7,5)	>0,05	6,8 (5,7-7,7)
Eozinofili (%)	2,4 (1,1-3,8)	>0,05	2,3 (1,8-3,5)
Bazofili (%)	0,45 (0,30-0,70)	<0,05*	0,60 (0,40-0,85)
Trombociti ($10^9/l$)	243,0 (198,0-272,0)	>0,05	255,5 (216,0-309,0)
MPV (fl)	8,2 (7,7-8,6)	>0,05	7,8 (7,3-8,7)
Mg (mmol/l)	0,80 (0,76-0,84)	>0,05	0,82 (0,79-0,87)
Na (mmol/l)	140,5 (139,5-141,0)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,1 (3,9-4,4)	>0,05	4,2 (4,1-4,5)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,0)	>0,05	104,0 (103,0-106,0)

Ispitanici sa višim vrednostima LDL-holesterola su imali značajno više vrednosti fibrinogena, CRP i procenta bazofila dok se ostali parametri inflamacije, krvne slike i koncentracije elektrolita nisu značajno razlikovali između dve grupe (Tabela 64).

Tabela 65. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa vrednošću LDL-holesterola <2,6 mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošču \geq 2,6 mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
Amilaza (U/l)	49,0 (39,7-58,0)	>0,05	47,0 (37,7-59,0)
Ukupni bilirubin (μ mol/l)	9,0 (6,5-11,0)	>0,05	10,0 (8,0-12,2)
Direktni bilirubin (μ mol/l)	2,9 (2,2-3,8)	>0,05	3,3 (2,5-4,1)
Ukupni proteini (g/l)	68,0 (66,0-71,5)	>0,05	69,0 (66,0-73,0)
Albumin (g/l)	42,0 (42,0-45,7)	>0,05	42,0 (40,0-46,0)
ALT (U/l)	20,5 (17,0-36,0)	>0,05	25,0 (16,5-32,7)
AST (U/l)	20,0 (17,5-24,5)	>0,05	20,0 (18,0-23,7)
GGT (U/l)	24,5 (11,5-33,0)	>0,05	21,5 (14,0-36,0)
Kreatinin (μ mol/l)	68,5 (64,0-75,5)	>0,05	65,0 (62,0-73,0)
Urea (mmol/l)	4,9 (3,6-5,5)	>0,05	4,4 (3,6-5,2)
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	311,0 (275,5-361,5)	>0,05	342,0 (303,2-408,2)

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega (Tabela 65) dok su ispitanici sa višim vrednostima LDL-holesterola imali više srednje vrednosti CAIMT (Tabela 66) i duži pušački staž (Tabela 68). Nije bilo značajnih razlika u učestalosti MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD, ni u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Tabela 67).

Tabela 66. Pokazatelji ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi sa vrednošću LDL-holesterola $<2,6$ mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću $\geq 2,6$ mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
Srednja CAIMT (mm)	0,58 (0,53-0,68)	$<0,05^*$	0,66 (0,57-0,76)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,80)	$>0,05$	0,80 (0,62-0,90)
Učestalost karotidnog plaka (%)	0,0	$>0,05$	19,3
Retinopatija (%)	0,0	$>0,05$	16,2
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,0 (5,0-19,0)	$>0,05$	7,0 (5,0-15,0)

Tabela 67. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi sa vrednošću LDL-holesterola $<2,6$ mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću $\geq 2,6$ mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
MS (%)	33,3	$>0,05$	57,5
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	22,2	$>0,05$	38,5
Trigliceridi (+) (%)	25,0	$>0,05$	32,6
HDL-holesterol (+) (%)	80,0	$>0,05$	88,4
Glikemija našte (+) (%)	10,0	$>0,05$	13,9
Disglikemija (%)	25,0	$>0,05$	34,9
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (9,2-12,0)	$>0,05$	12,0 (10,0-14,0)
Nizak i lako povišen rizik (%)	47,4	$>0,05$	35,0
NAFLD (%)	35,0	$>0,05$	26,8

Tabela 68. Štetne navike u grupi sa vrednošću LDL-holesterola $<2,6$ mmol/l (NLDL) i u grupi sa vrednošću $\geq 2,6$ mmol/l (LDL)

Parametar	NLDL	p	LDL
Aktuelno pušenje cigareta (%)	25,0	$>0,05$	40,5
Ranije pušenje cigareta (%)	10,0	$>0,05$	2,4
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (12,2-31,2)	$>0,05$	20,0 (11,5-20,7)
Dužina pušenja cigareta (godina)	10,0 (8,5-14,5)	$<0,05^*$	15,0 (13,0-27,0)
Konzumiranje alkohola (%)	10,0	$>0,05$	11,9

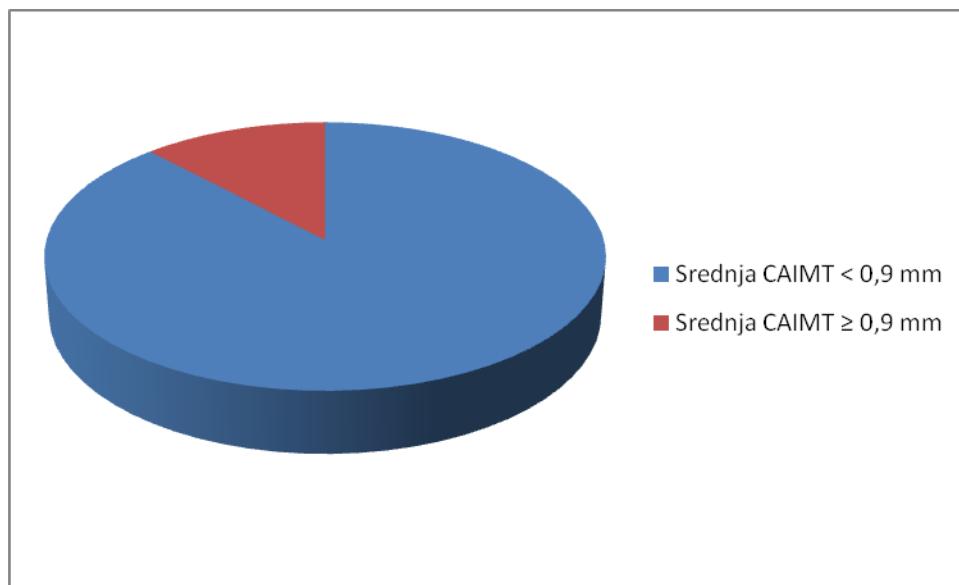
Tabela 69. Rezultati logistic regresije sa prisustom vrednosti LDL-holesterola $\geq 2,6$ mmol/l kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama (dužina pušačkog staža nije uključena u analizu zbog malog broja slučajeva)

Parametar	p
APOB (g/l)	$<0,01^*$
Starost (godine)	nije uključena u model
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	nije uključen u model
CRP (mg/l)	nije uključen u model
Bazofili (%)	nisu uključeni u model
Srednja CAIMT (mm)	nije uključena u model

Nakon multivarijantne analize, nezavisnu povezanost sa proaterogenom vrednošću LDL-holesterola je sačuvao samo APOB (Tabela 69).

4.8. Supklinička ateroskleroza i ispitivani parametri

Grafikon 10. Distribucija ispitnika prema prisustvo supkliniče ateroskleroze procenjene na osnovu srednje CAIMT



Svaki osmi ispitnik je imao supkliničku aterosklerozu procenjenu na osnovu srednje CAIMT $\geq 0,9$ mm (Grafikon 10).

Tabela 70. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT $\geq 0,9$ mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
Pol (muški) (%)	18,2	>0,05	50,0
Starost (godine)	31,0 (25,0-37,0)	<0,01*	42,5 (38,0-48,0)
BMI (kg/m^2)	35,6 (32,7-41,1)	>0,05	39,6 (34,1-51,1)
Obim struka (cm)	110,0 (104,0-121,0)	<0,05*	141,0 (119,7-152,2)
Masna masa tela (%)	52,5 (44,9-57,7)	>0,05	46,3 (39,6-64,8)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-125,0)	>0,05	125,0 (120,0-130,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	<0,05*	82,5 (80,0-90,0)

Ispitanici sa supkliničkom aterosklerozom su bili značajno stariji, sa višim vrednostima obima struka i dijastolnog krvnog pritiska (Tabela 70).

Tabela 71. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
ADN (μ g/ml)	9,4 (7,0-12,6)	>0,05	5,9 (4,7-10,0)
TSH (mIU/l)	1,8 (1,0-2,7)	>0,05	1,7 (1,1-1,7)
T ₄ (nmol/l)	85,0 (74,2-100,7)	>0,05	83,0 (81,0-88,0)
Prolaktin (ng/ml)	9,4 (7,2-12,4)	>0,05	6,8 (5,0-9,6)
ACTH (pg/ml)	18,0 (12,0-26,0)	>0,05	17,5 (15,0-20,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	383,7 (308,2-493,5)	>0,05	280,5 (190,1-400,7)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,3)
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (1,0-1,1)	>0,05	0,9 (0,9-1,0)
P1NP (ng/ml)	47,5 (35,6-64,3)	>0,05	42,9 (36,8-59,0)
Crosslaps (pg/ml)	362,5 (276,0-501,0)	>0,05	346,5 (312,0-666,0)
PTH (pg/ml)	57,4 (42,8-70,8)	>0,05	64,6 (53,1-69,9)
25OHD (nmol/l)	32,5 (21,0-44,0)	>0,05	43,5 (26,0-47,0)
ALP (U/l)	62,0 (48,2-72,5)	<0,05*	77,0 (69,2-87,5)

Ispitanici sa supkliničkom aterosklerozom su imali značajno više vrednosti ALP dok nije bilo značajnih razlika u ostalim hormonskim i parametrima metabolizma kosti između dve grupe (Tabela 71).

Tabela 72. Parametri metabolizma glukoze u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
Glikemija našte (mmol/l)	4,0 (3,6-4,6)	>0,05	4,3 (3,5-5,6)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	6,7 (5,5-8,3)	>0,05	8,7 (6,0-10,0)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	6,0 (4,7-7,0)	>0,05	6,6 (5,8-8,7)
Insulinemija našte (mIU/l)	13,9 (9,6-19,4)	>0,05	19,9 (11,4-24,0)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	53,2 (31,4-79,1)	>0,05	71,7 (49,4-121,0)
HOMA-IRI	2,4 (1,8-3,7)	>0,05	3,7 (2,2-5,2)
HbA _{1c} (%)	5,5 (5,3-5,7)	>0,05	5,4 (5,1-5,7)

Tabela 73. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,5 (4,0-5,0)	>0,05	5,3 (4,8-5,7)
Triglyceridi (mmol/l)	1,1 (0,8-1,7)	>0,05	1,9 (1,2-2,5)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,1 (1,0-1,2)	<0,05*	0,8 (0,8-1,0)
LDL-holesterol (mmol/l)	2,8 (2,4-3,3)	>0,05	3,2 (3,1-3,9)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,5 (2,9-4,1)	>0,05	4,6 (3,6-5,1)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,6 (2,1-2,9)	<0,05*	3,7 (3,1-5,7)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,1 (2,6-4,2)	<0,05*	5,7 (3,6-7,2)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,1 (3,6-5,2)	<0,05*	6,7 (4,6-8,2)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,2-1,4)	<0,05*	1,1 (1,0-1,2)
APOB (g/l)	0,78 (0,74-0,95)	<0,05*	1,15 (0,91-1,33)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,11 (0,06-0,25)	>0,05	0,18 (0,10-0,28)

Tabela 74. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT≥0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
SE (mm/h)	14,0 (8,0-30,0)	>0,05	10,0 (8,7-29,0)
Fibrinogen (g/l)	3,4 (3,0-3,9)	>0,05	3,3 (2,5-4,4)
CRP (mg/l)	4,5 (1,9-9,0)	>0,05	8,0 (2,4-13,5)
Fe (μ mol/l)	14,8 (10,2-20,0)	>0,05	19,8 (16,7-25,2)
Feritin (μ g/l)	50,5 (30,1-87,5)	<0,05*	92,4 (69,1-159,0)
Transferin (g/l)	2,6 (2,4-2,9)	>0,05	2,3 (2,1-2,4)
Hemoglobin (g/l)	131,0 (125,5-140,5)	<0,05*	146,5 (136,0-154,0)
MCV (fl)	85,4 (82,4-88,3)	<0,05*	88,9 (87,1-90,9)
MCH (pg)	28,9 (27,4-30,1)	<0,05*	30,1 (29,6-32,2)
MCHC (g/l)	340,0 (331,0-347,0)	>0,05	343,5 (340,0-351,0)
Leukociti ($10^9/l$)	6,8 (5,6-8,1)	>0,05	6,3 (5,8-8,2)
Neutrofili (%)	59,7 (54,5-64,0)	>0,05	56,4 (48,7-59,4)
Limfociti (%)	30,3 (25,7-33,8)	>0,05	31,7 (30,4-36,1)
Monociti (%)	6,7 (5,4-7,5)	>0,05	6,7 (5,7-8,1)
Eozinofili (%)	2,3 (1,6-3,2)	>0,05	3,3 (2,2-4,0)
Bazofili (%)	0,50 (0,30-0,70)	>0,05	0,60 (0,50-0,70)
Trombociti ($10^9/l$)	254,0 (215,0-298,5)	>0,05	229,5 (208,0-266,0)
MPV (fl)	7,9 (7,5-8,5)	>0,05	8,4 (7,8-8,8)
Mg (mmol/l)	0,82 (0,78-0,86)	>0,05	0,80 (0,80-0,84)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	>0,05	139,0 (139,0-140,0)
K (mmol/l)	4,2 (4,0-4,4)	>0,05	4,2 (3,7-4,2)
Cl (mmol/l)	105,0 (103,0-106,0)	>0,05	104,5 (102,0-107,0)

Grupa sa suplikiničkom aterosklerozom je imala značajno više vrednosti APOB i lipidskih odnosa i niže vrednosti HDL-holesterola i APO-AI (Tabela 73), više vrednosti feritina, hemoglobina, MCV i MCH u odnosu na grupu bez znakova supkliničke ateroskleroze (Tabela 74), dok nije bilo značajnih razlika u vrednostima parametara metabolizma glukoze (Tabela 72).

Tabela 75. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa srednjim CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednjim CAIMT≥0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	<i>p</i>	SA
Amilaza (U/l)	47,0 (39,0-58,0)		30,0 (23,7-63,2)
Ukupni bilirubin (μmol/l)	10,0 (7,0-12,0)	<0,05*	14,0 (13,0-16,0)
Direktni bilirubin (μmol/l)	3,0 (2,2-4,0)	>0,05	3,1 (3,0-4,9)
Ukupni proteini (g/l)	69,0 (66,0-72,7)	>0,05	65,5 (64,0-69,0)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-46,0)	>0,05	42,0 (40,0-42,0)
ALT (U/l)	20,0 (15,5-31,5)	>0,05	22,0 (14,0-29,0)
AST (U/l)	20,0 (16,5-22,0)	>0,05	19,5 (18,0-22,0)
GGT (U/l)	20,0 (12,2-31,2)	>0,05	27,0 (19,0-34,0)
Kreatinin (μmol/l)	68,0 (63,0-73,7)	>0,05	64,0 (60,0-78,0)
Urea (mmol/l)	4,4 (3,6-5,2)	>0,05	4,4 (3,4-4,7)
Mokraćna kiselina (μmol/l)	323,0 (285,2-386,7)	>0,05	382,0 (301,0-476,0)

Ispitanici sa supkliničkom aterosklerozom su imali značajno više vrednosti ukupnog bilirubina dok razlike u drugim parametrima funkcije jetre, egzokrinog pankresa i bubrega između dve grupe nisu bile značajne (Tabela 75).

Tabela 76. Učestalost karotidnog plaka, pokazatelji mikroangiopatije i endotelne disfunkcije u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
Učestalost karotidnog plaka (%)	9,1	>0,05	33,3
Retinopatija (%)	9,3	>0,05	33,3
Mikroalbuminurija (mg/l)	7,0 (5,0-14,2)	>0,05	8,0 (5,0-43,7)

Tabela 77. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA)

Parametar	NSA	p	SA
MS (%)	42,9	>0,05	80,0
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	26,2	>0,05	66,7
Trigliceridi (+) (%)	22,7	>0,05	50,0
HDL-holesterol (+) (%)	84,1	>0,05	100,0
Glikemija našte (+) (%)	9,1	>0,05	16,7
Disglikemija (%)	27,3	>0,05	50,0
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (10,0-13,2)	>0,05	12,0 (9,7-12,5)
Nizak i lako povišen rizik (%)	36,6	>0,05	40,0
NAFLD (%)	25,6	>0,05	40,0

Tabela 78. Štetne navike u grupi sa srednja CAIMT<0,9 mm (NSA) i u grupi sa srednja CAIMT \geq 0,9 mm (SA) (prosečan dnevni broj popušenih cigareta i dužina pušačkog staža nisu uključeni analizu zbog malog uzorka)

Parametar	NSA	p	SA
Aktuelno pušenje cigareta (%)	29,5	>0,05	60,0
Ranije pušenje cigareta (%)	4,5	>0,05	0,0
Konzumiranje alkohola (%)	11,4	>0,05	20,0

Nije bilo značajne razlike u učestalošću karotidnog plaka, parametrima mikroangiopatije i endotelne disfunkcije (Tabela 76), prisustvu MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD, ni u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Tabela 77) kao ni u štetnim navikama između dve grupe (Tabela 78).

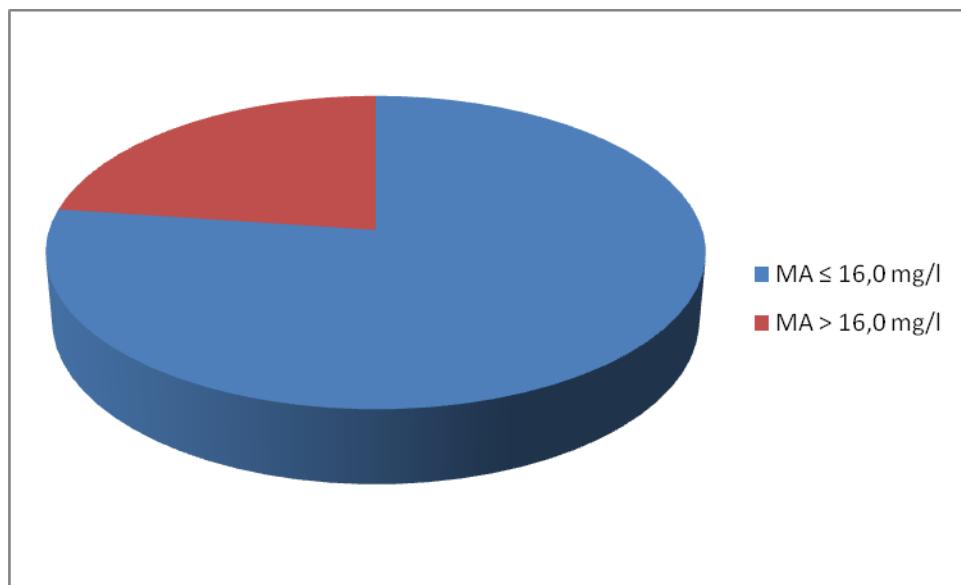
Nakon multivarijantne analize, nezavisnu povezanost sa prisustvom supkliničke ateroskleroze je sačuvao samo odnos LDL-holesterol/HDL-holesterol (Tabela 79).

Tabela 79. Rezultati logistic regresije sa prisustom vrednosti srednje CAIMT $\geq 0,9$ mm kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univariatnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
LDL-holesterol/HDL-holesterol	<0,05*
Starost (godine)	nije uključena u model
Obim struka (cm)	nije uključen u model
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	nije uključen u model
ALP (U/l)	nije uključena u model
Feritin ($\mu\text{mol/l}$)	nije uključen u model
Hemoglobin (g/l)	nije uključen u model
Ukupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	nije uključen u model

4.9. Mikroalbuminurija i ispitivani parametri

Grafikon 11. Distribucija ispitanika prema nalazu mikroalbuminurije



U više od petine slučajeva ispitanici su imali patološki nalaz mikroalbuminurije, koji smo indirektnim pokazateljem endotelne disfunkcije (Grafikon 11).

Tabela 80. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa mikroalbuminurijom $\leq 16,0 \text{ mg/l}$ (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $> 16,0 \text{ mg/l}$ (ED)

Parametar	NED	p	ED
Pol (muški) (%)	20,4	$>0,05$	7,7
Starost (godine)	34,0 (27,5-42,5)	$<0,05^*$	29,0 (20,5-32,2)
BMI (kg/m^2)	36,0 (34,1-41,2)	$>0,05$	35,5 (32,4-42,6)
Obim struka (cm)	111,0 (104,0-127,2)	$>0,05$	109,0 (93,0-127,0)
Masna masa tela (%)	49,4 (41,6-57,1)	$>0,05$	48,7 (43,8-56,7)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-127,5)	$>0,05$	120,0 (110,0-125,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	$>0,05$	80,0 (75,0-85,0)

Ispitanici sa patološkim nalazom mikroalbuminurije su bili značajno mlađi (Tabela 80) dok nije bilo značajnih razlika u ostalim opštim i antrpometrijskim karakteristikama (Tabela 80), hormonskim i parametrima metabolizma kosti (Tabela 81), parametrima metabolizma glukoze (Tabela 82) i lipidskim i lipoproteinskim parametrima (Tabela 83) između dve ispitivane grupe.

Tabela 81. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	<i>p</i>	ED
ADN (μ g/ml)	9,8 (7,0-12,4)	>0,05	9,0 (5,4-13,5)
TSH (mIU/l)	1,8 (1,0-2,8)	>0,05	2,0 (1,1-3,0)
T ₄ (nmol/l)	79,0 (71,0-90,2)	>0,05	83,0 (75,5-88,5)
Prolaktin (ng/ml)	9,6 (7,0-12,6)	>0,05	11,3 (8,8-15,3)
ACTH (pg/ml)	20,0 (14,0-35,0)	>0,05	11,0 (8,7-20,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	394,9 (301,4-488,4)	>0,05	348,9 (252,3-376,2)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,3-2,4)
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1,1 (1,0-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,2)	>0,05	1,0 (0,9-1,2)
P1NP (ng/ml)	48,1 (37,6-60,1)	>0,05	54,9 (34,2-68,6)
Crosslaps (pg/ml)	351,0 (301,0-505,5)	>0,05	405,0 (311,7-643,0)
PTH (pg/ml)	59,5 (43,2-73,2)	>0,05	55,3 (43,1-65,2)
25OHD (nmol/l)	32,0 (19,7-45,0)	>0,05	37,0 (27,5-46,0)
ALP (U/l)	63,0 (50,0-77,0)	>0,05	67,0 (55,5-73,0)

Tabela 82. Parametri metabolizma glukoze u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
Glikemija našte (mmol/l)	4,2 (3,8-5,0)	>0,05	4,0 (3,5-4,8)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	7,5 (5,9-10,0)	>0,05	6,6 (5,7-8,5)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	6,1 (5,0-7,0)	>0,05	6,0 (4,4-7,1)
Insulinemija našte (mIU/l)	14,0 (9,3-22,4)	>0,05	13,9 (11,5-21,9)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	53,9 (34,4-100,8)	>0,05	53,3 (42,9-75,9)
HOMA-IRI	2,4 (1,5-4,6)	>0,05	2,7 (1,9-5,0)
HbA _{1c} (%)	5,5 (5,3-5,7)	>0,05	5,4 (5,3-5,6)

Tabela 83. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,8 (4,2-5,7)	>0,05	4,8 (4,0-5,2)
Triglyceridi (mmol/l)	1,2 (0,8-1,8)	>0,05	1,0 (0,8-2,4)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,1 (1,0-1,2)	>0,05	1,0 (0,9-1,1)
LDL-holesterol (mmol/l)	3,0 (2,6-3,6)	>0,05	3,1 (2,0-3,3)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,6 (3,1-4,5)	>0,05	3,7 (2,9-4,4)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,7 (2,4-3,4)	>0,05	2,7 (1,8-3,6)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,2 (2,7-4,6)	>0,05	3,4 (2,5-4,6)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,2 (3,7-5,6)	>0,05	4,4 (3,5-5,6)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,2-1,5)	>0,05	1,2 (1,1-1,3)
APOB (g/l)	0,85 (0,74-1,08)	>0,05	0,84 (0,73-1,06)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,12 (0,06-0,24)	>0,05	0,09 (0,06-0,42)

Tabela 84. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
SE (mm/h)	19,0 (8,0-32,0)	$>0,05$	14,0 (10,5-15,5)
Fibrinogen (g/l)	3,5 (3,0-4,2)	$>0,05$	3,3 (3,2-3,7)
CRP (mg/l)	5,1 (2,9-10,6)	$>0,05$	6,9 (1,6-11,0)
Fe (μ mol/l)	15,9 (13,2-22,4)	$>0,05$	12,2 (8,0-19,1)
Feritin (μ g/l)	61,5 (40,4-107,0)	$<0,01^*$	30,1 (10,1-57,0)
Transferin (g/l)	2,5 (2,3-2,9)	$<0,05^*$	2,8 (2,6-3,4)
Hemoglobin (g/l)	134,0 (127,0-140,7)	$>0,05$	129,0 (123,5-138,5)
MCV (fl)	87,0 (82,6-89,5)	$<0,05^*$	83,6 (82,4-85,3)
MCH (pg)	29,8 (27,9-30,6)	$>0,05$	28,4 (27,4-29,4)
MCHC (g/l)	341,0 (334,5-349,7)	$>0,05$	344,5 (331,0-347,5)
Leukociti ($10^9/l$)	7,0 (5,6-8,2)	$>0,05$	6,2 (5,8-7,6)
Neutrofili (%)	58,3 (53,3-64,0)	$>0,05$	62,1 (53,9-65,3)
Limfociti (%)	30,4 (25,9-35,6)	$>0,05$	27,1 (24,3-34,4)
Monociti (%)	6,7 (5,6-7,7)	$>0,05$	6,7 (5,7-8,3)
Eozinofili (%)	2,5 (1,8-3,7)	$>0,05$	2,2 (1,2-3,1)
Bazofili (%)	0,50 (0,40-0,70)	$>0,05$	0,55 (0,35-0,77)
Trombociti ($10^9/l$)	246,0 (208,2-281,5)	$>0,05$	271,0 (232,5-330,0)
MPV (fl)	8,0 (7,5-8,7)	$>0,05$	7,7 (7,2-8,2)
Mg (mmol/l)	0,82 (0,79-0,88)	$>0,05$	0,80 (0,74-0,85)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	$>0,05$	141,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,2 (4,0-4,4)	$>0,05$	4,2 (3,9-4,3)
Cl (mmol/l)	104,0 (103,0-106,0)	$>0,05$	105,0 (103,7-107,0)

Tabela 85. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
Amilaza (U/l)	47,0 (39,0-61,7)	>0,05	40,5 (31,0-58,0)
Ukupni bilirubin (μ mol/l)	9,0 (7,2-12,0)	>0,05	8,0 (5,5-10,5)
Direktni bilirubin (μ mol/l)	3,2 (2,5-4,1)	>0,05	2,6 (1,9-3,7)
Ukupni proteini (g/l)	68,0 (66,0-71,7)	>0,05	69,0 (67,0-74,2)
Albumin (g/l)	42,0 (40,0-45,0)	>0,05	45,0 (41,7-47,0)
ALT (U/l)	21,5 (17,5-31,5)	>0,05	20,0 (14,5-44,7)
AST (U/l)	20,0 (17,0-22,0)	>0,05	22,0 (15,7-29,2)
GGT (U/l)	22,0 (14,2-33,5)	>0,05	14,0 (11,0-36,5)
Kreatinin (μ mol/l)	66,0 (63,0-72,5)	>0,05	64,0 (59,5-71,2)
Urea (mmol/l)	4,4 (3,6-5,5)	>0,05	4,6 (4,2-5,3)
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	331,0 (292,5-386,7)	>0,05	342,0 (247,0-403,5)

Tabela 86. Pokazatelji ateroskleroze i mikroangiopatije u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
Srednja CAIMT (mm)	0,61 (0,55-0,73)	>0,05	0,60 (0,55-0,67)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,73 (0,60-0,90)	>0,05	0,65 (0,60-0,90)
Učestalost karotidnog plaka (%)	14,7	>0,05	0,0
Retinopatija (%)	10,0	>0,05	20,0

Tabela 87. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, dislikemije, NAFLD i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED)

Parametar	NED	p	ED
MS (%)	50,0	>0,05	45,4
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	30,0	>0,05	33,3
Trigliceridi (+) (%)	29,5	>0,05	33,3
HDL-holesterol (+) (%)	83,7	>0,05	91,7
Glikemija našte (+) (%)	13,6	>0,05	16,7
Dislikemija (%)	34,1	>0,05	33,3
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (10,0-14,0)	>0,05	12,0 (8,0-13,2)
Nizak i lako povišen rizik (%)	36,6	>0,05	46,1
NAFLD (%)	30,9	>0,05	30,8

Tabela 88. Štetne navike u grupi sa mikroalbuminurijom \leq 16,0 mg/l (NED) i u grupi sa mikroalbuminurijom $>$ 16,0 mg/l (ED) (dužina pušačkog staža nije uključena u analizu zbog malog uzorka)

Parametar	NED	p	ED
Aktuelno pušenje cigareta (%)	38,6	>0,05	30,8
Ranije pušenje cigareta (%)	6,8	>0,05	0,0
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (11,5-28,7)	>0,05	18,5 (16,0-20,0)
Konzumiranje alkohola (%)	9,1	>0,05	15,4

Ispitanici sa patološkim nalazom mikroalbuminurije su imali značajno niže vrednosti feritina i MCV a više vrednosti transferina (Tabela 84) dok nije bilo značajnih razlika u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i koncentraciji elektrolita (Tabela 84), funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega (Tabela 85), pokazateljima ateroskleroze i mikroangiopatije (Tabela 86), prisustvu MS, njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD, ni u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Tabela 87) kao ni u štetnim navikama (Tabela 88) između dve ispitivane grupe.

Tabela 89. Rezultati logistic regresije sa prisustvom vrednosti mikroalbuminurije $>16,0\text{ mg/l}$ kao zavisnom varijablu i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Starost (godine)	<0,05*
Feritin ($\mu\text{g/l}$)	nije uključen u model
MCV (fl)	nije uključen u model

Nakon multivarijantne analize, nezavisnu povezanost sa prisustvom patološke mikroalbuminurije je sačuvala samo starost ispitanika (Tabela 89).

4.10. Retinopatija i ispitivani parametri

Tabela 90. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
Pol (muški) (%)	24,5	>0,05	16,7
Starost (godine)	32,0 (27,0-42,0)	>0,05	36,5 (30,0-43,0)
BMI (kg/m^2)	35,2 (33,2-40,9)	>0,05	42,0 (37,0-43,8)
Obim struka (cm)	110,0 (104,0-121,7)	>0,05	128,0 (109,2-148,5)
Masna masa tela (%)	50,4 (42,6-56,0)	>0,05	59,3 (41,7-68,1)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	120,0 (110,0-128,7)	>0,05	120,0 (108,7-130,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (70,0-80,0)	>0,05	80,0 (60,0-82,5)

Nije bilo značajnih razlika u opštim i antrpometrijskim karakteristikama (Tabela 90), hormonskim i parametrima metabolizma kosti (Tabela 91) i lipidskim i lipoproteinskim parametrima (Tabela 93) između dve ispitivane grupe dok su ispitanici sa retinopatijom imali značajno više vrednosti glikemije našte dok nije bilo značajne razlike u drugim parametrima metabolizma glukoze (Tabela 92).

Tabela 91. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP) (jonizovani kalcijum nije uključen u analizu zbog malog uzorka)

Parametar	NRP	<i>p</i>	RP
ADN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,8 (7,0-12,6)		7,2 (5,7-9,7)
TSH (mIU/l)	1,8 (0,9-2,6)	>0,05	1,6 (1,4-2,0)
T_4 (nmol/l)	85,0 (75,0-100,0)	>0,05	80,5 (75,0-87,0)
Prolaktin (ng/ml)	9,4 (7,0-13,5)	>0,05	8,5 (5,3-12,0)
ACTH (pg/ml)	18,0 (12,0-27,5)	>0,05	19,0 (15,5-31,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	362,3 (305,2-459,0)	>0,05	415,4 (190,1-592,5)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,4)	>0,05	2,3 (2,2-2,3)
P (mmol/l)	1,0 (0,9-1,1)	>0,05	1,0 (1,0-1,0)
P1NP (ng/ml)	43,5 (37,2-59,7)	>0,05	64,1 (40,9-68,7)
Crosslaps (pg/ml)	350,5 (285,0-490,0)	>0,05	507,0 (400,2-694,7)
PTH (pg/ml)	57,9 (43,2-68,4)	>0,05	65,1 (48,0-79,5)
25OHD (nmol/l)	35,0 (21,5-46,0)	>0,05	35,0 (19,0-46,0)
ALP (U/l)	67,0 (51,0-78,0)	>0,05	54,0 (41,0-69,0)

Tabela 92. Parametri metabolizma glukoze u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
Glikemija našte (mmol/l)	4,0 (3,7-4,4)	<0,05*	5,3 (4,3-7,2)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	7,2 (5,7-8,4)	>0,05	10,4 (6,2-14,0)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	6,1 (4,9-7,1)	>0,05	5,7 (5,4-6,6)
Insulinemija našte (mIU/l)	13,9 (9,5-20,2)	>0,05	18,2 (13,6-21,0)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	54,7 (34,4-101,7)	>0,05	41,8 (31,1-49,4)
HOMA-IRI	2,4 (1,7-3,8)	>0,05	3,9 (2,6-5,2)
HbA _{1c} (%)	5,5 (5,3-5,6)	>0,05	5,5 (5,3-6,1)

Tabela 93. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,7 (4,1-5,4)	>0,05	5,0 (4,7-5,7)
Triglyceridi (mmol/l)	1,2 (0,8-1,8)	>0,05	1,0 (0,7-2,4)
HDL-holesterol (mmol/l)	1,0 (0,9-1,2)	>0,05	1,1 (0,8-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	2,9 (2,4-3,5)	>0,05	3,2 (3,1-3,6)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	3,7 (3,0-4,2)	>0,05	3,9 (3,6-4,6)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	2,7 (2,2-3,4)	>0,05	2,8 (2,7-3,7)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	3,2 (2,7-4,5)	>0,05	3,2 (3,1-5,7)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	4,2 (3,7-5,5)	>0,05	4,2 (4,1-6,7)
APOA-I (g/l)	1,3 (1,1-1,4)	>0,05	1,2 (1,2-1,3)
APOB (g/l)	0,82 (0,74-1,02)	>0,05	0,86 (0,85-1,15)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,12 (0,06-0,24)	>0,05	0,17 (0,07-0,40)

Tabela 94. Parametri inflamacije, krvne slike i vrednosti elektrolita u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
SE (mm/h)	14,0 (8,0-27,2)	>0,05	16,0 (8,7-30,5)
Fibrinogen (g/l)	3,5 (3,0-4,0)	>0,05	3,4 (3,2-4,0)
CRP (mg/l)	3,9 (2,1-9,4)	>0,05	8,0 (3,1-12,2)
Fe (μ mol/l)	16,6 (11,7-23,0)	>0,05	13,6 (12,2-18,0)
Feritin (μ g/l)	64,6 (32,1-98,9)	>0,05	63,3 (37,9-107,0)
Transferin (g/l)	2,6 (2,3-2,9)	>0,05	2,4 (2,3-2,6)
Hemoglobin (g/l)	134,0 (126,7-144,5)	>0,05	131,0 (128,0-144,0)
MCV (fl)	85,6 (82,7-88,6)	>0,05	86,0 (83,9-89,0)
MCH (pg)	29,6 (27,8-30,5)	>0,05	28,8 (28,1-29,6)
MCHC (g/l)	341,0 (333,2-349,2)	>0,05	335,5 (324,0-349,0)
Leukociti ($10^9/l$)	6,4 (5,7-8,1)	>0,05	6,2 (5,5-8,2)
Neutrofili (%)	59,5 (54,1-64,9)	>0,05	55,6 (51,2-58,3)
Limfociti (%)	30,4 (25,4-34,4)	>0,05	33,3 (30,4-36,4)
Monociti (%)	6,7 (5,6-7,6)	>0,05	7,5 (6,4-8,5)
Eozinofili (%)	2,5 (1,6-3,8)	>0,05	2,2 (2,0-3,0)
Bazofili (%)	0,50 (0,30-0,70)	>0,05	0,65 (0,40-0,87)
Trombociti ($10^9/l$)	248,0 (208,7-285,7)	>0,05	247,5 (208,0-287,0)
MPV (fl)	8,0 (7,5-8,7)	>0,05	7,7 (6,8-8,3)
Mg (mmol/l)	0,82 (0,79-0,86)	>0,05	0,79 (0,74-0,89)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-141,0)	>0,05	139,0 (139,0-140,0)
K (mmol/l)	4,2 (4,0-4,4)	>0,05	4,2 (4,0-4,2)
Cl (mmol/l)	105,0 (103,0-106,0)	>0,05	104,0 (102,0-106,0)

Tabela 95. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
Amilaza (U/l)	49,0 (39,0-58,0)	>0,05	47,0 (26,0-72,7)
Ukupni bilirubin (μ mol/l)	10,0 (7,5-12,5)	>0,05	9,0 (8,0-12,0)
Direktni bilirubin (μ mol/l)	3,0 (2,5-3,7)	>0,05	2,9 (1,9-4,1)
Ukupni proteini (g/l)	69,0 (66,0-73,0)	>0,05	68,0 (67,0-70,0)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-46,0)	>0,05	41,5 (41,0-46,0)
ALT (U/l)	20,0 (15,7-31,2)	>0,05	22,5 (16,0-26,0)
AST (U/l)	20,0 (17,7-22,2)	>0,05	18,5 (16,0-22,0)
GGT (U/l)	22,0 (14,0-33,0)	>0,05	15,0 (13,0-19,0)
Kreatinin (μ mol/l)	68,5 (63,5-74,5)	<0,05*	60,5 (58,0-65,0)
Urea (mmol/l)	4,5 (3,6-5,3)	>0,05	4,2 (3,6-5,2)
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	334,5 (291,0-397,5)	>0,05	316,5 (282,0-434,0)

Tabela 96. Pokazatelji ateroskleroze i endotelne disfunkcije u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
Srednja CAIMT (mm)	0,60 (0,55-0,72)	>0,05	0,71 (0,61-0,90)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,70 (0,60-0,87)	>0,05	0,85 (0,70-0,95)
Učestalost karotidnog plaka (%)	9,3	>0,05	33,3
Mikroalbuminurija (mg/l)	6,0 (5,0-13,5)	>0,05	6,0 (5,0-26,0)

Tabela 97. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, dislikemije, NAFLD i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP)

Parametar	NRP	p	RP
MS (%)	49,0	>0,05	40,0
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	29,8	>0,05	40,0
Trigliceridi (+) (%)	26,5	>0,05	33,3
HDL-holesterol (+) (%)	85,4	>0,05	83,3
Glikemija našte (+) (%)	6,1	>0,05	33,3
Dislikemija (%)	24,5	>0,05	66,7
Ukupni skor (bodovi)	12,0 (10,0-14,0)	>0,05	12,0 (11,5-14,5)
Nizak i lako povišen rizik (%)	37,0	>0,05	20,0
NAFLD (%)	27,1	>0,05	20,0

Tabela 98. Štetne navike u grupi bez retinopatije (NRP) i u grupi sa retinopatijom (RP) (prosečan dnevni broj popušenih cigareta i dužina pušačkog statusa nisu uključeni u analizu zbog malog uzorka)

Parametar	NRP	p	RP
Aktuelno pušenje cigareta (%)	37,5	>0,05	0,0
Ranije pušenje cigareta (%)	6,2	>0,05	0,0
Konzumiranje alkohola (%)	12,5	>0,05	0,0

Ispitanici sa retinopatijom su imali značajno niže vrednosti kreatinina (Tabela 95) dok nije bilo značajnih razlika u parametrima inflamacije, krvne slike i koncentraciji elektrolita (Tabela 94), ostalim parametrima funkcije bubrega, egzokrinog pankreasa i jetre (Tabela 95), pokazateljima ateroskleroze i endotelne disfunkcije (Tabela 96), prisustvu MS, njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD, ni nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Tabela 97) kao ni u štetnim navikama (Tabela 98) između dve ispitivane grupe.

Tabela 99. Rezultati logistic regresije sa prisustvom retinopatije kao zavisnom varijablu i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Glikemija našte (mmol/l)	<0,05*
Kreatinin (μ mol/l)	nije uključen u model

Nakon multivarijantne analizea, samo je glikemija našte sačuvala nezavisnu povezanost sa prisustvom retinopatije (Tabela 99).

4.11. Adiponektin i ispitivani parametri

Ispitanici sa nižim vrednostima ADN su imali značajno više vrednosti obima struka, BMI, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (Tabela 100).

Tabela 100. Opšte i antropometrijske karakteristike u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
Pol (muški) (%)	40,0	>0,05	14,0
Starost (godine)	35,0 (30,5-40,0)	>0,05	32,0 (24,0-40,0)
BMI (kg/m^2)	41,4 (37,0-44,7)	<0,01*	35,1 (32,4-40,9)
Obim struka (cm)	129,0 (118,5-144,7)	<0,001*	109,0 (103,0-117,0)
Masna masa tela (%)	46,5 (43,3-58,5)	>0,05	49,7 (41,7-57,1)
Sistolni krvnu pritisak (mmHg)	125,0 (120,0-130,0)	<0,01*	120,0 (110,0-125,0)
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	80,0 (80,0-90,0)	<0,01*	75,0 (70,0-80,0)

Nije bilo značajnih razlika u hormonskim i parametrima metabolizma kosti između grupa sa različitim nivoom serumskog ADN (Tabela 101).

Ispitanici sa nižim vrednostima ADN su imali značajno više vrednosti glikemije u 60. minutu OGT testa, insulinemije našte i HOMA-IRI (Tabela 102) kao i vrednosti triglicerida, non-HDL-cholesterola, APOB i svih lipidskih odnosa kao i značajno niže vrednosti HDL-cholesterola i APO-AI (Tabela 103).

Tabela 101. Hormonski i parametri metabolizma kosti u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
TSH (mIU/l)	1,7 (1,3-2,3)	>0,05	2,1 (1,1-2,8)
T ₄ (nmol/l)	82,0 (74,5-88,0)	>0,05	81,0 (74,2-97,7)
Prolaktin (ng/ml)	9,6 (7,0-13,5)	>0,05	10,0 (7,4-12,8)
ACTH (pg/ml)	17,0 (10,0-29,0)	>0,05	18,0 (12,7-29,0)
Jutarnji kortizol (nmol/l)	335,0 (231,0-423,2)	>0,05	388,6 (306,6-484,2)
Ukupni Ca (mmol/l)	2,3 (2,2-2,3)	>0,05	2,3 (2,2-2,4)
P (mmol/l)	1,1 (1,1-1,1)	>0,05	1,1 (1,0-1,1)
P1NP (ng/ml)	39,4 (35,2-50,1)	>0,05	48,8 (37,7-64,2)
Crosslaps (pg/ml)	343,0 (288,0-432,5)	>0,05	371,0 (301,0-513,0)
PTH (pg/ml)	51,8 (42,3-70,8)	>0,05	59,5 (44,0-73,2)
25OHD (nmol/l)	37,0 (25,2-49,5)	>0,05	32,5 (22,0-42,0)
ALP (U/l)	69,0 (54,7-83,0)	>0,05	65,0 (50,0-78,0)

Tabela 102. Parametri metabolizma glukoze u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
Glikemija našte (mmol/l)	4,3 (3,9-5,6)	>0,05	4,0 (3,6-4,6)
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	8,3 (7,6-10,0)	<0,05*	6,8 (5,6-8,4)
Glikemija u 120. min. OGTT (mmol/l)	6,0 (5,3-7,3)	>0,05	5,8 (4,7-7,0)
Insulinemija našte (mIU/l)	21,0 (14,9-32,2)	<0,01*	12,0 (9,2-19,0)
Insulinemija u 120. min. OGTT (mIU/l)	79,8 (50,1-120,2)	>0,05	51,4 (32,2-90,7)
HOMA-IRI	4,6 (2,8-6,5)	<0,01*	2,2 (1,5-3,6)
HbA _{1c} (%)	5,6 (5,4-6,0)	>0,05	5,4 (5,3-5,6)

Tabela 103. Lipidski i lipoproteinski parametri u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
Ukupni holesterol (mmol/l)	5,1 (4,7-5,6)	>0,05	4,7 (4,0-5,2)
Triglyceridi (mmol/l)	2,4 (1,4-3,0)	<0,001*	1,1 (0,7-1,6)
HDL-holesterol (mmol/l)	0,9 (0,8-1,0)	<0,001*	1,1 (1,0-1,2)
LDL-holesterol (mmol/l)	3,2 (2,8-3,6)	>0,05	2,9 (2,4-3,5)
non-HDL-holesterol (mmol/l)	4,2 (3,7-4,8)	<0,05*	3,6 (2,9-4,2)
LDL-holesterol/HDL-holesterol	3,6 (2,7-4,2)	<0,01*	2,6 (2,1-3,2)
non-HDL-holesterol/HDL-holesterol	4,9 (3,7-6,1)	<0,001*	3,0 (2,6-4,1)
Ukupni holesterol/HDL-holesterol	5,9 (4,7-7,1)	<0,001*	4,0 (3,6-5,1)
APOA-I (g/l)	1,2 (1,1-1,2)	<0,05*	1,3 (1,2-1,4)
APOB (g/l)	1,03 (0,81-1,22)	<0,05*	0,82 (0,74-0,98)
Lipoprotein (a) (g/l)	0,09 (0,02-0,18)	>0,05	0,12 (0,06-0,25)

Tabela 104. Parametri inflamacije, krvne slike i elektroliti u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
SE (mm/h)	18,0 (10,0-40,0)	>0,05	14,5 (8,0-26,5)
Fibrinogen (g/l)	4,1 (3,3-5,0)	<0,05*	3,4 (2,9-3,9)
CRP (mg/l)	9,0 (3,4-12,6)	>0,05	3,9 (2,2-10,1)
Fe (μ mol/l)	15,6 (10,6-20,0)	>0,05	15,3 (11,3-21,2)
Feritin (μ g/l)	72,7 (45,7-135,4)	>0,05	51,0 (29,9-87,1)
Transferin (g/l)	2,4 (2,3-2,9)	>0,05	2,6 (2,3-2,9)
Hemoglobin (g/l)	139,0 (132,0-154,0)	<0,05*	130,0 (125,5-139,5)
MCV (fl)	86,3 (83,9-90,9)	>0,05	85,4 (81,8-88,4)
MCH (pg)	29,6 (28,1-30,9)	>0,05	28,9 (27,6-30,2)
MCHC (g/l)	344,0 (340,0-349,0)	>0,05	340,0 (331,0-347,5)
Leukociti ($10^9/l$)	7,9 (6,4-9,1)	<0,05*	6,3 (5,5-7,6)
Neutrofili (%)	55,9 (53,3-63,4)	>0,05	59,7 (53,9-64,9)
Limfociti (%)	31,7 (26,7-36,1)	>0,05	29,9 (24,6-33,8)
Monociti (%)	6,3 (5,7-7,2)	>0,05	6,8 (5,5-7,6)
Eozinofili (%)	2,6 (1,9-3,6)	>0,05	2,3 (1,6-3,3)
Bazofili (%)	0,60 (0,50-0,85)	>0,05	0,50 (0,35-0,70)
Trombociti ($10^9/l$)	258,5 (240,0-297,0)	>0,05	249,5 (210,5-291,0)
MPV (fl)	7,9 (7,7-8,3)	>0,05	8,0 (7,5-8,7)
Mg (mmol/l)	0,80 (0,75-0,87)	>0,05	0,82 (0,78-0,86)
Na (mmol/l)	140,0 (139,0-140,7)	>0,05	140,0 (139,0-141,0)
K (mmol/l)	4,3 (4,2-4,5)	>0,05	4,2 (4,0-4,4)
Cl (mmol/l)	105,0 (104,0-106,7)	>0,05	105,0 (103,0-106,0)

Tabela 105. Parametri funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
Amilaza (U/l)	45,0 (36,5-62,2)	>0,05	49,0 (39,0-58,0)
Ukupni bilirubin (μmol/l)	10,0 (7,2-12,0)	>0,05	9,0 (7,5-12,0)
Direktni bilirubin (μmol/l)	3,0 (2,2-3,5)	>0,05	3,2 (2,5-4,0)
Ukupni proteini (g/l)	68,0 (67,0-70,5)	>0,05	69,0 (66,0-73,0)
Albumin (g/l)	42,0 (41,0-46,0)	>0,05	42,0 (41,0-46,0)
ALT (U/l)	29,0 (22,7-48,0)	<0,05*	20,0 (15,0-32,0)
AST (U/l)	22,0 (20,0-25,7)	<0,05*	20,0 (16,0-23,0)
GGT (U/l)	30,0 (15,2-35,5)	>0,05	20,0 (13,7-34,0)
Kreatinin (μmol/l)	65,0 (62,2-77,5)	>0,05	67,0 (63,0-73,0)
Urea (mmol/l)	4,6 (4,1-5,2)	>0,05	4,4 (3,6-5,5)
Mokraćna kiselina (μmol/l)	377,0 (330,5-464,0)	<0,05*	319,0 (285,5-383,5)

Tabela 106. Pokazatelji ateroskleroze i endotelne disfunkcije u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NAPN)

Parametar	LAPN	p	NAPN
Srednja CAIMT (mm)	0,76 (0,67-0,90)	<0,01*	0,60 (0,54-0,70)
Maksimalna CAIMT (mm)	0,90 (0,80-1,00)	<0,01*	0,70 (0,60-0,80)
Učestalost karotidnog plaka (%)	10,0	>0,05	12,5
Mikroalbuminurija (mg/l)	16,0 (5,0-30,0)	>0,05	7,0 (5,0-13,5)
Retinopatija (%)	27,3	>0,05	6,8

Tabela 107. Prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD i nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
MS (%)	84,6	<0,05*	40,0
Obim struka (+) (%)	100,0	-	100,0
Krvni pritisak (+) (%)	57,1	>0,05	26,7
Trigliceridi (+) (%)	60,0	<0,01*	20,4
HDL-holesterol (+) (%)	100,0	>0,05	81,6
Glikemija našte (+) (%)	20,0	>0,05	10,2
Disglikemija (%)	46,7	>0,05	26,5
Ukupni skor (bodovi)	11,0 (9,0-14,0)	>0,05	12,0 (10,0-14,0)
Nizak i lako povišen rizik (%)	50,0	>0,05	36,2
NAFLD (%)	57,1	<0,05*	20,4

Tabela 108. Štetne navike u grupi sa ADN<25. percentila (LADN) i u grupi sa ADN≥25. percentila (NADN)

Parametar	LADN	p	NADN
Aktuelno pušenje cigareta (%)	57,1	>0,05	32,0
Ranije pušenje cigareta (%)	0,0	>0,05	6,0
Prosečan broj cigareta (kom./dnevno)	20,0 (18,5-22,5)	>0,05	20,0 (11,0-21,5)
Dužina pušenja cigareta (godina)	15,0 (14,2-20,0)	>0,05	14,0 (8,5-18,7)
Konzumiranje alkohola (%)	7,1	>0,05	14,0

Ispitanici sa nižim vrednostima serumskog ADN imali su značajno više vrednosti fibrinogena, hemoglobina i leukocita (Tabela 104), vrednosti nekih jetrenih enzima (ALT i AST) i mokraćne kiseline (Tabela 105), veću srednju i maksimalnu CAIMT (Tabela

106), kao i veću učestalost MS, povišenih triglicerida i NAFLD (Tabela 107) dok nije bilo značajne razlike u štetnim navikama između dve grupe (Tabela 108).

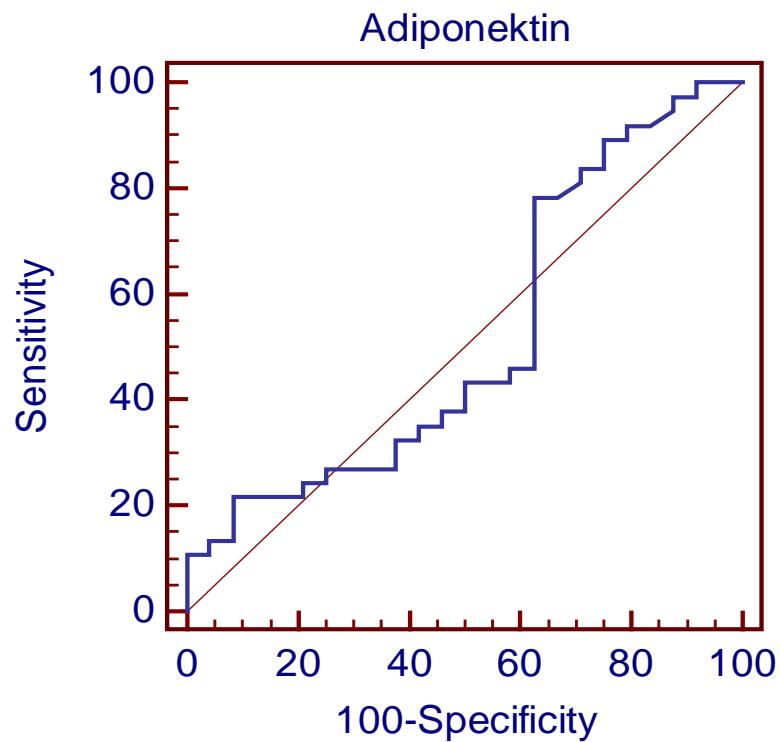
Tabela 109. Rezultati logistic regresije sa prisustvom ADN<25. percentila kao zavisnom varijablom i predstavnicima parametara koji su se u univarijantnoj analizi značajno razlikovali među grupama

Parametar	p
Triglyceridi (+) (%)	<0,01*
Obim struka (cm)	nije uključen u model
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	nije uključen u model
Glikemija u 60. min. OGTT (mmol/l)	nije uključena u model
HOMA-IRI	nije uključen u model
Triglyceridi (mmol/l)	nisu uključeni u model
HDL-holesterol (mmol/l)	nije uključen u model
Fibrinogen (g/l)	nije uključen u model
Hemoglobin (g/l)	nije uključen u model
ALT (U/l)	nije uključena u model
Mokraćna kiselina (μ mol/l)	nije uključena u model
Maksimalna CAIMT (mm)	nije uključena u model
Metabolički sindrom (%)	nije uključen u model
NAFLD (%)	nije uključena u model

Nakon multivarijantne analize, samo je prisustvo hipertrigliceridemije sačuvalo nezavisnu povezanost sa prisustvom niskih vrednosti serumskog ADN (Tabela 109).

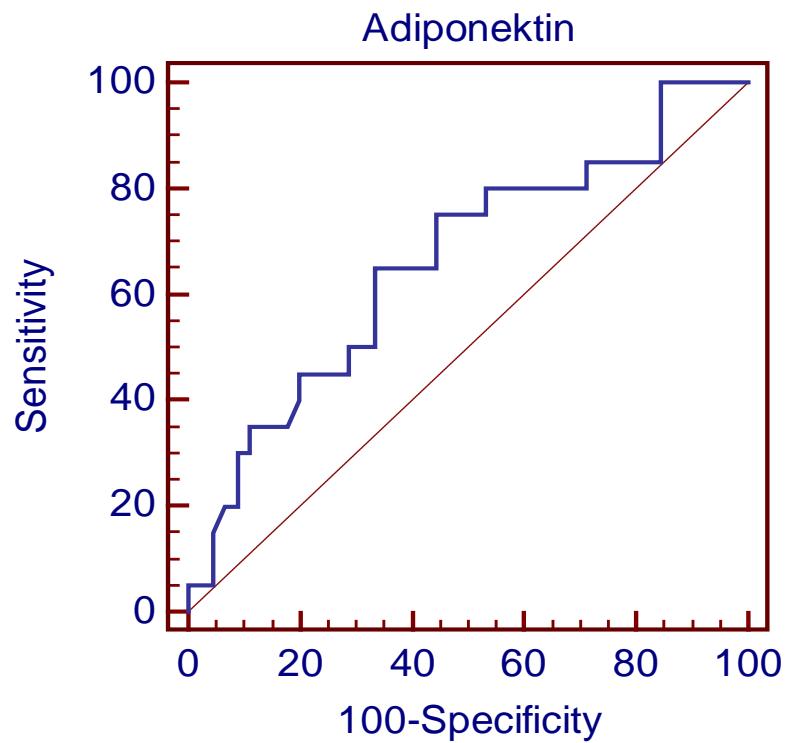
4.12. Prediktivne sposobnosti adiponektina

Grafikon 12. Serumski ADN u predikciji desetogodišnjeg rizika od razvoja T2DM
(nizak i lako povišen rizik)



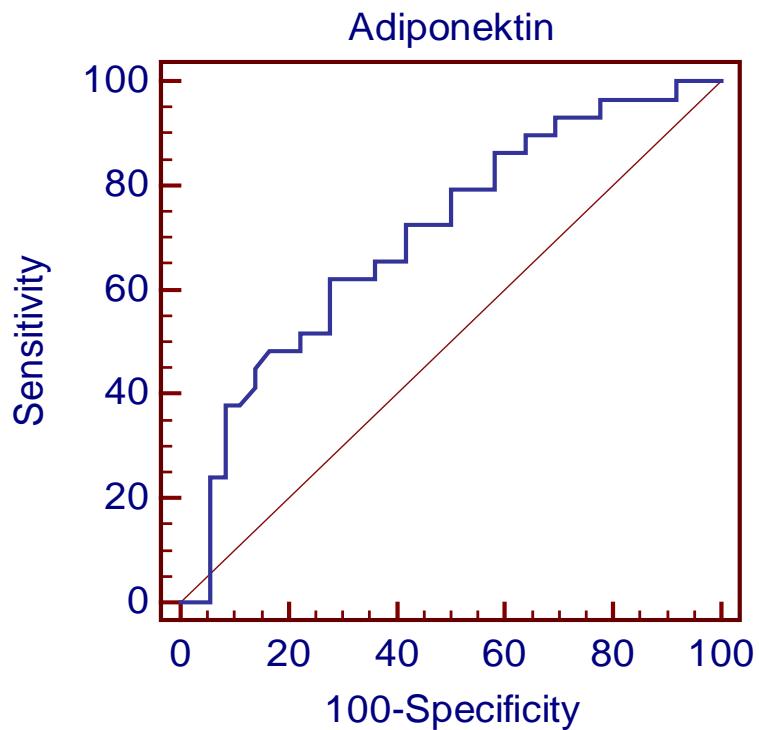
Senzitivnost: 45,9; Specifičnost: 37,5; Kriterijum: $>8,99 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 13. Serumski ADN u predikciji disglikemije



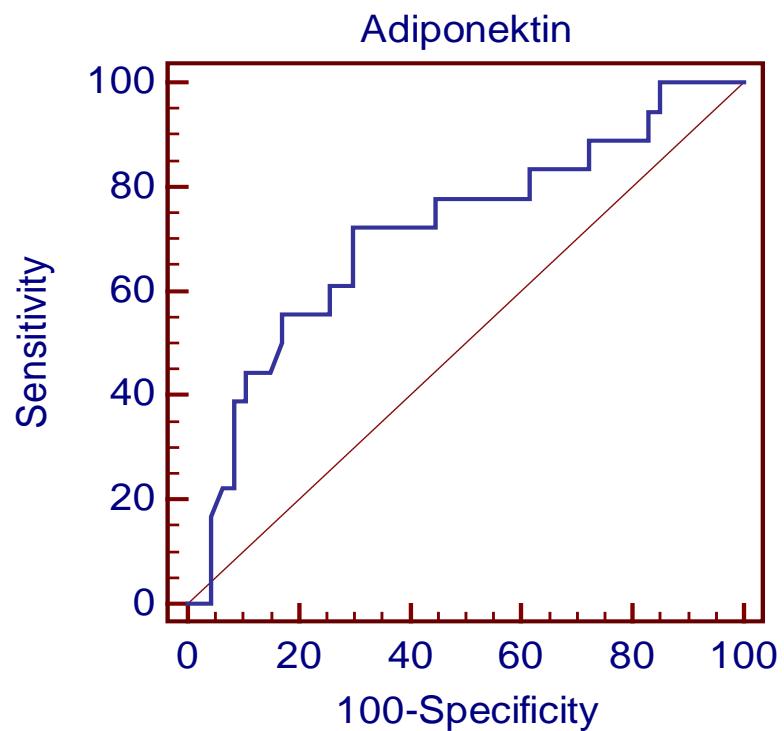
Senzitivnost: 65,0; Specifičnost: 66,7; Kriterijum: $\leq 8,68 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 14. Serumski ADN u predikciji MS



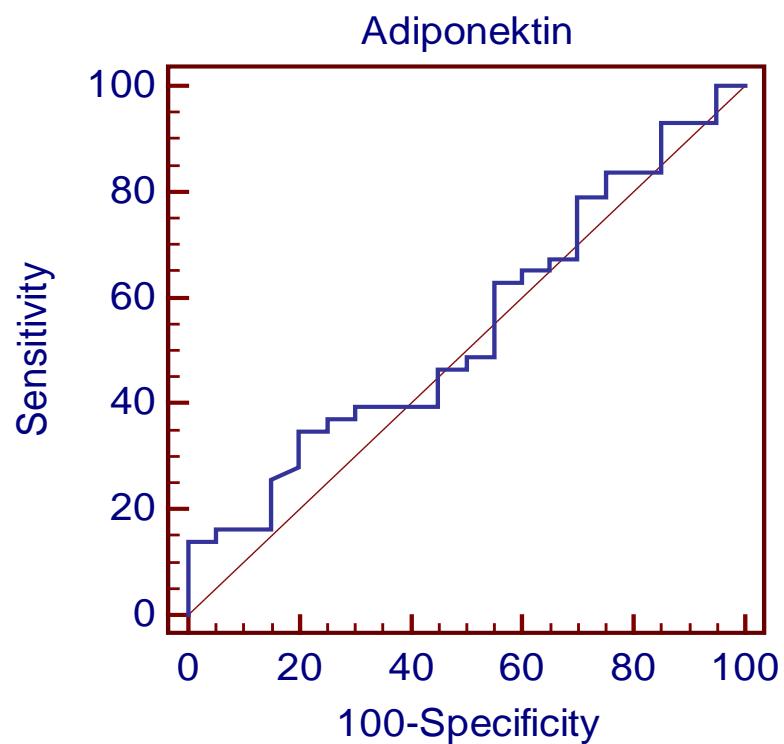
Senzitivnost: 62,1; Specifičnost: 72,2; Kriterijum: $\leq 8,68 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 15. Serumski ADN u predikciji NAFLD



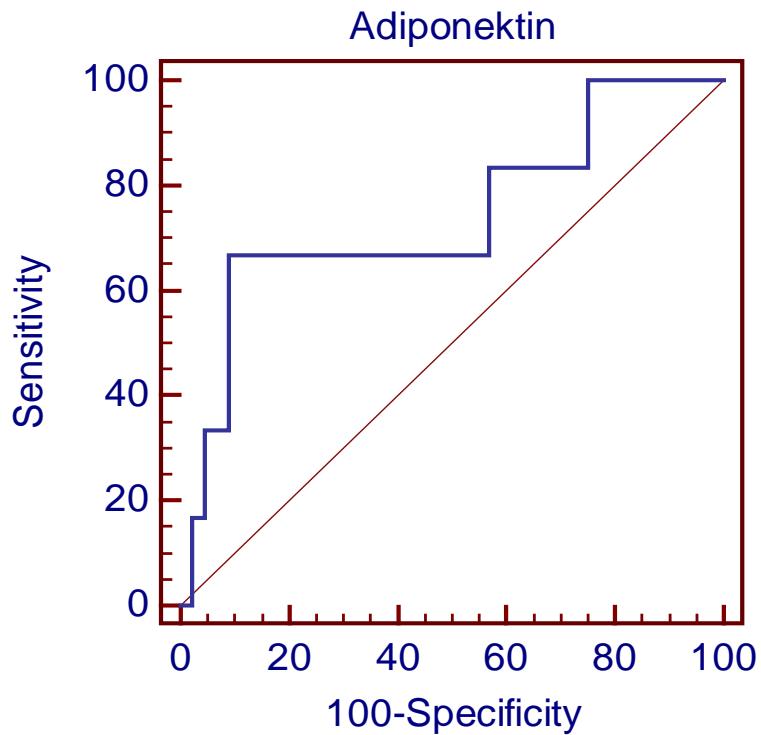
Senzitivnost: 72,2; Specifičnost: 70,2; Kriterijum: $\leq 8,63 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 16. Serumski ADN u predikciji proaterogenih vrednostih LDL/holesterola ($\geq 2,6$ mmol/l)



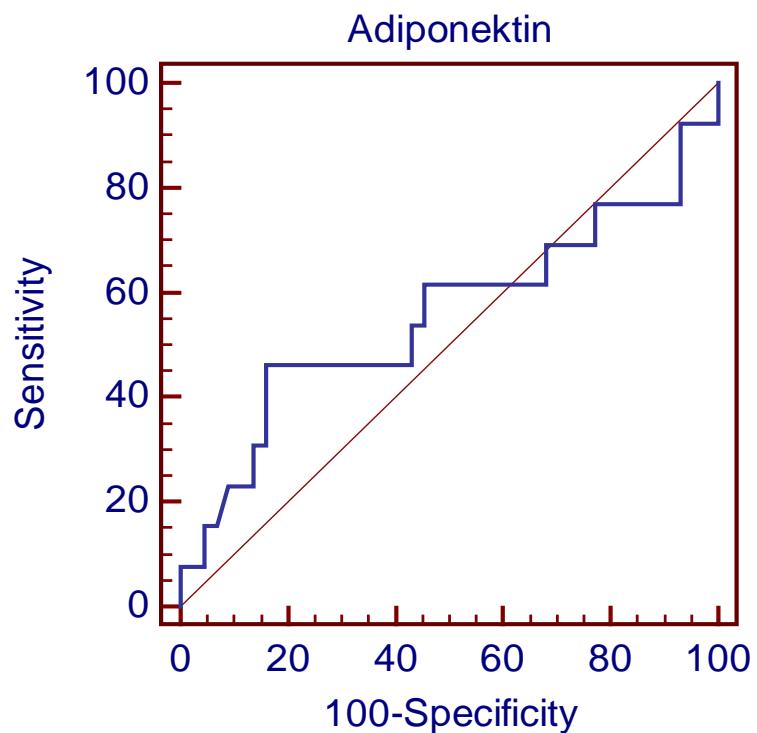
Senzitivnost: 34,9; Specifičnost: 80,0; Kriterijum: $\leq 6,98 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 17. Serumski ADN u predikciji supkliničke ateroskleroze (vrednost srednje CAIMT $\geq 0,9$ mm)



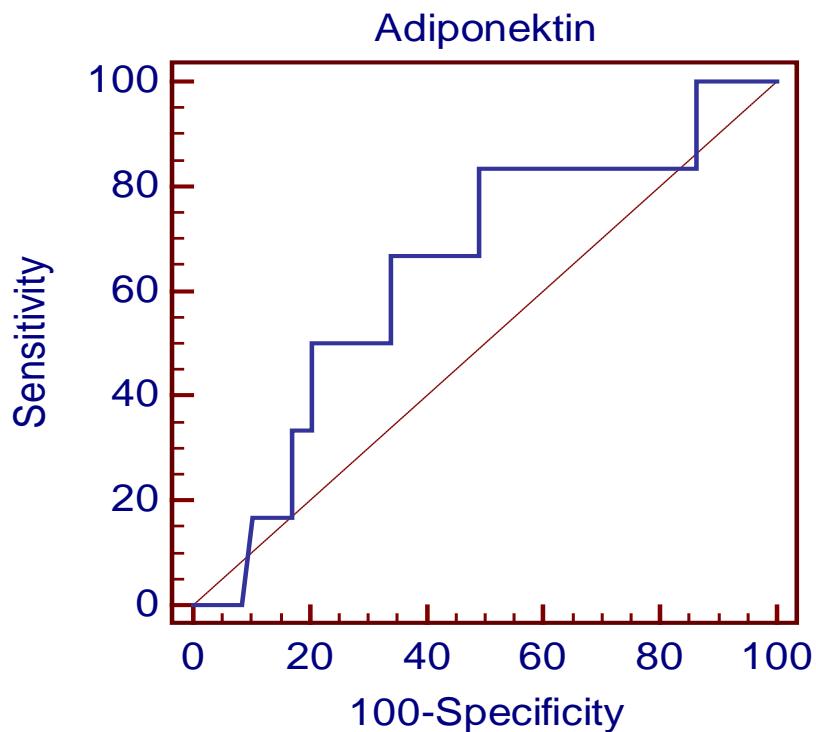
Senzitivnost: 66,7; Specifičnost: 90,9; Kriterijum: $\leq 5,99 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 18. Serumski ADN u predikciji endotelne disfunkcije (mikroalbuminurija>16,0 mg/l)



Senzitivnost: 46,2; Specifičnost: 84,1; Kriterijum: $\leq 6,17 \mu\text{g/ml}$

Grafikon 19. Serumski ADN u predikciji mikroangiopatije (retinopatija)



Senzitivnost: 83,3; Specifičnost: 50,8; Kriterijum: $\leq 9,75 \mu\text{g/ml}$

Vrednost serumskog ADN se pokazala kao nezadovoljavajući prediktor nivoa desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM (Grafikon 12), disglikemije (Grafikon 13), MS (Grafikon 14), NAFLD (Grafikon 15), proaterogenih vrednosti LDL-holesterola (Grafikon 16), supkliničke ateroskleroze (Grafikon 17), endotelne disfunkcije (Grafikon 18) i mikroangiopatije (Grafikon 19).

Tabela 110. Vrednosti AUC serumskog ADN u predikciji različitih parametara

Parametar	AUC
Nizak i lako povišen desetogodišnji rizik za razvoj T2DM	0,52
Disglikemija	0,66
MS	0,70
NAFLD	0,71
LDL-holesterol \geq 2,6 mmol/l	0,54
Srednja CAIM \geq 0,9 mm	0,74
Mikroalbuminurija $>$ 16 mg/l	0,55
Retinopatija	0,64

Kao što je rečeno, serumski ADN se nije pokazao kao dovoljno precizan prediktor različitih entiteta iako je njegova preciznost u predikciji MS, NAFLD i subkliničke ateroskleroze vrlo blizu zadovoljavajućoj (Tabela 110).

5. Diskusija

Sprovedeno istraživanje je obuhvatilo mlađe odrasle osobe koje od ranije nisu lečene zbog šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i drugih metaboličkih poremećaja, ili drugih ozbiljnijih hroničnih bolesti. Većinu ispitanika su činile osobe ženskog pola. Studija je imala za cilj da ispita značaj povezanosti nivoa serumskog ADN i različitih pokazatelja kardiometaboličkog profila i procjenjenog desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM. Analizirani su stepen korelacije serumskog ADN sa navedenom pokazateljima kao i razlike u vrednostima istih pokazatelja među grupama formiranim na osnovu prisustvu različitih entiteta (nivo desetogodišnjeg rizika za razvoja T2DM prema Finskom upitniku, disglikemija, MS, NAFLD, proaterogena vrednost LDL-holesterola, supklinička ateroskleroza procenjena prema vrednosti CAIMT, endotelna disfunkcija procenjena prema vrednosti mikroalbuminurije, mikroangiopatija procenjena prema prisustvu retinopatije i hipo adiponektinemija). Diskusija naših rezultata uključiće navođenje rezultata kako populacionih studije tako i rezultate studija sprovedenih u specifičnim grupama ispitanika, kao što su gojazne osobe.

5.1. Korelacija adiponektina i ispitivanih parametara

Serumski ADN je značajno negativno korelira sa muškim polom, BMI, obimom struka i sistolnim krvnim pritiskom. Rezultati drugih istraživača takođe ukazuju da je serumski nivo ADN niži kod muškaraca u starijoj i u opštoj populaciji (352, 585) i da negativno korelira sa BMI i *waist to hip ratio* (WHR) kao indikatorom centralne gojaznosti kod prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba (586). Dve od pomenutih studija su utvrstile i pozitivnu korelaciju između starosti i ADN (352, 585) što nije slučaj kod naših ispitanika. Poznato je da su niske vrednosti ADN tradicionalno povezane sa prekomernom akumulacijom viscerarnog masnog tkiva. Sa druge strane, rezultati jedne od prospektivnih studija ukazuju da su gojazne osobe sa niskim nivoom serumskog ADN pod većim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije u odnosu na normalno uhranjene osobe (587) a jedna od studija preseka ukazuje na jednak nivo ADN između normotenzivnih i hipertenzivnih osoba (588) dok već pomenuta studija koja je uključila

prekomerno uhranjene i gojazne osobe nije pronašla značajnu korelaciju nivoa serumskog ADN i arterijske hipertenzije (586). Iako se pretpostavlja da ADN poseduje različita vaskuloprotektivna svojstva i da na taj način sprečava nastanak arterijske hipertenzije, rezultati ispitivanja povezanosti serumske koncentracije ADN i prisustva hipertenzije ne daju uniformne zaključke.

Među hormonskim i parametrima koštanog metabolizma, jedino je ACTH značajno negativno korelirao sa vrednošću serumskog ADN. U dostupnoj literaturi nismo došli do studije koja je ispitivala odnos između nivoa ADN i adrenokortikotropnog hormona ali podaci dobijeni eksperimentima na čelijskim kulturama ukazuju da pri hroničnoj stimulaciji adipocita sa ACTH dolazi do smanjenja ekspresije gena za ADN za 50% (589) dok sa druge strane ADN stimuliše sekreciju ATCH od strane pituitarnih kortikotropnih ćelija (590).

Adiponektin je značajno negativno korelirao sa vrednostima insulina našte i HOMA-IRI što je u skladu sa rezultatima i drugih istraživača koji su do istog rezultata došli kako u opštoj populaciji (1) tako i u prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba (586). Studija sprovedena među prekomerno uhranjenim i gojaznim osobama je utvrdila i negativnu korelaciju ADN sa glikemijom našte (586) što nije slučaj u našem ispitivanju. Poznata je činjenica da je ADN molekul sa izraženim insulin-senzitivišućim osobinama iako je sve izvesnije da je odnos insulina i ADN mnogo kompleksniji nego što se to ranije smatralo.

Što se tiče lipidskih i lipoproteinskih parametara, serumski ADN je značajno negativno korelirao sa proaterogenim činiocima lipidskog profila (trigliceridi, non-HDL-sterol, APOB, lipidski odnosi) a pozitivno sa vrednostima HDL-sterola i lipoproteina (a). Ranije navedena studija je, takođe, utvrdila negativnu korelaciju ADN i triglicerida kao i pozitivnu korelaciju ADN i HDL-sterola u prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba (586). Druga studija je pored pozitivne korelacije sa HDL-sterolom i negativnom korelacijom sa trigliceridima pokazala i značajnu negativnu korelaciju između serumskog ADN i APOB u gojaznih osoba (591). U dostupnoj literaturi nismo pronašli studiju koja je analizirala odnos lipoproteina (a) i ADN u gojaznih osoba ali je ispitivanje koje je proučavalo njihove nivoe kod osoba sa kardijalnim sindromom X (bolesnici sa anginoznim tegoba, pozitivnim nalazom testa opterećenja i normalnim

angiografskim nalazom na epikardnim koronarnim arterijama) pokazalo da ove osobe imaju više vrednosti lipoproteina (a) i niže vrednosti ADN u odnosu na zdrave osobe uz odsustvo razlika u starosti, BMI, obimu struka, prisustvu arterijske hipertenzije, dijabetesa, MS, vrednostima LDL-holesterola, HDL-holesterola i triglicerida (592). Lipoprotein(a) se tradicionalno smatra za kardiovaskularnim riziko-faktorom (593) te prisustvo pozitivne korelacije sa ADN u našoj grupi ispitanika izgleda kontradiktorno ali su u svakom slučaju potrebna detaljnija i opsežnija ispitivanja u gojaznih osoba. Poznato je da ADN stimuliše sintezu HDL-holesterola a povećava katabolizam triglicerida i APOB na taj način delujući antiaterogeno.

Serumski ADN je u naših ispitanika značajno pozitivno korelirao sa različitim parametrima inflamacije (fibrinogen, CPR, feritin, mokraćna kiselina, broj leukocita). Drugi istraživači su, takođe, uočili negativnu korelaciju ADN i nekih od parametara inflamacije kod gojaznih osoba (586, 591). Adiponektin je antiinflamatorni adipokin koji inhibiše ekspresiju vaskularnih adhezionih molekula i proinflamatornih citokina. Što se tiče ostalih parametara krvne slike, ADN je značajno negativno korelirao sa vrednošću hemoglobina, MCH i procentom limfocita. Ranije studije su utvrdile negativnu korelaciju ADN i hemoglobina u starijoj populaciji (594) i u osoba sa T2DM (595). U dostupnoj literaturi nismo došli do studija koje su analizirale korelaciju serumskog ADN i MCH. Sa druge strane, podaci dobijeni eksperimentima na ćelijskim linijama ukazuju da ADN može negativno i selektivno da utiče na limfocitopoezu posredstvom aktivacije sinteze prostaglandina (596) što bi moglo da objasni negativnu korelaciju između serumskog ADN i procenta limfocita. Serumski ADN je, takođe, značajno negativno korelirao sa kalijemijom u našoj ispitivanoj grupi. Nedostaju studije koje su ispitivale ovu vezu u gojaznih osoba ali dostupne studije dovode do zaključka da ADN indirektno korelira sa nivoom aldosterona (597) i da nivo ADN i kalijuma direktno koreliraju u bolesnika sa primarnim hiperaldosteronizmom i sa esencijalnom hipertenzijom okarakterisanu niskim nivoom renina (598). Ovi rezultati nisu u skladu sa našim nalazima ali nam nedostatak podataka vezanih za nivo aldosterona i renina kod naših bolesnika ne dozvoljava ozbiljniju analizu ove uočene korelacije.

Takođe, serumski ADN je značajno negativno korelirao sa nivoima ALT i GGT. Do ovakvih rezultata su došli i istraživači koji su istraživali korelaciju ADN sa jetrenim

enzimima u naizgled zdravih osoba (599). Dobro je poznato da je za osobe obolele od NAFLD karakteristično sniženje nivoa serumskog ADN jer ADN smanjuje stepen sistemski i jetrene IR i inhibiše procese hepatičke inflamacije i fibroze (600).

Adiponektin nije značajno korelirao sa CAIMT i prisustvom karotidnog plaka u naših ispitanika. Neki istraživači su našli njihovu negativnu korelaciju kod zdravih mlađih osoba (601) dok su drugi ovaku korelaciju utvrdili samo kod muškaraca u populaciji sa visokim kardiovaskularnim rizikom (602) dok je treća studija utvrdila negativnu korelaciju ADN i CAIMT ali ne i značajnu korelaciju ADN i prisustva karotidnog plaka (603). Takođe, nije bilo značajne korelacije između nivoa ADN i prisustva retinopatije, surogata mikroangiopatije, u našoj grupi ispitanika. Podaci o korelaciji ADN i retinopatije dolaze uglavnom od studija koje su uključivale bolesnike sa T2DM i u većem broju slučaju ukazuju na njihovu direktnu korelaciju (604) kao i direktnu korelaciju između nivoa ADN i stadijuma retinopatije (605) dok neki istraživači nisu našli razliku u nivou ADN između bolesnika sa T2DM bez i sa razvijenom retinopatijom (606). Adiponektin nije značajno korelirao ni sa nivoom albuminurije, pokazateljem mikroangiopatije i indirektnim markerom endotelne disfunkcije, u naših ispitanika. Drugi istraživači su utvrdili pozitivnu korelaciju ADN sa mikroalbuminurijom i makroalbuminurijom u osoba sa T2DM (604) i urinarnim albumin/kreatinin odnosom kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću (607). Protektivna uloga ADN u odnosu na razvoj endotelne disfunkcije dokazana je kako u eksperimentalnim uslovima (582) tako i kod prekomerno uhranjenih osoba (584). Kao što je ranije već detaljno opisano, ADN svoja vaskuloprotektivna i antianterogena dejstva ustvaruje na više načina. On sprečava adheziju makrofaga i trombocita na endotel, inhibiše aktivnosti proinflamatornih citokina u endoteljskim ćelijama i adheriranim lokalnim makrofagima i inhibiše ekspresiju endoteljskih adhezivnih molekula. Takođe, ADN inhibiše proliferaciju glatkih mišićnih ćelija krvnog suda stimulisanu vaskularnim endotelnim faktorom rasta i agregaciju trombocita, stimuliše sintezu azot monoksida u endoteljskim ćelijama i inhibiše proliferaciju glatkomišićnih ćelija u zidu krvnih sudova, poboljšava reparaciju oštećenog endotela stimulacijom mobilnosti i diferencijacije endoteljskih prekursorskih ćelija i inhibicijom njihove apoptoze.

Prisustvo MS, disglikemije i NAFLD je negativno koreliralo sa nivoom serumskog ADN u našoj ispitivanoj grupi. Drugi istraživači su utvrdili da je nivo ADN niži u osobama sa MS (571), disglikemijom (517) i NAFLD (608). Ranije je spomenuto da ADN ima insulin-senzitivišće dejstvo i tako deluje protektivno u smislu razvoja IR, poremećaja od presudnog značaja za nastanak MS, disglikemije i NAFLD.

Nivo serumskog ADN nije značajno korelirao sa pušačkim statusom, dužinom pušačkog staža i prosečnim dnevnim brojem popušenih cigareta kao ni sa učestalošću navike konzumiranje alkohola. Većina sprovedenih studija je uočila snižene vrednosti ADN kod pušača i činjenicu da sa prestankom pušenja dolazi do porasta serumskog ADN (609). Sa druge strane, dosupni podaci ukazuju da konzumiranje alkohola direktno korelira sa nivoom ADN u starijoj populaciji (585) ali i da umereno konzumiranje dovodi do porasta nivoa ADN u zdravih sredovečnih muškaraca (610).

Nakon sprovedene multivarijantne analize koja je uključila sve parametre koji su značajno korelirali sa nivoom serumskog ADN, samo je vrednost obima struka ostala nezavisno povezana sa vrednošću ADN, što podržava tezu da u nastanku svih kardiometaboličkih poremećaja vezanih za hipoadiponektinemiju osnovnu ulogu ima prekomerna akumulacija visceralnog masnog tkiva koja se manifestuje postojanjem centralne gojaznosti.

O odnosu ispitivanih parametara i metaboličkih poremećaja koji se obično povezuju sa sniženim serumskim nivoom ADN će kasnije biti detaljno diskutovano.

5.2. Nivo desetogodišnjeg rizika za razvoj tipa 2 dijabetesa

Ispitanici sa različitim nivoom desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku nisu su se međusobno značajno razlikovali po pitanju opštih i antropometrijskih karakteristika. Velika populaciona studija preseka sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama je utvrdila značajne razlike u učestalosti polova, starosti, vrednostima BMI, obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska među grupama sa različitim nivoom rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (611). Liang i sar. su ispitivali povezanost između skora dobijenog Finskim upitnikom i rizika od NAFLD i uočili su da se grupe sa različitim skorom dobijenim Finskim upitnikom

značajno razlikuju u starosti, vrednosti BMI i obima struka, visini sistolnog i dijastolnog pritiska tj. da postoji trend porasta vrednosti svih ovih parametara sa svakom grupom višeg rizika (612). Populaciona studija, sprovedena na Tajvanu, koja je ispitivala vrednost različitih *diabetes risk score*-ova u predikciji dijabetesa, MS i hronične bubrežne bolesti je pokazala da skor dobijen Finskim upitnikom značajno direktno korelira sa vrednostima BMI, obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (613). Multicentrična evropska populaciona studija preseka je uočila značajnu razliku među grupama rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku u starosti, vrednosti BMI, obima struka i sistolnog krvnog pritiska kod muškaraca i starosti, vrednosti BMI, obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kod žena (614). Sa druge strane, Phillips i sar. su takođe testirali različite *diabetes risk score*-ove, kao i kardiometabolički profil u sredovečnoj irskoj populaciji i nisu pronašli značajne razlike u starosti, vrednosti BMI, obima struka, visini sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska između grupe koja nije pod rizikom i grupe koja je pod rizikom za razvoj dijabetesa prema Finskom upitniku (615).

Među hormonskim i parametrima koštanog metabolizma, samo je vrednost ALP bila značajno viša u grupi sa višim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM. Porast vrednosti ALP sa porastom skora Finskog upitnika je uočena i u pomenutoj kineskoj studiji iako je ona ovaj parametar posmatrala kao pokazatelj jetrene funkcije (612). Vrednosti serumskog ADN se nisu razlikovali između dve grupe naših ispitanika. Ni irska studija nije uočila razliku u vrednosti ADN između grupe bez rizika i grupe sa rizikom za razvoj dijabetesa (615). U dostupnoj literaturi nismo našli studiju koja je ispitivala razlike u različitim endokrinološkim parametrima među grupama sa različitim rizikom za razvoj dijabetesa prema skoru dobijenom pomoću Finskog upitnika.

Ispitanici sa višim rizikom za razvoj T2DM su imali značajno viši stepen IR, izražen kroz vrednost HOMA-IRI dok se vrednosti ostalih parametara metabolizma glukoze nisu značajno razlikovali između dve grupe. Spomenuta američka studija pokazala je značajne razlike u vrednostima glikemije naše i HbA_{1c} među grupama sa različitim rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (611). Kineska studija je pokazala da vrednosti glikemije naše i glikemije u 120. minutu OGT testa i insulinemija naše rastu sa porastom rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (612). Tajvanska studija je pokazala značajnu direktnu korelaciju između ukupnog skora dobijenog

Finskim upitnikom i vrednosti glikemije našte, insulinemije našte i HOMA-IRI (613). Sa druge strane, irska studija nije pronašla statistički značajne razlike u vrednostima glikemije našte, insulinemije našte, HOMA-IRI i HbA_{1c} među grupama bez i sa rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (615).

Ispitanici sa višim rizikom za razvoj T2DM imali su statistički značajno više vrednosti LDL-holesterola, non-HDL-holesterola, APOB i svih lipidskih odnosa. Citirana kineska studija je utvrdila porast vrednosti ukupnog i LDL-holesterola i triglicerida i pad vrednosti HDL-holesterola sa porastom rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (612). Tajvanska studija je utvrdila značajnu pozitivnu korelaciju ukupnog skora prema Finskom upitniku sa vrednošću triglicerida i značajnu negativnu korelaciju sa nivoom HDL-holesterola (613). Pomenuta evropska multicentrična studija je pokazala značajnu razliku među grupama sa različitim rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku u vrednostima triglicerida kod muškaraca i ukupnog holesterola i triglicerida kod žena (614) dok spomenuta irska studija nije pronašla značajne razlike u vrednostima triglicerida i HDL-holesterola među grupama bez i sa rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (615).

Parametri inflamacije (fibrinogen i CRP) kao i procenat monocita su bili viši kod ispitanika sa višim rizikom za razvoj T2DM dok razlike u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i koncentraciji elektrolita nisu bile značajne. Tajvanska studija je pokazala značajnu pozitivnu korelaciju između ukupnog skora prema Finskom upitniku i CRP (613) dok irska studija nije utvrdila značajne razlike u nivou CRP između grupa bez i sa rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (615). U dostupnoj literaturi nismo pronašli studije koji su analizirali razlike u parametrima krvne slike, metabolizma gvožđa i vrednostima elektrolita među osoba sa različitim nivoom rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku.

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega između grupa sa različitim rizikom za razvoj T2DM. Više puta navedena kineska studija je utvrdila značajan porast AST, ALT i GGT sa porastom rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (612) dok je tajvanska studija uočila značajnu pozitivnu korelaciju ukupnog skora prema Finskom upitniku sa mokraćnom kiselinom i značajnu negativnu korelaciju sa procenjenom jačinom glomerulske filtracije (613). U dostupnoj

literaturi nismo pronašli studije koje su upoređivale nivoe serumske amilaze, ukupnih proteina i serumskog albumina u grupama sa različitim rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku.

Nije bilo značajne razlike ni u pokazateljima ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije između dve grupe. Literaturni podaci su malobrojni ali jedna manja rumunska studija preseka je uočila značajnu pozitivnu korelaciju između CAIMT i ukupnog skora dobijenog Finskim upitnikom u zdravoj populaciji dok ista studija nije pokazala značajnu povezanost prisustva karotidnog plaka sa rizikom za razvoj T2DM (616). Studija Wanga i sar. je utvrdila da u populaciji pod rizikom za razvoj T2DM procenjenim na osnovu Finskog upitnika postoji linearan porast učestalosti retinopatije sa porastom nivoa rizika ali nakon multivariantne analize ukupni skor dobijen Finskim upitnikom nije predstavljaо faktor rizika za razvoj retinopatije (617). Ranije navedena tajvanska populaciona studija je ukazala na značajnu pozitivnu korelaciju ukupnog skora dobijenog Finskim upitnikom i albuminurije (613).

Takođe, nije bilo značajnih razlika u prisustvo MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD između grupa sa različitim rizikom za razvoj T2DM. Pomenuta američka studija je pokazala razliku u učestalosti disglikemije među grupama sa različitim rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (611). Nekoliko puta navedena tajvanska studija ukazuje da je ukupni skor dobijen Finskim upitnikom dobar prediktor MS i da značajno korelira sa svim njegovim komponentama (613). Nekoliko studija je ukazalo da je ukupni skor dobijen Finskim upitnikom ili njegovim modifikovanim verzijama dobar prediktor MS u opštoj populaciji, kako u slučaju studija preseka (618, 619) tako i u prospektivnom modelu studije (620). Pomenute studije preseka su ukazale da je skor dobijen Finskim upitnikom dobar prediktor i postojanja disglikemije (618, 619). Citirana kineska populaciona studija je pokazala porast učestalost NAFLD sa porastom nivoa rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (612).

Konačno, nije bilo značajne razlike u učestalosti štetnih navika između dve grupe sa različitim rizikom za razvoj T2DM prema Finskom upitniku. Već navedena multicentrična evropska populaciona studija takođe nije uočila razlike u učestalosti navike pušenja duvana u odnosu na nivo rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku

(614) dok je ranije citirana američka populaciona studija preseka utvrdila pad učestalosti navike pušenja i konzumiranje alkohola sa porastom rizika među ispitanicima (611).

Nakon multivarijantne analize samo su nivo fibrinogena i procenat monocita zadržali nezavisnu povezanost sa nivoom desetegodišnjeg rizika za razvoj T2DM što ukazuje da osnovna razlika između ove dve grupe leži u različitom stepenu hronične inflamacije.

5.3. Metabolizam glukoze

Naši ispitanici sa dislikemijom su bili stariji, imali su više vrednosti BMI i obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na ispitanike sa normalnim metabolizmom glukoze. Velika populaciona studija preseka sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama utvrdila je da su osobe sa predijabetesom starije, da su češće muškog pola i da imaju više vrednosti BMI, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (621). Ariel i sar., koji su ispitivali uticaj IR na rizik za razvoj koronarne bolesti u osoba sa normalnom glukoznom tolerancijom i u osoba sa predijabetesom, takođe su uočili da su osobe sa predijabetesom starije i da imaju više vrednosti BMI, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (622). Ova studija je za razliku od naše uočila i razliku u zastupljenosti polova u grupi sa predijabetesom (622). Sa druge strane, studija El-Eshmawya i sar. nije pronašla razlike u zastupljenosti polova i u starosti između populacija sa predijabetesom i sa normalnom glukoznom tolerancijom ali je ukazala da osobe sa predijabetesom imaju više vrednosti BMI, obima struka, sisitolnog i dijastolnog krvnog pritiska (623).

Među hormonskim i parametrima metabolizma kosti nije bilo značajnih razlika između dve grupe rizika za razvoj T2DM. Pomenuta meta-analiza studija je ukazala da je nivo serumskog ADN značajno niži kod osoba sa predijabetesom nego kod osoba sa normalnom glukoznom tolerancijom (517). Ranije citirana egipatska studija je pokazala da osobe sa predijabetesom imaju značajno više vrednosti TSH u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom dok nije bilo značajne razlike u vrednostima fT₃ i fT₄ (623). Studija sprovedena u Italiji pre trideset pet godina koja je uključila gojazne osobe bez i sa glukoznom intolerancijom nije pronašla značajne razlike u nivou bazalnog prolaktina između dve pomenute grupe (624). Sa druge strane, studija sprovedena među

trudnim ženama je došla do zaključka da je viši nivo prolaktina krajem drugog ili početkom trećeg trimestra trudnoće povezan sa nižim rizikom za dijagnostikovanje predijabetesa ili dijabetesa tri meseca nakon porođaja (625). U dostupnoj literaturi nismo pronašli rad koji je upoređivao nivoe ACTH i kortizola u osoba sa predijabetesom u odnosu na populaciju sa normalnom glukoznom tolerancijom. Spomenuta američka populaciona studija je pokazala da su niži nivoi vitamina D povezani sa predijabetesom (621). Sa druge strane, studija preseka sprovedena u gojaznih osoba sa normalnom glukoznom tolerancijom, predijabetesom i T2DM nije pronašla značajne razlike u vrednostima P1NP, crosslaps, PTH i vitamina D među različitim grupama (626).

Očekivano, naši ispitanici sa disglikemijom su imali značajno više vrednosti insulinemije našte i u 120. minutu OGT testa kao i vrednosti HOMA-IRI u odnosu na grupu sa normalnom glukoznom tolerancijom. Ovaj rezultat je u saglasju i sa drugim, ranije navedenim studijama (622, 623).

Naši ispitanici sa disglikemijom su imali značajno više vrednosti triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB i odnosa non-HDL-holesterol/HDL-holesterol i ukupni holesterol/HDL-holesterol. Ranije pomenuta američka populaciona studija koja je analizirala samo vrednosti ukupnog i HDL-holesterola pronašla je značajnu razliku jedino u vrednosti ukupnog holesterola (44) dok su drugi istraživači pronašli značajne razlike i u vrednostima triglicerida, ukupnog, HDL i LDL-holesterola (622, 623). Studija koja je ispitivala lipidske poremećaje u različitim kategorijama glukozne tolerancije je utvrdila da je za izolovanu povišenu glikemiju našte karakteristično povećanje APOB i ukupnih LDL čestica dok je obeležje izolovane glukozne intolerancije povišenje triglicerida, velike VLDL čestice i strukturno remodelovanje LDL čestica (627).

C-reaktivni protein je bio viši kod ispitanika sa disglikemijom dok razlike u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i koncentraciji elektrolita nisu bili značajno različiti među ispitivanim grupama. Već citirana američka studija je, takođe, utvrdila da osobe sa predijabetesom imaju značajno više vrednosti CRP u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (621). Populaciona studija preseka sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama koja je ispitivala vezu između metabolizma gvožđa i predijabetesa utvrdila je da su viša vrednost feritina i niža vrednost saturacije transferina povezani sa povećanim rizikom za predijabetes (628). Australijska populaciona studija

preseka je ukazala da osobe sa disglikemijom imaju značajno veći broj eritrocita nego osobe sa normalnim metabolizmom glukoze (629). Nekoliko studija, sprovedenih u različitim etničkim grupama, je utvrdilo da je veći broj leukocita povezan sa pogoršanjem glukozne tolerancije (630, 631, 632, 633). Studija preseka sprovedena u Japanu je pokazala da postoji značajan porast MPV u odnosu na vrednost glikemije naše bez razlika u broju trombocita (634) dok je meta-analiza studija pokazala da osobe sa povišenom glikemijom naše imaju značajno veći broj trombocita i više vrednosti MPV u odnosu na zdravu populaciju (635). Studija Doenjas-Baraka i sar. ukazala je na negativnu povezanost kalijemije i razvoja disglikemije (636) dok je nemačka populaciona studija pronašla negativnu asocijaciju između kalijemije i predijabetesa ali samo među hipertenzivnim ispitanicima (637). Dve studije sprovedene u Kini pokazale su da postoji negativna povezanost magnezijemije i predijabetesa (638, 639).

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega između dve grupe naših ispitanika. Drugi istraživači su našli značajnu korelaciju jetrenih enzima i prisustva disglikemije (640, 641). Japanska populaciona studija je pokazala inverznu povezanost imedju vrednosti ukupnog bilirubina i predijabetesa ali samo kod nepušača (642). Druga japanska populaciona studija ukazala je na inverznu povezanost serumske amilaze sa glikemijom naše i HbA_{1c} (643). Ranije pomenute studije su ukazala na značajno manju jačinu glomerulske filtracije kod osoba sa predijabetesom u odnosu na populaciju sa normalnom glukoznom tolerancijom (621) i rast vrednosti prosečne koncentracije mokraćne kiseline sa kvartilima glikemije naše (634). Studija Iraja i sar. je ukazala da osobe sa predijabetesom imaju više vrednosti mokraćne kiseline u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (644).

Naši ispitanici sa disglikemijom su imali značajno veću maksimalnu CAIMT dok se ostali parametri ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije nisu značajno razlikovali među grupama. Studija Karbeka i sar. je pokazala da osobe sa predijabetesom imaju značajno veću CAIMT nego osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (645) dok je španska populaciona studija preseka utvrdila veću CAIMT i veću učestalost karotidnog plaka kod osoba sa predijabetesom u odnosu na populaciju sa normalnom glukoznom tolerancijom (646). Velika nemačka populaciona studija je utvrdila nezanemarljivu učestalost znakova retinopatije kod osoba sa predijabetesom ali su

retinalne promene u najvećem broju slučajeva bile blage (647). Već pomenuta egipatska studija i jedna iranska studija su ukazala na veću učestalost mikroalbuminurije u osoba sa predijabetesom u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (623, 648) dok je korejska populaciona studija došla do istog rezultata ali se ova razlika izgubila nakon korekcije odnosa vrednostima krvnog pritiska (649). Studija Meijnikmana i sar. nije pokazala značajne razlike u mikroalbuminuriji između osoba sa predijabetesom i normalnom glukoznom tolerancijom (650).

Ispitanici sa disglikemijom su češće imali NAFLD dok nije bilo značajne razlike u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM između grupa sa disglikemijom i normalnim metabolizmom glukoze. Literaturni podaci ukazuju da je disglikemija značajna češća kod osoba sa NAFLD (651). Pomenuta belgijska studija je ukazala na značajne razlike u ukupnom skoru prema Finskom upitniku između osoba sa normalnom glukoznom tolerancijom i predijabetesom (650) dok je ranije citirana američka studija ukazala da ukupni skor prema Finskom upitniku značajno pozitivno korelira sa prisustvom predijabetesa (611).

Ispitanici sa disglikemijom su imali duži pušački staž dok se ostale pojedinosti vezane za štetne navike nisu razlikovale između dve grupe naših ispitanika. Neke studije pokazuju da su osobe sa predijabetesom češće pušači i bivši pušači (611) dok drugi istraživači nisu pronašli takvu razliku (641). Isto važi i za naviku konzumiranje alkohola gde već pomenuta studija ne pronalazi razliku u učestalosti ove navike u osoba sa predijabetesom i normalnom glukoznom tolerancijom (641) dok druga studija ukazuje da osobe sa predijabetesom ređe imaju naviku konzumiranja alkohola (611).

Nakon multivarijantne analize samo je maksimalna CAIMT ostala nezavisno povezana sa prisustvom disglikemije što ukazuje da je postojanje supkliničke ateroskleroze nezavisno asocirano sa prisustvom poremećenog metabolizma glukoze.

5.4. Metabolički sindrom

Naši ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti BMI i obima struka nego osobe koje nemaju MS. Populaciona studija preseka sprovedena u Holandiji koja je uključila centralno gojazne osobe utvrdila je da je MS značajno češći kod muškaraca i da

osobe sa MS imaju značajno više vrednosti BMI i obima struka nego one bez MS (652). Studija sprovedena u Francuskoj koja je ispitivala razlike u kardiometaboličkom profilu između gojaznih a metabolički zdravih (samo sa povećanim obimom struka a bez prisutnih metaboličkih poremećaja karakterističnih za MS) i metabolički nezdravih osoba takođe je utvrdila da su metabolički zdrave osobe mlađe i da imaju niže vrednosti BMI (653).

Ispitanici sa MS u našoj studiji su imali značajno niže vrednosti ADN, prolaktina i više vrednosti ALP dok se ostali hormonski i parametri metabolizma kosti nisu značajno razlikovali između dve analizirane grupe. Kao što je ranije napomenuto, nizak nivo ADN je povezan sa prisustvom MS (571). Nemačka populaciona studija je pokazala povezanost niskog nivoa prolaktina i novootkrivenog T2DM, ali ne i MS, na početku praćenja ali ne i longitudinalnu poveznaost te ova veza, najverovatnije, nije uzročnog karaktera (654). Nekoliko studija je pokazalo direktnu povezanost višeg nivoa ALP i MS (655, 656, 657). Dve studije su ukazale da su više vrednosti TSH povezana sa prisustvom MS (658, 659) ali s druge strane postoje podaci da supklinički hipotireoidizam nije povezan sa većom učestalošću MS ali da nivo fT₄ pozitivno korelira sa vrednošću HDL-cholesterola a negativno sa vrednošću obima struka, insulinemije i HOMA-IRI u eutireoidnih osoba (660). Poznato je da je viši nivo kortizola povezan sa gojaznošću, MS i T2DM (661). Jedna populaciona studija preseka sprovedena u Nemačkoj je pokazala da su više vrednosti crosslaps, P1NP i 25OHD povezane sa nižim rizikom od MS dok nije bilo značajne povezanosti PTH i MS (662). Populaciona studija preseka sprovedena u Finskoj je ukazala da sa porastom serumskog kalcijuma raste i učestalost MS (663). S druge strane, studija Ghaneia i sar. je utvrdila da osobe sa MS imaju značajno niže vrednosti serumskog fosfora, kalcijuma i 25OHD u odnosu na osobe bez MS (664).

Naši ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti insulinemije našte i u 120. minuti OGT testa kao i vrednosti glikoziliranog hemoglobina u odnosu na ispitanike bez MS. Ovakav rezultat je očekivan uzimajući u obzir da IR ima krunsku ulogu u nastanku poremećaja karakterističnih za MS i T2DM (665). Ranije citirana francuska studija preseka ukazuje da gojazne osobe sa MS češće imaju IR i više vrednosti HbA_{1c} u odnosu na metabolički zdrave gojazne osobe (653).

Ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti LDL-holesterola i APOB dok nije bilo razlika u vrednostima APO-AI i lipoproteina (a) u odnosu na osobe bez MS. Ranije navedena holandska studija je, takođe, utvrdila da osobe sa MS imaju značajno više vrednosti LDL-holesterola u odnosu na populaciju bez MS (652). Postoje mnogobrojni rezultati koji ukazuju na povezanost viših vrednosti odnosa APOB/APO-AI sa MS (666). Italijanska studija koja je proučavala odnos između lipoproteina (a) i ateroksleroze kod žena utvrdila je da je njegov nivo niži kod žena bez MS (667) dok je turska prospektivna populaciona studija dokazala da je rizik za razvoj MS inverzno povezan sa početnim nivoom lipoproteina (a) (668).

Naši ispitanici sa MS su imali značajno više vrednosti parametara inflamacije (SE, fibrinogen, CRP, feritin, leukociti) i niže vrednosti procenta monocita u odnosu na ispitanike bez MS. Viši nivo parametara inflamacije u grupi sa MS je očekivana jer je hronična niskostepena inflamacija karakteristika MS (652, 665). Takođe, poznato je da je nivo feritina direktno i nezavisno povezan sa prisustvom MS (669). Sa druge strane, španska populaciona studija je pokazala da je ukupan broj leukocita kao i broj neutrofila, limfocita i monocita povezan sa većom učestalošću MS (279). Velika kineska populaciona studija je utvrdila da su eritrocitni parametri (broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit) direktno povezani sa većim rizikom od MS (670). Ranije pomenuta meta-analiza studija ukazala je da je za osobe sa MS karakteristično povećanje broja trombocita ali ne i vrednosti MPV u odnosu na populaciju bez MS (635). Druga populaciona studija preseka sprovedena u Kini ukazala je da je nizak nivo kalijemije povezan sa većom učestalošću MS (671) dok je sa druge strane viši nivo urinarne ekskrecije natrijuma povezan sa većom učestalošću MS (672). Meta-analiza studija ukazuje na inverzu povezanost serumskog nivoa magnezijuma i MS (673).

Ispitanici sa MS su imali značajno niže vrednosti serumske amilaze i više vrednosti pojedinih jetrenih enzima (ALT, GGT) i mokraće kiseline u odnosu na grupu bez MS u našoj studiji dok nije bilo značajne razlike u drugim parametrima funkcije jetre i u parametrima bubrežne funkcije. Ranije pomenuta japanska populaciona studija je, takođe, utvrdila da su niže vrednosti serumske amilaze povezane sa većom učestalošću MS (643). S druge strane, poznato je da su povišene vrednosti jetrenih enzima povezane sa povećanom učestalošću MS (674). Postoji veliki broj dokaza za značajnu povezanost

mokraćne kiseline i MS (675) što smo i mi potvrdili u našoj ranijoj studiji (676). Populaciona studija preseka sprovedena u Kini je utvrdila inverznu povezanost nivoa ukupnog serumskog bilirubina i MS (677) dok je druga kineska studija ukazala na obrnutu povezanost direktnog serumskog bilirubina i MS (678). Korejska populaciona studija preseka je uočila direktnu povezanost nivoa serumskog albumina i MS (679). Velike populacione studije preseka sprovedene u Kini su utvrdile da su više vrednosti serumskog kreatinina povezane sa povišenom učestalošću MS (680) i da osobe sa MS imaju značajno niže vrednosti jačine glomerulske filtracije u odnosu na osobe bez MS (681).

U naših ispitanika nije bilo značajnih razlika u pokazateljima ateroskleroze, miokroangiopatije i endotelne disfunkcije između grupe bez i grupe sa MS. Drugi istraživači ukazuju da osobe sa MS imaju više vrednosti CAIMT i ukupnog plak skora u odnosu na osobe bez MS (682, 683). Velika američka populaciona studija je ukazala da osobe sa MS značajno češće imaju retinopatiju u odnosu na osobe bez MS (684). Takođe, velika korejska populaciona studija je ukazala na značajnu direktnu povezanost mikroalbuminurije i MS (685).

Očekivano, naši ispitanici sa MS su značajno češće imali disglikemiju i NAFLD od ispitanika bez MS dok nije bilo značajnih razlika u ukupnom skoru dobijenom Finskim upitniku i procenjenim desetogodišnjem riziku za razvoj T2DM između dve grupe. Nesumnjivo je da kod osoba sa disglikemijom postoji visoka učestalost MS (686, 687). Više ranije navedenih studija ukazuju da je ukupni skor dobijen Finskim upitnikom precizan prediktor MS (613, 618, 619, 620). S obzirom da u nastanku MS i NAFLD osnovnu ulogu igra IR, logična posledica je da veliki broj osoba sa MS ima i NAFLD (688).

Konačno, u grupi naših ispitanika sa MS je značajno češće bila prisutna navika pušenja kao i duži pušački staž u odnosu na grupu bez MS. Navika pušenja i količina popušenih cigareta tokom života su nezavisno povezani sa MS (689). Što se tiče konzumiranja alkohola, jedna populaciona studija preseka je pokazala da je mala do umerena konzumacija alkohola povezana sa nižom učestalošću MS (690) dok je meta-analiza prospективnih studija pokazala da veoma umerena konzumacija smanjuje a ekscesivna upotreba alkohola povećava rizik od razvoja MS (691).

Nakon multivarijantne analize, samo su APOB i serumska amilaza ostali nezavisno povezani sa prisustvom MS što ukazuje da su proaterogena displidemija asocirana sa nepovoljnim promenama u lipidskim i lipoproteinskim frakcijama karakterističnim za MS i smanjena funkcija egzokrinog pankresa, najverovatnije nastala kao posledica prisutnih metaboličkih abnormalnosti i mogućeg postojanja pankreasne endokrine-egzokrine osovine, njegova značajna obeležja.

5.5. Nealkoholna masna bolest jetre

Naši ispitanici sa NAFLD su imali značajno više vrednosti BMI, obima struka i sistolnog krvnog pritiska od ispitanika bez NAFLD. Velika kineska populaciona studija je pokazala da su osobe sa NAFLD češće muškog pola, da su starije i da imaju značajno više vrednosti BMI, sisitolnog i dijastolnog krvnog pritiska dok studija nije analizirala obim struka (692). Iranska populaciona studija je došla do zaključka da je obim struka pouzdan prediktor postojanja NAFLD (693).

Ispitanici sa NAFLD u našoj studiji su imali značajno niže vrednosti ADN u odnosu na osobe bez NAFLD dok se ostali hormonski i parametri metabolizma kosti nisu značajno razlikovali između dve grupe. Snižen nivo serumskog ADN je direktno povezan sa NAFLD (694). Neke studije ukazuju na poveznaost viših vrednosti TSH i nižih vrednosti fT₄ sa NAFLD (695) dok drugi istraživači ukazuju da su vrednosti fT₃ značajno više u osoba sa NAFLD bez razlike u vrednostima TSH i fT₄ (696). Nedostaju podaci o uticaju prolaktina na NAFLD ali jedna studija na životinjskom modelu sprovedena pre četrdeset godina ukazuje da prolaktin ima inhibitorni efekat na razvoj masne jetre (697). Multicentrična populaciona studija sprovedena u cilju ispitivanja veze između kortizolemije i NAFLD nije pronašla značajne razlike u nivou kortizola između grupa bez i sa NAFLD (698) dok druga studija ukazuje na povezanost viših vrednosti slobodnog kortizola u 24-časovnom urinu i kortizolemije nakon supresije sa 1 mg deksametazona kod osoba sa NAFLD u odnosu na kontrolnu grupu (699). Konačno, studija sprovedena među osobama muškog pola sa idiopatskim hipogonadotropnim hipogonadizmom je pokazala da je NAFLD nezavisno direktno povezana sa nivoom ACTH (700). Velika korejska populaciona studija preseka je utvrdila da su serumski

fosfor i kalcijum nezavisno direktno povezani sa NAFLD (701). Studija Bhatta i sar. je pokazala da je vrednost 25OHD nezavisno negativno a vrednost PTH nezavisno pozitivno povezana sa NAFLD (702). Studija Lugera i sar. je pokazala da su povišeni P1NP, sniženi osteokalcin i deficijencija vitamina D pouzdani prediktori jetrene fibroze kod morbidno gojaznih osoba (703). S obzirom i na njeno jetreno poreklo, ALP je češto povišen u slučajevima postojanja NAFLD, u nekim slučajevima i izolovano (704).

Naši ispitanici sa NAFLD su imali značajno više vrednosti glikemije, insulinemije, HOMA-IRI i glikoziliranog hemoglobina u odnosu na grupu bez NAFLD što je bilo i očekivano jer su NAFLD i IR usko povezani entiteti. Jedna australijska studija je utvrdila da je postprandijalna hiperinsulinemija karakteristična za osobe sa NAFLD (705) dok je jedna italijanska studija ukazala da vrednost glikemije nakon opterećenja glukozom predstavlja pouzdan pokazatelj nivoa rizika od NAFLD (706). Druga italijanska studija sprovedena među osobama obolelim od T2DM je utvrdila da bolesnici sa NAFLD imaju značajno više vrednosti HbA_{1c} u odnosu na one koji je nemaju (707).

U našoj studiji, u grupi sa NAFLD značajno su bile više vrednosti triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB kao i odnosa non-HDL-holesterol/HDL-holesterol, ukupni holesterol/HDL-holesterol i značajno niže vrednosti HDL-holesterola u odnosu na grupu bez NAFLD. Već navedena kineska populaciona studija je pokazala da osobe sa NAFLD imaju značajno više vrednosti ukupnog, LDL-holesterola i triglicerida i značajno niže vrednosti HDL-holesterola u odnosu na osobe bez NAFLD (692). Studija Yang i sar. koja je obuhvatila normalno i prekomerno uhranjene osobe je utvrdila da su povišene vrednosti triglicerida, LDL-holesterola, APOB i odnosa APOB/APO-AI povezani sa NAFLD kako u normalno, tako i u prekomerno uhranjenih osoba dok su niske vrednosti HDL-holesterol i APO-AI povezane sa NAFLD u normalno uhranjenih osoba (708) a jedna korejska populaciona studija preseka zaključuje da je odnos APOB/APO-AI povezan sa NAFLD nezavisno od gojaznosti i metaboličkih parametara (709). Druga studija preseka sprovedena u Koreji ukazala je na inverznu povezanost nivoa lipoproteina (a) i NAFLD (710).

U grupi naših ispitanika sa NAFLD značajno su bile više vrednosti fibrinogena, hemoglobina i procента eozinofila u odnosu na grupu bez NAFLD. Druge studije ukazuju

na povezanost inflamacije i NAFLD (711, 712). Takođe, smatra se da je za NAFLD karakteristično povišenje vrednosti feritina (713). Već citirana kineska populaciona studija je pokazala da osobe sa NAFLD imaju značajno više vrednosti hemoglobina i leukocita dok nisu uočene razlike u broju trombocita (692). Međutim, postoje dokazi za inverznu povezanost broja trombocita i histološke težine NAFLD (714) dok je druga studija ukazala da su vrednosti MPV više kod osoba sa NAFLD (715). Podaci o procentualnoj zastupljenosti eozinofila u perifernoj krvi u populaciji sa NAFLD nisu dostupni ali postoje dokazi da je čelijski infiltr karakterističan za lobularnu i portalnu inflamaciju u okviru NAFLD bogat eozinofilima (716). Prepostavlja se da je nizak nivo serumskog magnezijuma faktor rizika za nastanak NAFLD (717) a velika populaciona studija sprovedena u Kini je pokazala da je nizak nivo kalijuma povezan sa NAFLD (718). Sa druge strane, jedna korejska populaciona studija je pokazala da je koncentracija natrijuma u 24-časovnom urinu povezana sa većom učestalošću NAFLD (719).

Očekivano, u našoj grupi ispitanika sa NAFLD značajno su više bile vrednosti jetrenih enzima dok se vrednosti ostalih parametara funkcije jetre, egzokrinog pankreasa i bubrega nisu razlikovali u odnosu na grupu bez NAFLD. Poznata je činjenica da je NAFLD najčešći uzrok povišenja jetrenih enzima u razvijenim zemljama (720). Sa druge strane, ukupni serumski bilirubin je inverzno povezan sa NAFLD (721) što je slučaju i sa serumskom amilazom (722). Kineska populaciona studija je utvrdila da osobe sa NAFLD imaju značajno više vrednosti ukupnih proteina i značajno niže vrednosti serumskog albumina u odnosu na osobe bez NAFLD (723). Iako se tradicionalno smatra da je NAFLD povezana sa većom učestalošću hronične bubrežne bolesti (724) neki istraživači dolaze do drugačijih zaključaka (725) dok je utvrđena činjenica da osobe sa NAFLD imaju više vrednosti mokraćne kiseline nego populacija bez NAFLD (726).

Učestalost pokazatelja ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije nisu se značajno razlikovale između dve grupe naših ispitanika. Meta-analiza studija je pokazala da osobe sa NAFLD imaju veću CAIMT i veću učestalost karoitidnog plaka u odnosu na osobe bez NAFLD (727). Kineska populaciona studija preseka je utvrdila da osobe sa NAFLD češće imaju oštećenje retinalnih arterija u odnosu na osobe bez NAFLD (728). Sa druge strane, mikroalbuminurija je, takođe, češća kod osoba sa NAFLD (729).

Takođe, naši ispitanici sa NAFLD su značajno češće imali MS, kao i neke od komponenti MS (trigliceridi i glikemija) kao i disglikemiju u odnosu na ispitanike bez NAFLD. Nealkoholna masna bolest jetre je vrlo često udružena sa MS i njegovim pojedinačnim komponentima i čak se i smatra njegovom jetrenom manifestacijom (730). Takođe, kao što smo ranije naveli, disglikemija je značajno češća kod osoba sa NAFLD nego u populaciji bez ovog oboljenja (651).

Konačno, nije bilo razlike u štetnim navikama između grupe bez i sa NAFLD u našem ispitivanju. Pušenje cigareta predstavlja jedan od faktora rizika za nastanak NAFLD (731). Iako su mnoge epidemiološke studije pokazale da slabo do umereno konzumiranja alkohola može da ima protektivan efekat u smislu nastanka NAFLD, smatra se da grupe koje su podložnije štetnom efektu etanola na jetru, kao što su prekomerno uhranjene i gojazne osobe i osobe kod kojih već postoje znaci steatoze ili nealkoholnog steatohepatitisa, treba da izbegavaju konzumaciju alkohola (732).

Nakon multivarijantne analize, samo su glikemija u 60. minutu OGT testa i procenat eozinofila ostali nezavisno povezani sa prisustvom NAFLD što podvlači značaj postprandijalnog metabolizma glukoze i, verovatno, povećane mobilizacije i nagomilovanja eozinofila u lobularnom i portalnom inflamatornom infiltratu u patofiziološkim zbivanjima karakterističnim za razvoj NAFLD.

5.6. LDL-holesterol

Uzimajući u obzir činjenicu da je preko 90% naših ispitanika imalo makar jednu od lipidnih abnormalnosti (najčešće nizak nivo HDL-holesterola) odlučili smo se da umesto u odnosu na prisustvo dislipidemije analiziramo razlike u karakteristikama ispitanika u odnosu na vrednost LDL-holesterola ali smo, ipak, u diskusiju uključili i one studije koji su uopšteno proučavali dislipidemije. S obzirom na visok nivo kardiovaskularnog rizika prisutan kod gojaznih osoba, poslužili smo se nešto strožijim kriterijumom od preporučenog jer smo za *cut off* vrednost LDL-holesterola postavili nivo od 2,6 mmol/l što predstavlja poželjnu vrednost za osobe sa koronarnom bolešću ili njenim ekvivalentima (simptomatska karotidna bolest, PAOB, aneurizma abdominalne aorte, dijabetes).

Ispitanici sa proaterogenim vrednostima LDL-holesterola su bili značajno stariji i imali su više vrednosti dijastolnog krvnog pritiska. Velika populaciona studija preseka sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama koja je ispitivala povezanost LDL-holesterola i serumskih transaminaza ukazala je da između grupa sa različitim nivoom LDL-holesterola (do 1,8 mmol/l, između 1,8 mmol/l i 3,4 mmol/l i preko 3,4 mmol/l) postoji linearan pozitivan trend u pogledu starosti, u dela muškog pola, vrednosti BMI i obima struka dok u slučaju učestalosti arterijske hipertenzije taj trend nije linearan (najčešće povišen krvni pritisak imaju osobe u grupi sa srednjim vrednostima LDL-holesterola) (733). Smatra se da ADN negativno korelira sa nivoom LDL-holesterola (734) ali neki autori su uvrđili i da nivo serumskog ADN ne korelira značajno sa vrednošću LDL-holesterola (735). Velika populaciona studija sprovedena u Norveškoj je pokazala značajnu korelaciju između vrednosti TSH i LDL-holesterola u eutireoidnih osoba (736). Sa druge strane, studija Roefa i sar., sprovedena među eutireoidnim osobama, nije pokazala značajnu korelaciju TSH i fT₄ sa vrednošću LDL-holesterola (737) dok jedna studija sprovedena u Maleziji nije pronašla značajnu korelaciju TSH sa vrednošću LDL-holesterola ali jeste značajnu pozitivnu korelaciju fT₄ i LDL-holesterola u eutireoidnih osoba (738). Ranije navedena studija koja je sprovedena među muškarcima sa idioptaskim hipogonadotropnim hipogonadizmom nije pronašla značajnu korelaciju između vrednosti ACTH ili kortizola sa nivoom LDL-holesterola (700) dok drugi autori nisu pronašli značajnu korelaciju kortizola i LDL-holesterola kod osoba sa prehipertenzijom (739). Poznato je da je prolaktin hormon sa izraženim metaboličkim efektima i da je hiperprolaktinemija udružena sa višim nivoima LDL-holesterola u odnosu na zdrave osobe (740) i da tretman dopaminskim agonistima koji dovodi do pada prolaktina dovodi i do značajnog pada vrednosti LDL-holesterola (740, 741). Velika populaciona studija preseka sprovedena u Italiji utvrdila je da vrednost serumskog kalcijuma značajno direktno korelira sa vrednošću LDL-holsterola (742). Prospektivna studija koja je analizirala povezanost nivoa serumskog fosfora i ALP sa rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja je utvrdila da je nivo ALP, ali ne i nivo serumskog fosfora, direktno i značajno povezan sa rizikom od koronarne bolesti i ukupnih kardiovaskularnih događaja dok je fosfor bio značajno povezan samo sa rizikom od kardiovaskularnih događaja koji ne uključuju koronarnu bolest i cerebrovaskularni inzult dok su oba

parametra bili značajno direktno povezana sa višim ukupnim mortalitetom (743). Sa druge strane, postmenopauzalne žene sa višim vrednostima LDL-holesterola imaju manju koštanu gustinu u odnosu na one sa nižim vrednostima LDL-holesterola (744). Velika populaciona studija sprovedena u Kini utvrdila je značajnu negativnu povezanost između nivoa 25OHD i LDL-holesterola (745).

Među parametrima metabolizma glukoze nije bilo značajnih razlika između grupe sa povoljnim i nepovoljnim vrednostima LDL-holesterola. Velika populaciona studija preseka sprovedena u Indiji nije utvrdila razlike u učestalosti dijabetesa u grupama sa različitim nivoima LDL-holesterola (746).

Među lipidskim i lipoproteinskim parametrima, značajna razlika je postojala u vrednosti APOB, što je bilo i očekivano jer je APOB osnovni apolipoprotein LDL-holesterola i predstavlja česticu neophodnu za njegovu sintezu (747). Većina ispitanika je okarakterisana niskim vrednostima HDL-holesterola te nije neočekivano što razlike u vrednostima HDL-holesterola i APO-AI nisu značajne. Dok postoji dokazi da osobe sa familijarnom hiperholesterolemijom imaju više vrednosti lipoproteina (a) u odnosu na zdrave osobe sa normalnim vrednostima lipida (748) isti autori ne prolaze značajnu razliku u njegovom nivou između osoba sa familijarnom hiperholesterolemijom i njihovih rođaka bez ovog genetskog poremećaja (749).

Ispitanici sa višim vrednostima LDL-holesterola su imali značajno više vrednosti fibrinogena, CRP i procenta bazofila dok se ostali parametri inflamacije, krvne slike i koncentracije elektrolita nisu značajno razlikovali između dve grupe. Studija Zhang i sar., sprovedena među osobama koje su podvrgnute koronarnoj angiografiji a nisu lečene hipolipemijskom terapijom, pokazala je da vrednosti LDL-holesterola značajno koreliraju sa vrednostima CRP i fibrinogena ali ne i sa vrednostima SE (750). Takođe, dostupna literatura ukazuje na direktnu poveznuost nivoa feritina i LDL-holesterola (751). Na osnovu činjenice da osobe sa anemijom usled nedostatka gvožđa imaju niže vrednosti LDL-holesterola u odnosu na zdrave osobe (752) može se prepostaviti da su parametri crvene krvne loze i LDL-holesterol inverzno povezani. Populaciona studija preseka sprovedena u Japanu je ukazala na značajnu direktnu korelaciju LDL-holesterola sa ukupnim brojem leukocita ali i brojem bazofila, eozinofila, limfocita, monocita i neutrofila kod muškaraca dok je kod žena značajna pozitivna korelacija postojala samo sa

brojem bazofila, limfocita i monocita (753) dok ranije navedena kineska studija nije pronašla značajnu korelaciju između LDL-holesterola i broja leukocita, neutrofila, limfocita i monocita (750). Studija sprovedena među osobama sa familijarnom hiperholesterolemijom je ukazala da osobe sa ovim genetskim poremećajem imaju značajno manji broj trombocita i značajno veći MPV u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (754). Studije koje su proučavale odnos između nivoa različitih elektrolita i LDL-holesterola nedostaju u dostupnoj literaturi.

Nije bilo značajne razlike u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega između grupa sa povoljnim i nepovoljnim vrednostima LDL-holesterola. Jedna od ranije navedenih studija nije pronašla značajnu razliku u nivou ukupnog holesterola između grupa sa različitim nivoom serumske amilaze (643) dok ispitivanje koje je obuhvatilo osobe sa hroničnim pankreatitisom ukazuje na značajnu pozitivnu korelaciju između nivoa serumske amilaze i LDL-holesterola u ovih bolesnika (755). Sa druge strane, velika retrospektivna studija sprovedena u Japanu utvrdila je da sniženje nivoa ukupnog serumskog bilirubina ima značajnu prediktivnu vrednost u smislu razvoja patološki visokih vrednosti LDL-holesterola u zdravoj populaciji (756). Ranije navedena američka populaciona studija preseka je utvrdila da sa porastom vrednosti LDL-holesterola linearno rastu i nivoi transaminaza (733). Poznata je činjenica da osobe sa hroničnom bubrežnom bolešću veoma često razvijaju dislipidemiju koja je okarakterisana naročito porastom oksidisanog LDL-holesterola (757).

Ispitanici sa višim vrednostima LDL-holesterola imali su više srednje vrednosti CAIMT u odnosu na one sa poželjnim vrednostima LDL-holesterola dok nije bilo razlika u drugim pokazateljima ateroskleroze, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije. Opšte je poznata činjenica da su visoke vrednosti LDL-holesterola jedan od tradicionalnih faktora rizika za nastanak i razvoj aterosklerotskih promena (758). Takođe, nepovoljne vrednosti LDL-holesterola su povezane sa razvojem retinopatije kod osoba obolelih od dijabetesa (759). Mikroalbuminurija je prema rezultatima velike populacione studije preseka sprovedene u Kini povezana sa višim vrednostima LDL-holesterola u odnosu na grupe sa najnižim stepenom urinarne ekskrecije albumina ali ne i u odnosu na grupu sa visoko normalnim vrednostima albuminurije (760).

Nije bilo značajnih razlika u učestalosti MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije i NAFLD, ni u nivou rizika za razvoj T2DM među grupama sa različitim koncentracijama LDL-holesterola. Ranije navedena holandska studija je utvrdila da osobe sa MS imaju značajno više vrednosti LDL-holesterola u odnosu na one koji ga nemaju (652). Dok prethodno citirana indijska studija nije utvrdila značajne razlike u učestalosti dijabetesa u grupama sa različitim nivoima LDL-holesterola (746) studija sprovedena u Iranu ukazuje da osobe sa disglikemijom češće imaju dislipidemiju u odnosu na kontrolnu grupu i da osobe sa glukoznom intolerancijom i istovremenim prisustvom povišene glikemije našte i glukozne intolerancije imaju više vrednosti LDL-holesterola nego osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (761). I dve ranije citirane studije su pokazale da osobe sa predijabetesom imaju više vrednosti LDL-holesterola u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom (622, 623). Ranije spomenuta populaciona studija preseka sprovedena u Kini je pokazala da je porast rizika za razvoj T2DM određen prema ukupnom skoru dobijenom Finskim upitnikom praćen porastom vrednosti LDL-holesterola (612). Ranije navedene studije ukazuju na poveznaost NAFLD i povišenih vrednosti LDL-holesterola (692, 708).

Naši ispitanici sa proaterogenim vrednostima LDL-holesterola imali su duži pušački staž dok nije bilo razlike u učestalosti navike pušenja cigareta i konzumiranja alkohola u odnosu na ispitanike sa povoljnim vrednostima LDL-holesterola. Pušenje predstavlja tradicionalni faktor rizika za razvoj dislipidemije i ateroskleroze (762) dok sa druge strane konzumiranje alkohola nema efekat na LDL-holesterol uz, verovatno, pozitivan efekat na HDL-holesterol ali nepovoljan uticaj na nivo triglicerida (763).

Nakon multivariantne analize, nezavisnu povezanost sa proaterogenom vrednošću LDL-holesterola je sačuvao samo APOB što ne iznenađuje uzimajući u obzir da je APOB osnovni apolipoprotein neophodan za sintezu LDL-holesterola.

5.7. Debljina intime medije karotidnih arterija

Ispitanici sa supkliničkom aterosklerozom su bili značajno stariji, imali su više vrednostima obima struka i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na ispitanike sa normalnom CAIMT. Velika populaciona studija preseka sprovedena među mlađim

odraslim osobama u Finskoj je ukazala na značajnu direktnu korelaciju CAIMT sa starošću, muškim polom, vrednošću BMI, obima struka, visinom sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (764). Populaciona studija preseka sprovedena na Sardiniji je utvrdila da je CAIMT veća kod muškaraca i značajno direktno korelira sa starošću, vrednošću BMI i visinom sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (765). Studija Kaula i sar., sprovedena među asimptomatskim pojedincima, ukazala je da su osobe sa abnormalnom CAIMT starije, da su češće muškarci i da češće imaju arterijsku hipertenziju ali da nisu češće gojazni u odnosu na osobe sa normalnom CAIMT (766). Studija Koa i sar., sprovedena među centralno gojaznim osobama u Hong Kongu, je ukazala da vrednost CAIMT značajno direktno korelira sa vrednošću sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ali ne i sa vrednostima BMI i obima struka i da su starost, muški pol i prisustvo arterijske hipertenzije nezavisno povezani sa abnormalnom vrednošću CAIMT (767).

Osobe sa supliničkom aterosklerozom su imali značajno više vrednosti ALP dok nije bilo značajnih razlika u ostalim hormonskim i parametrima metabolizma kosti. Ranije citirani finski autori su utvrdili da su niske vrednosti ADN povezani sa većom CAIMT kod mlađih odraslih osoba (601). Velika norveška populaciona studija preseka nije pronašla značajnu povezanost nivoa TSH i CAIMT kod osoba koje nisu lečene zbog tiroidne disfunkcije (768). Ranije navedena italijanska studija je pokazala značajnu negativnu korelaciju vrednosti TSH i fT₄ i CAIMT ali se značajnost ove povezanosti izgubila nakon multivariantne analize (765). Suprotno, populaciona studija preseka sprovedena u Japanu ukazala je na nezavisnu značajnu negativnu povezanost nivoa fT₄ i direktnu značajnu povezanost nivoa TSH sa CAIMT (769). Na kraju, jedna meta-analiza studija ukazuje da je supklinički hipotireoidizam povezan sa povećanom CAIMT (770). Studija Jianga i sar., sprovedena među osobama sa hiperprolaktinemijom, je pokazala da ove osobe imaju više vrednosti CAIMT i da serumski prolaktin značajno direktno korelira sa CAIMT (771). Studija Yenera i sar., sprovedena među osobama sa adrenalnim incidentalom, je utvrdila nezavisnu povezanost jutarnje kortizolemije i CAIMT (772). Sa druge strane, studija sprovedena među osobama sa Cushingovim sindromom je utvrdila prisustvo veće CAIMT u odnosu na kontrolu grupu zdravih osoba ali uz odsustvo značajne korelacije između kortizola i CAIMT (773). Studija Montalcinia i sar. je pronašla značajnu direktnu i korelaciju između vrednost serumskog kalcijuma i CAIMT

kod prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba (774). Jedna američka populaciona studija preseka je ukazala na značajnu direktnu povezanost nivoa serumskog fosfora i CAIMT (775). Postoje različiti podaci vezani za povezanost nivoa serumskog osteokalcina i CAIMT (776, 777) dok studija preseka sprovedena u Italiji koja je uključila osobe sa aterosklerotskom bolešću (karotidnom ili femoralnom) nije pronašla značajnu razliku u nivou crosslaps ali jeste u nivou koštano specifične ALP koja je bila značajno niža u grupi sa aterosklerotskom bolešću u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (778) što je u suprotnosti sa našim rezultatima. Povezanost nivoa vitamina D i PTH i CAIMT je kontroverzna (779, 780, 781, 782). Naši ranije objavljeni podaci ukazuju da kod gojaznih osoba nivoi 25OHD i PTH ne koreliraju značajno saCAIMT ali da njihov odnos (PTH/25OHD) značajno direktno korelira sa ovim pokazateljem supkliničke ateroskleroze (783).

U našoj grupi ispitanika nije bilo značajnih razlika u vrednostima parametara metabolizma glukoze među grupama sa različitom CAIMT. Ranije navedene studije su pronašle značajnu povezanost glikemije naše (764) i učestalosti dijabetesa sa CAIMT (765, 766). Populaciona studija preseka sprovedena na Kipru ukazala je na značajnu korelaciju između svih pokazatelja IR sa CAIMT (784). Studija Ma i sar., sprovedena među starijom populacijom sa disglikemijom, je pokazala da osobe sa patološkim vrednostima CAIMT imaju značajno više vrednosti HbA_{1c} u odnosu na osobe bez znakova supkliničke ateroskleroze (785).

U našem ispitivanju, grupa sa sublikiničkom aterosklerozom je imala značajno više vrednosti APOB i lipidskih odnosa i niže vrednosti HDL-holesterola i APO-AI. Ovakvi rezultati su u skladu sa činjenicom da je razvoj ateroskleroze povezan sa prisustvom dislipidemije okarakterisane povišenim vrednostima LDL-holesterola i sniženim nivoom HDL-holesterola (758).

Naši ispitanici sa supkliničkom aterosklerozom su imali više vrednosti feritina, hemoglobina, MCV i MCH u odnosu na grupu bez znakova supkliničke ateroskleroze. Neke studije govore u prilog povezanosti nekih od inflamatornih markera sa CAIMT (SE, CRP) (786), dok se u drugima ta značajnost gubi nakon korekcije sa drugim tradicionalnim kardiovaskularnim faktorima rizika (CRP) (787, 788) a neki autori uopšte ne pronalaze značajnu povezanost (fibrinogen) (788, 789). Takođe, povezanost feritina i

CAIMT je kontroverzna. Postoji dokazi o njihovoj značajnoj nezavisnoj povezanosti u postmenopauzalnih žena (790), osoba sa NAFLD (791) ali i podaci o nepostojanju značajne povezanosti ova dva činioca u opštoj populaciji (792), u sredovečnih muškaraca (793) i kod osoba sa disglikemijom (794). Malobrojne studije koje su proučavale povezanost CAIMT i elemenata crvene krvne loze ukazuju na povezanost hematokrita i karotidne ateroskleroze kod muškaraca (795) i povezanost hemoglobina i hematokrita sa CAIMT u osoba sa transplantiranim bubregom (796). Podaci vezani za proučavanje asocijacije eritrocitnih korpuskularnih parametara i karotidne ateroskleroze nismo pronašli u dostupnoj literaturi. Sa druge strane, dostupni podaci ukazuju na nezavisnu direktnu povezanost broja leukocita kod osoba bez i sa dislipidemijom (797), limfocita u opštoj populaciji (798), broja neutrofila kod muškaraca (799) i monocita kod osoba sa T2DM (800) sa CAIMT dok drugi ne pronalaze povezanost u opštoj populaciji (801). Što se tiče odnosa broja trombocita i CAIMT, podaci nisu brojni ali jedna od studija koja je uključila bolesnike sa nazofaringealnim karcinomom lečene radioterapijom utvrdila je da je broj trombocita nezavisno povezan sa CAIMT (802). Ispitivanja veze MPV i CAIMT ne daju konzistentne rezultate jer su neki autori pronašli da pomenuti parametar korelira sa karotidnom aterosklerozom samo kod sredovečnih i starijih muškaraca koji ne boluju od dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije (803) ali ne korelira sa vrednošću CAIMT kod osoba sa T2DM (804). Studija sprovedena među normotenzivnim prekomerno uhranjenim i gojaznim osobama je ukazala da je nivo 24-časovne ekskrecije natrijuma nezavisno i direktno povezan sa CAIMT (805) dok eksperimenti na animalnim modelima ukazuju na inhibitorno delovanje visokog unosa kalijuma na formiranje neointime karotidnih arterija (806). Studija preseka sprovedena u Japanu među opštom populacijom je uočila značajnu negativnu korelaciju među vrednosti serumskog magneziujma i CAIMT (807).

Osobe sa supkliničkom aterosklerozom su imale značajno više vrednosti ukupnog bilirubina dok razlike u drugim prametrima funkcije jetre, egzokrinog pankresa i bubrega nisu bile značajne. Nismo pronašli literaturne podatke o povezanosti nivoa serumske amilaze i CAIMT. Veći broj studija ukazuje na inverznu povezanost nivoa serumskog bilirubina i CAIMT kako u zdravih (808, 809), tako i kod osoba sa T2DM (810, 811). Jedna američka populaciona studija nije pronašla značajnu povezanost nivoa serumskog

albumina i CAIMT (812). Literaturni podaci govore u prilog značajne povezanosti jetrenih enzima i CAIMT (813, 814, 815). Smatra se da CAIMT inverzno korelira sa bubrežnom funkcijom naročito kod osoba kod kojih već postoji hronična bubrežna bolest (816). Velika populaciona studija praćenja, sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama, je ukazala da je CAIMT nezavisan prediktor razvoja terminalne bubrežne slabosti (817). Što se tiče povezanosti između nivoa mokraćne kiseline i CAIMT literaturni podaci su inkonzistentni (818, 819, 820).

Nije bilo značajne razlike u učestalosti karotidnog plaka, mikroangiopatije i endotelne disfunkcije među grupama sa različitom CAIMT. S obzirom da ateromski plak nastaje kao posledica zadebljavanja intime medije arterija logična je povezanost ova dva parametra (821) koja ipak nije dokazana u našoj ispitivanoj grupi, najverovatnije zbog veoma malog broja ispitanika sa dijagnostikovanim karotidnim plakom. Najčešće ispitivana veza je ona između retinopatije i CAIMT kod osoba sa T2DM. Dok neki autori dolaze do nezavisne značajne povezanosti ove dve pojave (822, 823) drugi ne pronalaze ovaku povezanost (824). Isti je slučaj i sa mikroalbuminurijom, za koju su neki autori utvrdili da je nezavisno povezana sa CAIMT (825) dok drugi nisu utvrdili postojanje nezavisne povezanosti (826).

Nije bilo razlike u prisustvu MS i njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD, ni u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM između grupa bez i sa znacima supkliničke ateroskleroze. Ovi podaci nisu u skladu su literaturom koja u najvećem broju slučajeva opisuje povezanost CAIMT sa većim rizikom za razvoj T2DM procjenjenog na osnovu Finskog upitnika (616), disglikemijom (645, 646), MS (682, 683) i NAFLD (727).

U našem ispitivanju nije bilo značajnih razlika u štetnim navikama između dve grupe. Ranije spomenuto populaciono ispitivanje je utvrdilo značajnu pozitivnu korelaciju između CAIMT i navike pušenje, dužine pušenja i broja popušenih cigareta (764). Dejstvo konzumiranja alkohola na CAIMT je još uvek predmet kontroverzi (827).

Nakon multivarijantne analize, nezavisnu povezanost sa prisustvom supkliničke ateroskleroze je sačuvao samo odnos LDL-holesterol/HDL-holesterol što je i očekivano kada se u obzir uzme značaj porasta LDL-holesterola i pada HDL-holesterola u procesu ateroskleroze.

5.8. Mikroalbuminurija

Naši ispitanici sa patološkim nalazom mikroalbuminurije su bili značajno mlađi dok nije bilo značajnih razlika u ostalim opštim i antropometrijskim karakteristikama. Velika multicentrična populaciona prospektivna studija koja je obuhvatila osobe bez dijabetesa je na osnovu polaznih karakteristika utvrdila da su osobe sa albuminurijom (mikro i makro) češće muškog pola, starije i da imaju više vrednosti BMI, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na normoalbuminemične osobe (828). Populaciona studija preseka sprovedena u Kini je utvrdila da osobe sa mikroalbuminurijom imaju više vrednosti BMI, obima struka, sistolnog i dijastolnog pritiska ali nije pronašla značajnu razliku u starosti u odnosu na osobe bez mikroalbuminurije (829) dok je druga populaciona studija preseka sprovedena u Koreji došla do različitih rezultata jer nije pronašla razlike u vrednostima obima struka i BMI već samo u vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ali su u ovom ispitivanju osobe sa mikroalbuminurijom bile starije (830) dok nijedna od spomenutih studija nije pronašla polne razlike u učestalosti patološke mikroalbuminurije.

U našem ispitivanju nije bilo značajnih razlika u hormonskim i parametrima metabolizma kosti među grupama bez i sa patološkom mikroalbuminurijom. Grčka studija koja je uključila muškarce sa esencijalnom hipertenzijom je ukazala da postoji inverzna povezanost serumskog ADN i mikroalbuminurije (831). Ranije navedena egipatska studija je utvrdila da osobe sa predijabetesom i supkliničkim hipotireoidizmom imaju više vrednosti mikroalbuminurije u odnosu na eutiroidne osobe sa predijabetesom (623). Studija Sari i sar., koja je ispitivala nivo prolaktina kod obolelih sa različitim stepenom dijabetesne nefropatije, nije utvrdila značajnu poveznaost albuminurije sa prolaktinom (832). U dostupnoj literaturi nismo pronašli studije koje su proučavale povezanost mikroalbuminurije i nivoa ACTH i kortizolemije. Studija sprovedena među adoslescentima i mladim odraslim osobama sa T1DM je pokazala da ne postoje značajne razlike u nivou serumskog kalcijuma, fosfora i PTH ali da postoje značajno niže vrednosti 25OHD i osteokalcina kod bolesnika sa perzistentnom mikroalbuminurijom u odnosu na bolesnike bez mikroalbuminurije i zdrave osobe iz kontrole grupe (833). Danska populaciona prospektivna studija je utvrdila da u početnom uzorku nivo 25OHD

značajno negativno korelira sa mikroalbuminurijom i da je nizak početni nivo 25OHD značajan prediktor razvoja patološke mikroalbuminurije (834). Studija Goliata i sar., koja je ispitivala koštani metabolizma kod osoba sa T1DM, je utvrdila da postoje značajne razlike u vrednostima nivoa ukupne i koštane ALP među bolesnicima bez i sa mikroalbuminurijom (835).

Među našim ispitanicima bez i sa patološkim nalazom mikroalbuminurije nije bilo značajnih razlika u parametrima metabolizma glukoze. Već citirana populaciona studija je pokazala da osobe sa mikro i makroalbuminurijom imaju više vrednosti glikemije našte u odnosu na osobe sa normoalbuminurijom (828). Ranije navedena kineska studija je takođe utvrdila da osobe sa mikroalbuminurijom imaju značajno više vrednosti glikemije našte (829) dok je korejska studija koja je ispitivala i razlike u vrednostima HbA_{1c} došla do zaključka da su i glikemija našte i HbA_{1c} značajno viši u osoba sa mikroalbuminurijom (830). Poznata je činjenica da je mikroalbuminurija povezana sa postojanjem IR (836).

Nije bilo značajne razlike u lipidskim i lipoproteinskim parametrima između naših ispitanika bez i sa mikroalbuminurijom. Podaci dobijeni na velikom uzorku osoba bez dijabetesa pokazuju da osobe sa mikro i makroalbuminurijom imaju značajno više vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, LDL-holesterola i APOB i niže vrednosti HDL-holesterola i APO-AI u odnosu na normoalbuminurične osobe ali se nakon korekcije polom, starošću i jačinom glomerulske filtracije značajnost za LDL-holesterol i APOB gube (828). Više puta citirana kineska studija koja je analizirala vrednosti triglicerida i HDL-holesterola nije pronašla značajne razlike u ovim parametrima među grupama bez i sa mikroalbuminurijom (829) dok je pomenuta korejska studija utvrdila da osobe sa mikroalbuminurijom imaju značajno više vrednosti ukupnog holesterola i triglicerida dok razlike u vrednostima HDL-holesterola i LDL-holesterola nisu bile značajne (830). Podaci dobijeni ispitivanjima u populaciji bolesnika sa dijabetesom (837, 838) ukazuju da su nivoi lipoproteina (a) viši u osoba sa mikroalbuminurijom.

Ispitanici sa patološkim nalazom mikroalbuminurije su imali značajno niže vrednosti feritina i MCV a više vrednosti transferina dok nije bilo značajnih razlika u ostalim parametrima inflamacije, krvne slike i vrednostima elektrolita. Mikroalbuminurija je povezana sa hroničnom inflamacijom (836) i neke od navedenih

studija su uočile da su markeri inflamacije značajno viši kod osoba sa mikro i makroalbuminurijom u odnosu na osobe sa normoalbuminurijom u populaciji bez dijabetesa (CRP) (828) i kod osoba sa T2DM i mikroalbuminurijom u odnosu na osobe sa T2DM bez mikroalbuminurije (fibrinogen) (838). Studija preseka sprovedena među muškarcima koji ne boluju od dijabetesa ai arterijske hipertenzije je ukazala da osobe sa mikroalbuminurijom imaju značajno više vrednosti serumskog feritina nego osobe sa normoalbuminurijom (839) dok je druga studija sprovedena među osobama sa T2DM došla do istog zaključka (840). Nedostaju studije koje su izučavale odnos serumskog transferina i mikroalbuminurije dok postoji veći broj studija koje ukazuju da urinarni transferin predstavlja osetljivi indikator postojanja dijabetesne nefropatije (841). Što se tiče parametara crvene krvne loze, podaci studije koja je izučavala učestalost anemije kod dijabetesnih bolesnika sa različitim nivoom urinarne ekskrecije albumina ukazuju da je anemija značajno učestalija kod osoba sa mikroalbuminurijom u odnosu na normoalbuminurične osobe i pored toga što su dve grupe imala istu jačinu glomerulske filtracije (842). Studija Temelkova-Kurktschieve i sar., sprovedena među osobama koje su pod visokim rizikom za razvoj dijabetesa, je utvrdila da mikroalbuminurija značajno direktno korelira sa ukupnim brojem leukocita (843). Što se tiče suptipova leukocita, jedna studija je utvrdila da broj eozinfila korelira sa albuminurijom kod obolelih od T2DM ali samo kod muškog pola (844) dok je druga studija pronašla da osobe obolele od T2DM sa nefropatijom imaju značajno više vrednosti odnosa neutrofila i limfocita nego osobe sa T2DM bez nefropatije (845). Jedna studija sprovedena u Turskoj nije pronašla značajnu razliku u broju trombocita između osoba obolelih od T2DM bez i sa mikroalbuminurijom ali je pronašla da osobe sa mikroalbuminurijom imaju više vrednosti MPV (846) dok druga turska studija ne pronalazi značajnu povezanost ova dva parametra kod gojaznih osoba (847). Među elektrolitima, relevantne studije na polju odnosa sa mikroalbuminurijom smo pronašli jedino za serumski magnezijum. Niži nivo serumskog magnezijuma je povezan sa većom učestalošću mikroalbuminurije kod osoba sa T2DM (848, 849) dok već citirana studija sprovedena među osobama sa T1DM ne pronalazi da osobe sa mikroalbuminurijom imaju različite nivoe serumskog magnezijuma u odnosu na osobe sa T1DM i normoalbuminurijom i na zdrave osobe (833).

U našoj grupi ispitanika nije bilo značajnih razlika u parametrima funkcije egzokrinog pankreasa, jetre i bubrega među grupama bez i sa patološkom mikroalbuminurijom. U dostupnoj literaturi nismo pronašli studije koje su ispitivale odnos serumske amilaze i mikroalbuminurije. Veći broj studija ukazuje na inverznu povezanost serumskog bilirubina i mikroalbuminurije kod osoba sa T2DM (850, 851) i arterijskom hipertenzijom (852). Jedna velika američka populaciona studija je uočila značajnu negativnu korelaciju između mikroalbuminurije i serumskog albumina (853). Japanska studija sprovedena među osobama sa T2DM pokazala je da samo osobe sa proteinurijom imaju značajno niže vrednosti serumskog albumina od ispitanika bez dijabetesne nefropatije dok ta razlika nije bila značajna u odnosu na one ispitanike sa mikroalbuminurijom (854). Gama glutamil transpeptidaza, za koju se smatra da ima ulogu u nastanku endotelne disfunkcije i ateroskleroze je direktno povezana sa nivoom albuminurije u velikoj kineskoj populacionoj studiji preseka (855) dok podatke za ALT i AST nismo pronašli u dostupnoj literaturi. Ranije navedene studije ukazuju da osobe sa patološkom albuminurijom imaju značajno više vrednosti serumskog kreatinina i značajnu nižu jačinu glomerulske filtracije (828, 830, 853) dok su podaci vezani za vrednosti ureje u odnosu na nivo albuminurije različiti (830, 853). Već spomenuta američka studija ukazuje da osobe sa mikroalbuminurijom imaju povišene vrednosti mokraćne kiseline (853). Sa druge strane, velika prospektivna populaciona studija sprovedena u Norveškoj ukazuje da je povišen nivo mokraćne kiseline faktor rizika za razvoj patološke albuminurije (856) dok studija Fukuia i sar., sprovedena među muškarcima sa T2DM, ukazuje na nezavisnu povezanost nivoa mokraćne kiseline i albuminurije (857).

Nije bilo značajne razlike u pokazateljima ateroskleroze i mikroangiopatije među ispitanicima bez i sa patološkim nalazom mikroalbuminurije. Ranije navedene studije koje su proučavale odnos mikroalbuminurije i CAIMT su došle do kontroverznih rezultata (825, 826). Ipak, kineska populaciona studija sprovedena među euglikemičnim i normotenzivnim osobama srednje i starije dobi ukazuje na to da su više normalne vrednosti albuminurije povezane sa većom CAIMT i prisustvom karotidnog plaka (858). Razumljivo, u T2DM dijabetesna retinopatija se češće javlja kod osoba sa dijabetesnom nefropatijom u odnosu na one bolesnike koji su normoalbuminurični (859).

Nije bilo značajnih razlika u prisustvu MS, njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD i u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM između grupe bez i sa patološkom mikroalbuminurijom. Ranije navedene studije ukazuju na značajnu povezanost višeg rizika za razvoj T2DM prema Finskom upitniku (613), MS (685) i NAFLD (729) sa mikroalbuminurijom dok su za disglikemiju rezultati različiti (623, 648, 649, 650).

Konačno, nije bilo značajnih razlika u štetnim navikama među grupa bez i sa patološkim nalazom mikroalbuminurije. Pušenje je povezano sa povećanom učestalošću mikroalbuminurije (860) dok je konzumiranje alkohola inverzno povezano sa mikroalbuminurijom (853).

Nakon multivarijantne analize, nezavisnu povezanost sa prisustvom patološke mikroalbuminurije je sačuvala samo starost ispitanika. Ovaj rezultat je u suprotnosti sa literaturnim podacima koji najčešće ukazuju da su osobe sa patološkom albuminurijom starije i da se proces razvoja endotelne disfunkcije odvija paralelno sa starenjem.

5.9. Retinopatija

Nije bilo značajnih razlika u opštim i antropometrijskim karakteristikama među našim ispitanicima bez i sa retinopatijom. U populaciji osoba sa dijabetesom, osobe sa retinopatijom su starije od onih koji nemaju retinopatiju (861) dok o razlici u učestalosti retinopatije među polovima postoje različiti podaci (862). Dok se arterijska hipertenzija smatra faktorom rizika za razvoj retinopatije, veza gojaznosti i retinopatije je još uvek nerazjašnjena (863). Naši podaci dobije ispitivanjem osoba sa T2DM pokazuju da su osobe sa retinopatijom češće muškog pola, da su starije i imaju više vrednosti obima struka dok razlike u vrednostima BMI i učestalosti arterijske hipertenzije nisu bile značajne (864).

Nije bilo značajnih razlika u hormonskim i parametrima metabolizma kosti među grupama bez i sa retinopatijom. Smatra se da je ADN uključen u patogenezu retinopatije i da je njegov nedostatak značajan u nastanku retinalne neovaskularizacije (865). Podaci o povezanosti nivoa TSH i dijabetesne retinopatije su različiti (866, 867). Jedna od studija koja je proučavala efekat prolaktina na retinalnu cirkulaciju, koja je obuhvatila muškarce

sa T2DM, je pokazala da ispitanici sa proliferativnom retinopatijom imaju značajno niže vrednosti prolaktina u odnosu na one koji nemaju retinopatiju (868). Studija Chiodinia i sar., koja je ispitivala kortizolsku sekreciju u T2DM, je pokazala da bolesnici sa razvijenim hroničnim komplikacijama dijabetesa imaju značajno više vrednosti podnevnog kortizola i slobodnog kortizola u 24-časovnom urinu u odnosu na bolesnike bez hroničnih komplikacija (869). Ispitivanje sprovedeno među osobama sa T2DM nije pronašla značajne razlike u vrednostima serumskog kalcijuma i fosfora između osoba sa retinopatijom i osoba bez retinopatije (870). Sa druge strane, studija sprovedena među dijabetesnim bolesnicima koji su na hroničnom programu hemodialize je ustanovila da bolesnici sa retinopatijom imaju značajno više vrednosti serumskog kalcijuma i značajno niže vrednosti serumskog fosfora u odnosu na bolesnike bez retinopatije (871). Literaturni podaci vezani za asociranost PTH i 25OHD sa dijabetesnom retinopatijom su različiti (870, 872, 873). Jedna od prvih studija koja je proučavala odnos metabolizma kosti i hroničnih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa je utvrdila da je serumski osteokalcin značajno niži kod bolesnika sa mikrovaskularnim komplikacijama kod T1DM ali ne i kod T2DM (874). Jedna od studija sprovedena među osobama sa T1DM u kojoj je ALP posmatrana kao jetreni enzim nije pokazala značajnu korelaciju između njenog nivoa i prisustva retinopatije (875).

Naši ispitanici sa retinopatijom imali su značajno više vrednosti glikemije naše dok nije bilo značajne razlike u drugim parametrima metabolizma glukoze. Hiperglikemija je tradicionalni faktor rizika za razvoj dijabetesne retinopatije (876) iako u našem ranije ispitivanju nismo pronašli značajne razlike u vrednosti HbA_{1c} među osobama sa T2DM bez i sa razvijenom retinopatijom (864). Takođe, smatra se da je IR povezana sa dijabetesnom retinopatijom kod obolelih od T2DM (877).

Sa druge strane, nije bilo značajnih razlika u lipidskim i lipoproteinskim parametrima među grupama naših ispitanika bez i sa retinopatijom. Dislipidemija je, takođe, jedan od faktora rizika za razvoj dijabetesne retinopatije (876) a postoje dokazi da APOB i APO-AI, kao i njihov odnos, mogu poslužiti kao pouzdaniji biomarkeri dijabetesne retinopatije u odnosu na tradicionalne lipidske parametre (878). Suprotno tome, naša ranija studija nije pronašla značajne razlike u vrednostima ukupnog, LDL-holesterola, HDL-holesterola i triglicerida između osoba obolelih od T2DM bez i sa

retinopatijom (864). Podaci o povezanosti lipoproteina (a) i dijabetesne retinopatije su različiti (879, 880).

Nije bilo značajnih razlika u parametrima inflamacije, krvne slike i koncentraciji elektrolita među grupama naših ispitanika bez i sa retinopatijom. Literaturni podaci o povezanosti nivoa CRP (881, 882, 883, 884) i fibrinogena (884, 885) sa dijabetesnom retinopatijom su različiti dok u našem ranijem ispitivanju nisu utvrđene značajne razlike u nivou fibrinogena između osoba sa T2DM bez i sa retinopatijom (864). Dok neke od studija nisu pronašle značajnu razliku u nivoima serumskog gvožđa i feritina među bolesnicima sa T2DM bez i sa retinopatijom (886, 887) drugi autori su utvrdili da bolesnici sa T2DM i retinopatijom imaju više vrednosti feritina u odnosu na bolesnike bez retinopatije (888). Što se tiče parametara crvene krvne loze, ranije navedena studija ne ukazuje na značajne razlike u koncentraciji hemoglobina, MCV, MCH i MCHC među grupama bez i sa dijabetesnom retinopatijom (886) dok druga studija sprovedena među obolelima od T2DM ukazuje da osobe sa retinopatijom imaju značajno nižu koncentraciju hemoglobina u odnosu na bolesnike bez retinopatije (889). Turski autori su utvrdili da osobe sa dijabetesom i razvijenom retinopatijom imaju više vrednosti MPV u odnosu na dijabetesne bolesnike bez retinopatije (890). Studija Yuea i sar., sprovedena među osobama sa T2DM, nije pokazala značajne razlike u apsolutnom broju leukocita, neutrofila, limfocita i monocita kod osoba bez i sa retinopatijom ali je ukazala da osobe sa dijabetesnom retinopatijom imaju značajno više vrednosti broja trombocita, odnosa neutrofili/limfociti, monociti/limfociti i trombociti/limfociti (891) a spomenuta turska studija nije pronašla značajne razlike u vrednostima apsolutnog broja leukocita, trombocita i odnosa neutrofili/limfociti i trombociti/limfociti između bolesnika bez i sa retinopatijom (890). Što se tiče povezanosti MPV i dijabetesne retinopatije, rezultati su različiti (890, 892, 893). Studija sprovedena među osobama sa T1DM nije pronašla povezanost nivoa serumskog kalijuma sa stadijumom retinopatije (894) dok druga studija, takođe sprovedena među osobama sa T1DM, nije pronašla značajnu povezanost 24-časovne urinarne ekskrecije natrijuma i retinopatije (895). Nizak nivo magnezijuma se obično povezuje sa većom učestalošću dijabetesne retinopatije (887, 896).

Osobe sa retinopatijom su imale značajno niže vrednosti kreatinina dok nije bilo značajnih razlika u ostalim parametrima funkcije bubrega, egzokrinog pankreasa i jetre u

odnosu na grupu bez retinopatije. U dostupnoj literaturi nismo pronašli studije koje su ispitivale povezanost serumske amilaze i retinopatije. Postoji veći broj studija koje su utvrdile inverznu povezanost nivoa serumskog bilirubina i dijabetesne retinopatije (897, 898, 899). Jedna japanska studija sprovedena među obolelima od T2DM je utvrdila da osobe sa retinopatijom imaju značajno niže vrednosti serumskog albumina u odnosu na osobe bez razvijene retinopatije (854). Ranije navedena studija koja je ispitivala povezanost jetrenih enzima i hroničnih komplikacija dijabetesa kod osoba sa T1DM je utvrdila samo značajne razlike u nivou GGT u odnosu na stadijum retinopatije (875). Iako je uobičajena povezanost hronične bubrežne bolesti i retinopatije (900) neki autori ne pronalaze značajnu razliku u vrednostima azotnih materija između dijabetesnih bolesnika bez i sa retinopatijom (891). Iako većina autora ukazuje na povezanost povišenih nivoa mokraćne kiseline i dijabetesne retinopatije neki nisu pronašli značajnu povezanost (901).

U našoj ispitivanoj grupi nije bilo značajnih razlika u pokazateljima ateroskleroze i endotelne disfunkcije među grupama bez i sa retinopatije. Kao što je ranije navedeno, podaci o povezanosti retinopatije i CAIMT kod osoba sa T2DM su različiti (822, 823, 824) dok većina autora ukazuje na povezanost dijabetesne retinopatije i karotidnog plaka (902, 903). S obzirom na srođan mehanizam nastanka, patološka albuminurija je često povezana sa retinopatijom (859).

U našem ispitivanju nije bilo značajnih razlika u prisustvu MS, njegovih pojedinačnih komponenti, disglikemije, NAFLD i u nivou desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM među grupama bez i sa znakovima retinopatije. Ranije citirane studije ukazuju na značajnu povezanost predijabetesa (647), MS (684) i NAFLD (729) sa prisustvom retinopatije.

U našem istraživanju nije bilo značajnih razlika u učestalosti štetnih navika među grupama bez i sa retinopatije. Podaci o povezanosti pušenja (904, 905, 906) i navike konzumiranja alkohola (905, 907) i retinopatije su različiti.

Nakon multivarijantne analize samo je glikemija naše sačuvala nezavisnu povezanost sa prisustvom retinopatije što ne iznenađuje s obzirom da je hiperglikemija tradicionalni faktor rizika za njen razvoj.

5.10. Serumski adiponektin

Literaturni podaci ukazuju da je nivo ADN značajno viši kod starijih osoba i kod osoba ženskog pola (908) što nije slučaj u našoj grupi ispitanika. Smatra se da je najvažniji razlog za porast adiponektinemije tokom starenja prateći pad bubrežne funkcije (356) ali važnu ulogu igra i pad sekrecije testosterona kod muškaraca i estrogena kod žena, koji, doduše u različitoj meri, inhibišu sekreciju ADN (909). Upravo je ova činjenica i uzrok međupolnih razlika u koncentraciji serumskog ADN s obzirom da testosteron pokazuje izraženije inhibitorno dejstvo na sekreciju ADN u odnosu na estrogen (909). Ove razlike nisu pronađene u našoj grupi ispitanika jer su, u najvećem broju slučajeva, grupu činile mlađe odrasle osobe dok je razlika u učestalosti polova uočljiva međutim ne i statistički značajna, verovatno zbog malog uzorka. Adiponektin negativno korelira sa telesnom masom i to naročito sa količinom viscerarnog masnog tkiva (910). Inflamacija viscerarnog masnog tkiva, karakteristična za njegovo prekomerno nagomilavanje, praćena je povećanim oslobađanjem proinflamatornih citokina, pre svega TNF- α koji je snažan inhibitor sinteze ADN (911). Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima s obzirom da ispitanici sa hipoadiponektinemijom imaju više vrednosti BMI i obima struka koji predstavlja surogat centralne gojaznosti dok razlike u ukupnom procentu masnog tkiva nisu značajne, što je i očekivano s obzirom da ovaj parametar ne ukazuje na distribuciju masnog tkiva. Odrasle osobe sa arterijskom hipertenzijom imaju značajno niže vrednosti serumskog ADN u odnosu na normotenzivne osobe (912) što je u skladu sa našim rezultatima prema kojima osobe sa hipoadiponektinemijom imaju značajno više vrednosti sisitolnog i dijastolonog krvnog pritiska u odnosu na osobe sa normalnim nivoom ADN. Uticaj ADN na krvni pritisak se ogleda kroz njegovu interakciju sa endotelnom funkcijom i sintezom azot-monoksida (913), RAAS (914) i simpatičkim nervnim sistemom (915) kao i posredno, putem efekata IR na simpatički nervni sistem (916) i reapsorbciju natrijuma u bubrežnim tubulima (917).

Asocijacija ADN i tiroidne funkcije kod čoveka je predmet kontroverzi (918). Smatra se da hormoni štitne žlezde mogu da utiču na metabolizam lipida i ugljenih hidrata uticajem na ekspresiju AdipoR u masnom tkivu (918). U našoj ispitivanoj grupi

nije bilo značajnih razlika u vrednostima TSH i fT_4 između grupa sa različitim koncentracijama serumskog ADN. Jedna studija sprovedena među osobama sa hiperprolaktinemijom je pokazala da ove osobe imaju značajno niže vrednosti ADN u odnosu na zdrave osobe iz kontrolne grupe verovatno kao posledica stimulativnog dejstva prolaktina na β -ćelijsku masu putem povećanja β -ćelijske proliferacije i egzacerbacije IR (919). Naši ispitanici sa različitim nivoom ADN se nisu značajno razlikovali u koncentracijama serumskog prolaktina. Iako studije sprovedene na animalnim modelima ukazuju na inverznu povezanost kortizola i ADN, studije sprovedene među zdravom i populacijom sa Cushingovim sindromom pokazuju različite rezultate (920). Nije bilo razlike u nivoima kortizola i ACTH između naših ispitanika sa različitim nivoima ADN. Nekolicina studija koja je proučavala povezanost serumskog kalcijuma i ADN je došla do kontradiktornih rezultata. Dok je sa jedne strane utvrđena negativna povezanost kalcijuma i ADN u opštoj populaciji što je smatrano za posledicu postojanja IR koja je povezana sa nižom adiponektinemijom i višom kalcijemijom (921) drugi autori su utvrdili njihovu direktnu povezanost u žena sa sindromom policističnih jajnika (922). Sa druge strane, nismo pronašli studije koje su proučavale povezanost nivoa serumskog fosfora i ADN ali podaci koji ukazuju da je nivo serumskog fosfora direktno povezan sa insulinskom senzitivnošću kod osoba bez dijabetesa ukazuje na značaj fosfora u mnogobrojnim celularnim energetskim procesima (923) i moguće sinergističko delovanje fosfora i ADN na insulinsku senzitivnost. Mnogobrojna ispitivanja ukazuju na značaj ADN u koštanom metabolizmu. Postoje dokazi da je ADN negativni regulator koštane mase jer je u većem broju kliničkih studija pokazao inverzu povezanost sa gulinom koštane mase i direktnu povezanost sa markerima koštanog metabolizma međutim sa druge strane eksperimentalni podaci ukazuju da ADN stimuliše diferencijaciju i mineralizaciju osteoblasta kao i da direktno inhibiše osteoklastnu aktivnost i koštanu resorpciju (924). Zanimljivo je istaći da je ALP visoko ekspresovana u masnom tkivu i da učestvuje u regulaciji ekspresiji gena koji enkodira ADN (925). Kod naših ispitanika nisu uočene razlike u vrednostima markera koštanog metabolizma među grupama sa niskim i normalnim nivoom ADN. Povezanost nivoa 25OHD i ADN je takođe predmet kontroverzi ali se smatra da je zavisn od rase, pola i vrednosti BMI i da je posledica dejstva vitamina D na IR i RAAS u masnom tkivu (926). Podaci o povezanosti PTH i

ADN su malobrojni. Studija Delfinia i sar. ukazuje da osobe sa primarnim hiperparatireoidizmom i MS imaju značajno niže vrednosti ADN u odnosu na zdrave osobe ali je to, najverovatnije, posledica postojanja metaboličkih komplikacija karakterističnih za MS mada treba imati u vidu i da PTH ima antagonističko delovanje u odnosu na ADN u pogledu uticaja na metabolizam glukoze, lipida i razvoj ateroskleroze (927). U naših ispitanika nije bilo značajnih razlika u koncentracijama 25OHD i PTH između grupe sa sniženim i normalnim koncentracijama ADN.

Adiponektin povećava oskidaciju FFA u skeletnim mišićima i jetri tako smanjujući nakupljanje triglicerida u ovim tkivima dok sa druge strane utiče na povećanje preuzimanja glukoze od strane skeletnih mišića i utiče na smanjenje hepatičke produkcije glukoze (928). Putem ovih različitih mehanizama ADN deluje na povećanje insulinske senzitivnosti i na smanjenje nivoa glikemije. Niži nivo ADN je povezan sa gojaznošću, IR, MS, T2DM i KVB (327). Naši rezultati ukazuju da osobe sa hipoadiponektinemijom imaju značajno više vrednosti glikemiju u 60. minutu OGTT, insulinemije našte i HOMA-IRI. Iako ispitanici sa nižim vrednostima ADN imaju više vrednosti glikemija u svim vremenima tokom OGTT kao i vrednosti HbA_{1c} samo je razlika u vrednostima u prvom satu nakon opterećenja glukozom dostigla statističku značajnost, verovatno zbog malog uzorka. Međutim, ovakav rezultat može da se objasni i činjenicom da vrednost glikemije u 60. minutu OGTT može da među populacijom sa normalnom glukožnom tolerancijom izdvoji pojedince koje imaju oštećenuβ -ćelijsku funkciju, razvijenu IR i nepovoljniji kardiometabolički profil (929). Na osnovu ovoga može da se zaključi da glikemija u prvom satu nakon opterećenja glukozom predstavlja rani znak poremećaja insulinke sekrecije i senzitivnosti ciljnih tkiva na njegovo dejstvo. Sa druge strane, razlog postojanja razlike u vrednostima insulinemije našte ali ne i insulinemije u 120. minutu može da se objasni činjenicom da ADN utiče pre svega na insulinsku senzitivnost a vrlo malo ili skoro uopšte ne utiče na insulinsku sekreciju.

Adiponektin nedsmisleno ima povoljan uticaj na lipidski i lipoproteinski metabolizam. Njegova uloga se pre svega ogleda u uticaju na smanjenje triglyceridemije i porast nivoa HDL-holesterola. Adiponektin podstiče katabolizam lipoproteina bogatih trigliceridima, indirektno snižava nivo VLDL i LDL-holesterola pojačavajući katabolizam APOB a istovremeno olakšava APOA-I posredovan efluks holesterola iz

makrofaga i direktno smanjuje katabolizam čestica HDL-holesterol-a tako utičući na porast njegovog nivoa (343). Posredstvom pomenutog uticaja na katabolizam APOB ADN može uticati na metabolizam lipoprotein-a koji predstavlja molekul sastavljen od apolipoproteina (a) i APOB povezanih disulfidnom vezom (930). Podaci dobijeni u našoj grupi ispitanika se slaže sa rezultatima drugih istraživača. Naime, naši ispitanici sa nižim vrednostim serumskog ADN imaju značajno više vrednosti triglicerida, non-HDL-cholesterola, APOB i svih lipidskih odnosa, niže vrednosti HDL-cholesterola i APOA-I dok ne postoje značajne razlike u vrednostima ukupnog, LDL-cholesterola i lipoproteina (a). Ovakvi rezultati mogu biti posledica malog uzorka iako je, istini za volju, nivo lipoproteina (a) viši u osoba sa normalnim vrednostima ADN i čak su u korelacionoj analizi ova dva parametra bila značajno direktno povezana. Nedostaju studije koje su analizirale odnos lipoproteina (a) i ADN te u nismo u mogućnosti da svoje rezultate stavimo u kontekst dosadašnje literature. U svakom slučaju ADN svoja dejstva ostvaruje pre svega dejstvom na triglyceride i HDL-cholesterol te nije neočekivano što razlike u LDL-cholesterolu nisu značajne uzimajući u obzir da ADN ima samo indirektni uticaj na njegovom metabolizam.

Adiponektin se smatra adipokinom sa antiinflamatornim dejstvom iako postoje dokazi da ima i proinflamatorne osobine (931). Ipak, ADN se tradicionalno smatra antiinflamatornim agensom koji regulacijom fenotipa i funkcije makrofaga utiče na smanjenje nivoa inflamacije (932). U našem ispitivanju samo su razlike u vrednostima fibrinogena, mokraćne kiseline i broju leukocita dostigle prag značajnosti iako je u korelacionoj analizi serumski ADN značajno negativno korelirao sa većinom ispitivanih parametara inflamacije. Uzrok tome je, verovatno, mali broj ispitanika uključen u naše ispitivanje. Smatra se da je gojaznost okarakterisana poremećajem metabolizma gvožđa (933) a literatura ukazuje na inverznu povezanost serumskog ADN i feritina u opštoj populaciji što, verovatno, predstavlja posledicu stimulativnog dejstva koje IR ima na sintezu feritina (192). Naši ispitanici sa nižim vrednostima ADN imaju značajno više koncentracije hemoglobina što je u skladu sa našom korelacionom analizom ali i literurnim podacima koji ukazuju na inverznu povezanost nivoa serumskog ADN i koncentracije hemoglobina (594, 595). Iako ima najveći uticaj na makrofage ADN utiče na funkciju svih suptipova bele krvne loze (931). Kao što je pomenuto, u našem

ispitivanju osobe sa hipoadiponektinom su imale značajno veći apsolutni broj leukocita dok nije bilo razlika u udela različitih suptipova leukocita između dve ispitivane grupe. Adiponektin pokazuje antitrombocitna svojstva pre svega kroz svoj inhibišući efekat na agregaciju trombocita (934). Među našim ispitanicima sa različitim nivoom serumskog ADN nije bilo značajnih razlika u broju trombocita i vrednosti MPV što i ne iznenađuje jer ADN pre svega utiče na funkciju a ne na sintezu i morfologiju trombocita. Nije bilo značajnih razlika u vrednostima elektrolita između dve grupe sastavljene prema koncentraciji serumskog ADN. U korelacionoj analizi serumski ADN je značajno negativno korelirao sa kalijemijom što nije u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju da nivo ADN i kalijuma direktno koreliraju u bolesnika sa primarnim hiperaldosteronizmom i sa esencijalnom hipertenzijom okarakterisanu niskim nivoom renina (598). Takođe, ranije pomenute studije ukazuju na inverznu povezanost serumskog kalijuma i učestalostima disglikemije, MS i NAFLD, stanja koja su tradicionalno povezana sa sniženim nivooma serumskog ADN. Jedna od studija je ukazala da visok unos soli dovodi do porasta serumskog ADN kod normotenzivnih osoba neosetljivih na so dok ovaj porast nije uočen u normotenzivnih osoba osetljivih na so (935). Ranije navedene studije ukazuju da je povećana 24-časovna ekskrecija natrijuma urinom povezana sa većom učestalošću MS i NAFLD. Serumski magnezijum direktno korelira sa ADN u bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabošću (936) što je, verovatno, posledica povezanosti hipomagnezijemije i IR (937). U svakom slučaju, kao što je ranije napomenuto, nizak nivo serumskog magnezijuma je faktor rizika za nastanak disglikemije, MS i NAFLD.

Postoje dokazi da je nizak nivo serumske amilaze povezan sa većom učestalošću MS i dijabetesa kao i NAFLD dok je jedna od studija sprovedena među osobama ženskog pola utvrdila značajnu direktnu povezanost serumske amilaze i ADN (938). Serumski bilirubin direktno korelira sa koncentracijom ADN (939) i njegov niži nivo je povezan sa većom učestalošću disglikemije, MS i NAFLD. Dostupni podaci o povezanosti ukupnih serumskih proteina i albumina sa ADN su skromni ali je studija Zoccalia i sar., sprovedena među osobama sa nefrotkskim sindromom, ukazala da vrednosti serumskog albumina značajno inverzno koreliraju sa serumskim ADN što je verovatno posledica kompenzatornog odgovara adipocita na prisutnu hipoproteinemiju (940). Podaci vezani

za serumski albumin su različiti jer literaturni izvori ukazuju na njegovu direktnu povezanost sa MS a inverznu sa NAFLD. Ranije pomenuta studija sprovedena među zdravim osobama ženskog pola je utvrdila da ADN značajno indirektno korelira sa vrednostima ALT i GGT (938). Kao što je ranije napomenuto, snižen nivo ADN je povezan sa NAFLD (694) a poznato je da je upravo ovo stanje najčešći uzrok povišenih vrednosti jetrenih enzima u razvijenim zemljama (720). Iako su gojaznost, dislipidemija, IR, stanje hronične inflamacije, arterijska hipertenzija i T2DM stanja koja su povezana sa razvojom hronične bubrežne bolesti okarakterisana sniženim nivoom serumskog ADN mnogi autori prijavljaju da hroničnu bubrežnu bolest odlikuje povišenje nivoa ADN nezavisno od tradicionalnih faktora rizika i da to ne predstavlja samo posledicu smanjene bubrežne funkcije i eliminacije ADN već i njegovog porasta u odgovoru na oštećenje glomerula (941). Naši bolesnici sa nižim vrednostima ADN su imali više vrednosti AST, ALT i mokraće kiseline što je posledica veće učestalosti NAFLD i višeg nivoa hronične inflamacije u ovoj grupi ispitanika.

Adiponektin je adipokin sa antiaterogenim dejstvom koje se ostvaruje posredstvom njegovog delovanja na endotelnu funkciju, proliferaciju i migraciju vaskularnih glatkomišićnih ćelija, angiogenezu, inflamaciju i funkciju trombocita (932, 934). Naši rezultati se delom mogu staviti u kontekst dosadašnjih s obzirom da ispitanici sa nižim serumskim ADN imaju značajnu veću srednju i maksimalnu CAIMT ali je učestalost karotidnog plaka bila čak nešto viša u grupi sa višim vrednostima ADN ali je ta razlika bila bez statističkog značaja. Postoje suprotni zaključci o prirodi povezanosti između albuminurije i serumskog ADN ali se smatra da ADN ima renoprotективno dejstvo (942). Naime, njihova povezanost ima bifazični karakter i u slučaju postojanja normoalbuminurije ona je inverzna dok u slučaju postojanja patološke albuminurije njihov odnos postaje direktni jer dolazi do kompenzatornog povećanja njegove sekrecije u cilju ostvarivanja njegovog renoprotективnog dejstva mada se u oba slučaja ne treba zanemariti ni nivo njegove renalne ekskrecije (942). U našem ispitivanju su osobe sa nižim vrednostima ADN imale više vrednosti mikroalbuminurije ali ta razlika nije dostigla prag značajnosti. Razlog je verovatno mali uzorak ali i činjenica da je veliki broj ispitanika imao normalnu albuminuriju dok su oni sa patološkim vrednostima u najvećem broju slučajeva imali diskretan porast albuminurije. Takođe, albuminurija je analizirana

iz jutarnjeg uzorka urina i analizirana je bez korekcija sa kreatininurijom što umanjuje dijagnostičku validnost primenjene procedure. Kao što je ranije napomenuto, ADN ispoljava antiinflamatorna i antiaterogena dejstva a ove osobine ispoljava i u mikrovaskulaturi. U populaciji sa T2DM najčešće je utvrđivana direktna povezanost nivoa serumskog ADN i retinopatije (943, 944) što je, verovatno, posledica kompenzatornog povećanja njegove sekrecije u odgovoru na inflamatorne procese koji su karakteristični za proces patogeneze mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa (945). Sa druge strane, studije sprovedene kod osoba sa hipertenzivnom retinopatijom ukazuju na inverznu povezanost (946, 947). Naši ispitanici sa hipoadiponektinemijom češće imaju retinopatiju u odnosu na one sa normalnom koncentracijom serumskog ADN ali ta razlika nije značajna. Pored malog ispitivanog uzorka razlog može biti i zajedničko grupisanje svih ispitanika bez obtira na primarni uzrok oštećenja vaskulature mrežnjače.

Povezanost serumskog ADN sa rizikom za razvoj T2DM, disglikemijom, MS i njegovim pojedinačnim komponentama i NAFLD je već ranije bilo diskutovana. U našem ispitivanju ispitanici sa hipoadiponektinemijom su čak imali niži desetogodišnji rizik za razvoj T2DM koji je ocenjen prema ukupnom skoru dobijenom pomoću Finskog upitnika ali ta razlika nije bila značajna što je u skladu sa rezultatima nekih autora koji, takođe, nisu pronašli značajnu povezanost ovih parametara (615). Sa druge strane, ispitanici sa nižim vrednostima serumskog ADN su značajno češće imali MS što je u skladu sa rezultatima drugih autora (571) dok je među komponentama MS samo razlika u učestalosti hipertrigliceridemije dospila prag značajnosti. Prisustvo disglikemije je takođe bilo češće u grupi sa hipoadiponektinemijom ali razlika nije bila značajna dok je razlika u učestalosti NAFLD između dve grupe bila i statistički značajna. Literaturni podaci ukazuju na povezanost nižih vrednosti ADN sa disglikemijom (517) i sa NAFLD (694). Kao što je ranije napomenuto, literaturni podaci ukazuju da su vrednosti ADN snižene kod pušača i da sa prestankom pušenja dolazi do porasta serumskog ADN (69). Sa druge strane, dostupni podaci ukazuju da konzumiranje alkohola direktno korelira sa nivoom ADN u starijoj populaciji (585) ali i da umereno konzumiranje alkohola dovodi do porasta nivoa ADN u zdravih sredovečnih muškaraca (610). U našoj ispitivanoj grupi ispitanici sa nižim vrednostima ADN su češće bili pušači i ređe su konzumirali alkohol ali te razlike nisu bile značajne.

Nakon multivarijantne analize samo je prisustvo hipertrigliceridemije sačuvalao nezavisnu povezanost sa prisustvom hipoadiponektinemije dok je u korelacionoj analizi samo vrednost obima struka bila nezavisno inverzno povezana sa adiponektinemijom. Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima i ukazuju na značaj "hipertrigliceridemijskog struka" u detekciji proaterogenog kardiometaboličkog profila jer ovaj parametar predstavlja pozdan indikator visceralne gojaznosti i propratnih metaboličkih poremećaja.

5.11. Prediktivni značaj adiponektina

Analizom prediktivnih osobina serumskog ADN smo došli do zaključka da on pokazuje preciznost, koja je vrlo blizu zadovoljavajućoj, u predviđanju MS, NAFLD i supkliničke ateroskleroze. U slučaju većeg broja ispitanika verovatno bi ovaj parametar dostigao zadovoljavajuće performanse u predikciji ovih patoloških entiteta ($AUC>0,75$). U svakom slučaju, prema našim rezultatima serumski ADN niži od $8,69 \mu\text{g/ml}$ sa realtivnom sigurnošću može da ukaže na postojanje MS i NAFLD a vrednosti niže od $7 \mu\text{g/ml}$ i na postojanje supkliničke ateroskleroze. Ovakvi rezultati opravdavaju određivanje nivoa serumskog ADN u cilju preciznijeg profilisanja kardiometaboličkog rizika i određivanja daljih dijagnostičkih, preventivnih i eventualnih terapijskih mera naročito kod gojaznih osoba. Mnogi autori preporučuju da se nivo ADN određuje simultano sa određivanjem adipokina koji imaju njemu antagonističke efekte u smislu razvoja kardiometaboličkih poremećaja kao što je na prvom mestu leptin, te da se na osnovu tako određenog profila adipokinske sekrecije preciznije utvrди ukupni kardiometabolički rizik što smo i mi potvrdili u populaciji gojaznih osoba (948).

5.12. Nedostaci i prednosti studije

Naša studija ima nekoliko nedostataka. Prvo, radi se o studiji preseka te se ne mogu odrediti longitudinalni odnosi između različitih parametara kao ni kauzalitet njihove povezanosti. Drugo, kao što je već u više navrata napomenuto broj uključenih ispitanika je mali a pored toga iz, pre svega tehničkih razloga, podaci nisu kompletни.

Treće, nismo bili u mogućnosti da određujemo različite izoforme ADN a poznata je činjenica da one demonstriraju i različite efekte. Četvrto, nedovoljna preciznost određenih dijagnostičkih procedura, naročito za utvrđivanje procenta masne mase tela, koja nam je omogućila samo ukupnu ali ne i segmentnu analizu telesne kompozicije, zatim za određivanje nivoa albuminurije, jer je merena u jutarnjem uzorku urinu bez korekcije kreatininurijom, kao i za utvrđivanje postojanja NAFLD, jer nismo bili u mogućnosti da koristimo adekvatne dijagnostičke indekse već je dijagnoza postavljanja samo na osnovu ultrasonografskih karakteristika jetre. Takođe, činjenica da su subjektivne metode (određivanje CAIMT, ultrasonografija abdomena i fundoskopija) vršena od strane samo jednog eksperta nije dozvolila da odredimo eventualnu interpersonalnu varijaciju u interpretaciji nalaza. Peto, više od tri četvrtine ispitanika je ženskog pola što može da ima negativan uticaj na donešenje ispravnih zaključaka naročita ako se u obzir uzme činjenica da osobe ženskog pola imaju više vrednosti serumskog ADN u odnosu na muškarce. Šesto, nedostatak kontrolne grupe zdravih i normalno uhranjenih osoba koja bi omogućila tumačenje razlika u analiziranim parametrima u odnosu na gojazne osobe.

Naša studija ima i neke prednosti. Prvo, ispitivana grupa je prilično uniformna u pogledu starosti što smanjuje njen uticaj na ispitivane parametre a naročito na ADN za čiju koncentraciju je poznato da raste sa starnjem. Drugo, u ispitivanje su uključene osobe bez istorije dijabetesa i korišćenja medikamenata i suplemenata za koje je poznato da mogu da utiču na vrednosti ispitivanih parametara kao i isključivanje osoba za koje je poznato da imaju značajne komorbiditete (srčane, plućne, jetrene, bubrežne, psihijatrijske, neurološke i maligne bolesti) ili su imali neko akutno oboljenje u momentu našeg ispitivanja. Treće, kod ispitanika je određen veliki broj parametara značajnih za određivanje kardiometaboličkog rizika uključujući i podatke vezane za fizičku aktivnost, dijetske navike u pogledu konzumiranja voća i povrća, o pušačkim i navikama vezanim za konzumiranje alkohola. Četvrto, utvrđivanje desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM pomoću Finskog upitnika omogućilo je ispitivanje njegovog značaja i njegove povezanosti sa standardnim i novim pokazateljima rizika za razvoj T2DM u gojaznih osoba bez prethodne istorije šećerne bolesti.

5.13. Zaključci

- nivo serumskog ADN značajno negativno korelira sa muškim polom, stepenom uhranjenosti, obimom struka i visinom sistolnog krvnog pristiska, stepenom IR, trigliceridemijom, vrednošću non-HDL-holesterola, APOB, fibrinogena, CRP, prisustvom MS, disglikemije i NAFLD;
- nivo serumskog ADN značajno pozitivno korelira sa nivoom HDL-holesterola i lipoproteina (a);
- osobe sa niskim i lako povišenim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM imaju niži stepen IR, niže vrednosti LDL-holesterola, non-HDL-holesterola, APOB, fibrinogena i CRP u odnosu na osobe sa umerenim, visokim i veoma visokim desetogodišnjim rizikom za razvoj T2DM;
- osobe sa disglikemijom su starije, imaju veći stepen uhranjenosti, više vrednosti obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, insulinemije našte i u 120. minutu OGTT, viši stepen IR, nivo triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB, CRP, veću maksimalnu CAIMT, veću učestalost NAFLD i duži pušački staž u odnosu na osobe sa normalnom glukoznom tolerancijom;
- osobe sa MS imaju veći stepen uhranjenosti, više vrednosti obima struka, insulinemije našte i u 120. minutu OGTT, viši stepen IR, više vrednosti glikoziliranog hemoglobina, LDL-holesterola, APOB, fibrinogena, CRP, veću učestalost disglikemije i NAFLD, češće su pušači i imaju veću dužinu pušačkog staža a niže vrednosti ADN u odnosu na osobe bez MS;
- osobe sa NAFLD imaju veći stepen uhranjenosti, više vrednosti obima struka, sistolnog krvnog pritiska, glikemije našte, u 60. i u 120. minutu OGTT, insulinemije našte i u 120. minutu OGTT, viši stepen IR, više vrednosti glikoziliranog hemoglobina, triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB, fibrinogena, veću učestalost MS i njegovih pojedinih komponenti (hipertrigliceridemija, povišena glikemija našte) i disglikemije a niže vrednosti ADN i HDL-holesterola u odnosu na osobe bez NAFLD;
- osobe sa proaterogenim vrednostima LDL-holesterola su starije, imaju značajno više vrednosti dijastolnog krvnog pritiska, APOB, fibrinogena, CRP, veću CAIMT i duži pušački staž u odnosu na osobe sa povoljnim vrednostima LDL-holesterola;

- osobe sa povиenim vrednostima srednje CAIMT, reprezentom prisustva supklinиke ateroskleroze, su starije, imaju više vrednosti obima struka, dijastolnog krvnog pritiska, APOB i niže vrednosti HDL-holesterola i APO-AI u odnosu na osobe bez znakova supklinиke ateroskleroze;
- osobe sa patološkim nalazom mikroalbuminurije, kao indirektnim pokazateljem endotelne disfunkcije, su mlađe u odnosu na osobe sa normoalbuminurijom;
- osobe sa retinopatijom, kao pokazateljem mikroangiopatije, imaju više vrednosti glikemije našte u odnosu na osobe bez znakova retinopatije;
- osobe sa hipoadiponektinemijom (vrednosti serumskog ADN iz prvog kvartila) imaju veći stepen uhranjenosti, više vrednosti obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, glikemije u 60. minuta OGTT, insulinemije našte, viši stepen IR, više vrednosti triglicerida, non-HDL-holesterola, APOB, fibrinogena, veću srednju i maksimalnu CAIMT, višu učestalost MS i nekih njegovih pojedinačnih komponenti (hipertrigliceridemija) i NAFLD a niže vrednosti HDL-holesterola i APO-AI u odnosu na osobe sa normalnim vrednostima serumskog ADN (vrednosti iz drugog, trećeg i četvrtog kvartila);
- multivariantna analiza pokazuje da vrednost obima struka nezavisno negativno korelira sa nivoom serumskog ADN; takođe, pokazuje da je nivo fibrinogena nezavisno povezan sa nivoom desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM, da je maksimalna CAIMT nezavisno povezana sa disglikemijom a da je nivo APOB nezavisno povezan sa MS te da je glikemija našte nezavisno povezana sa prisustvom retinopatije i da je samo prisustvo hipoadiponektinemiji kao komponente MS nezavisno povezano sa hipoadiponektinemijom;
- serumski ADN se nije pokazao kao dovoljno precizan prediktor različitih entiteta iako je njegova preciznost u predikciji MS, NAFLD i supklinиke ateroskleroze vrlo bliza zadovoljavajućoj; najmanju preciznost serumski ADN je pokazao u predikciji nivoa desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM;

Na osvovo svega iznetog možemo zaključiti da:

- 1) ne postoji statistički značajna negativna povezanost između nivoa serumskog ADN i nivoa procjenjenog desetogodišnjeg rizika za razvoj T2DM kod gojaznih osoba;
- 2) postoji statistički značajna negativna povezanost između nivoa serumskog ADN i većeg broja pokazatelja proaterogenog kardiometaboličkog profila kod gojaznih osoba;
- 3) kako je disfunkcionalno masno tkivo okarakterisano promenama u sekreciju i drugih adipokina, u proceni kardiometaboličkog profila i nivoa rizika za razvoj T2DM trebalo bi se koristiti i određivanjem drugih adipokina koji umaju suprotna dejstva u odnosu na ADN;
- 4) nivo serumskog ADN je pokazao zavidnu sposobnost predikcije različitih kardiometaboličkih poremećaja ali bi ova sposobnost bila mnogo izraženija u većim grupama ispitanika;

6. Literatura

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766-781.
2. Krassas GE, Kelestimur F, Micic D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M, et al. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones* 2003; 2:49-54.
3. Grujic V, Draganic N, Radic I, Harhaji S, Susnjevic S. Overweight and obesity among adults in Serbia: results from the National Health Survey. *Eat Weight Disord* 2010; 15:34-42.
4. Grujic V, Martinov-Cvejin M, Ac-Nikolic E, Niciforovic-Surkovic O. Epidemiologija gojaznosti odraslog stanovništva Vojvodine. *Med Pregl* 2005; 58:292-295.
5. Guh D, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis A. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9:88.
6. Vučenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1271:37-43.
7. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HQ. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1925-1932.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
9. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:719-727.
10. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360:1509-1517.
11. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:959-966.

12. Srdic B, Obradovic B, Dimitric G, Stokic E, Babovic SS. Relationship between body mass index and body fat in children-age and gender differences. *Obes Res Clin Pract* 2012; 6:167-173.
13. Stokic EJ, Srdic B, Peter A, Ivkovic-Lazar TA. Maksimalna masa tela u normalnoj uhranjenosti. *Med Pregl* 2002; 55:407-411.
14. Ko GTC, Tang J, Chan JON, Sung R, Wu MMF, Wai HPS, et al. Lower BMI cut-off value to define obesity in Hong Kong Chinese: an analysis based on body fat assessment by bioelectrical impedance. *Br J Nutr* 2001; 85:239-242.
15. Muler W. Determinants of ski-jump performance and implications for health, safety and fairnes. *Sports Med* 2009; 39:85-106.
16. Jonnalagadda SS, Skinner R, Moore L. Overweight athlete: factors or fiction? *Curr Sport Med Rep* 2004; 3:198-205.
17. Karelis AD, St-Pierre DH, Conis F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2569-2575.
18. Bjorntorp P. Morphological classification of obesity: what they tell us, what they don't. *Int J Obes* 1984; 8:525-534.
19. Srdic B, Stokic E, Polzovic A, Babovic S. Abdominalno masno tkivo-značaj i metode njegove detekcije. *Med Pregl* 2005; 58:258-264.
20. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:1-253.
21. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1018-1025.
22. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982; 54:254-260.
23. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.
24. Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1017-1024.
25. Kvist H, Sjostrom L, Tylen U. Adipose tissue volumen determination in women by computed tomography. Technical considerations. *Int J Obes* 1986; 10:53-67.

26. Mason C, Katzmarzyk PT. Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:1789-1795.
27. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009; 32:2297-2299.
28. Calori G, Lattanda G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals. *Diabetes Care* 2011; 34:210-215.
29. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Care* 2013; 36:2388-2394.
30. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2906-2912.
31. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159:758-769.
32. Esteve Rafols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr* 2014; 61:100-112.
33. Kode JA, Mukherjee S, Joglekar MV, Hardikar AA. Mesenchymal stem cells: immunobiology and role in immunomodulation and tissue regeneration. *Cyotherapy* 2009; 11:377-391.
34. Gesta S, Tseng YH, Kahn RC. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131:242-256.
35. DiMascio L, Voermans C, Uqoewwa M, Duncan A, Lu D, Wu J, et al. Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007; 178:3511-3520.
36. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331:520-526.
37. Turner RT, Kalra SP, Wong CP, Philbrick KA, Lindenmaier LB, Boghossian S, et al. Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2013; 28:22-34.

38. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007; 4:1-13.
39. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453:783-787.
40. Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB, Tchkonia T, Giorgadze N, Thomou T, et al. Sex- and depot dependent differences in adipogenesis in normal-weight humans. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1875-1880.
41. Bloomgarden ZT. World Congress on the insulin resistance syndrome, 2009: cellular mechanisms of insulin resistance. *Diabetes Care* 2010; 33:e103-e108.
42. Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:S12-S21.
43. DelaRosa O, Sanchez-Correa B, Morgado S, Ramirez C, Del Rio B, Menta R, et al. Human adipose-derived stem cells impair natural killer cell function and exhibit low susceptibility to natural killer-mediated lysis. *Stem Cells Dev* 2012; 21:1333-1343.
44. Bochev I, Elmadjian G, Kyurkchiev D, Tzvetanov L, Altankova I, Tivchev P, et al. Mesenchymal stem cells from human bone marrow or adipose tissue differently modulate mitogen-stimulated B-cell immunoglobulin production in vitro. *Cell Biol Int* 2008; 32:384-393.
45. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100:1249-1260.
46. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13:4279-4295.
47. Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, Colmenero I, Ramirez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells* 2006; 24:2582-2591.
48. Holmes D. SDF-1 dysregulation mediates diabetic stem cell mobilopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:318.
49. Fadini GP. A reappraisal role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia* 2014; 57:4-15.

50. Yu L, Tu Q, Han Q, Zhang L, Suil L, Zheng L, et al. Adiponectin regulated bone marrow mesenchimal stem cell niche trugh unique signal transduction pathway: an approach for treating bone disease in diabetes. *Stem Cells* 2014; 33:240-252.
51. Albiero M, Poncina N, Ciciliot S, Cappellari R, Menegazzo L, Ferraro F, et al. Bone marrow macrophages contribute to diabetic stem cell mobilopathy by producing oncostatin M. *Diabetes* 2015; 64:2957-2968.
52. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:4401-4406.
53. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell* 1999; 4:611-617.
54. Tang QQ, Lane MD. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte. *Annu Rev Biochem* 2012; 81:715-736.
55. Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398:153-168.
56. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferators activated receptor. *Mol Cell Biol* 1996; 16:3410-3419.
57. Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; 387:90-94.
58. Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, Schaeffer PJ, Wende AR, Boudina S, et al. PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol* 2005; 3:e101.
59. Wang L, Liu J, Saha P, Huang J, Chan L, Spiegelman B, et al. The orphan nuclear receptor SHP regulates PGC-1alpha expression and energy production in brown adipocytes. *Cell Metab* 2005; 2:227-238.
60. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas LM, Uldry M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab* 2007; 6:38-54.

61. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocrine Rev* 2013; 34:413-438.
62. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297:E977.
63. Rosenwald M, Perdikari A, Rulicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol* 2013; 15:659-667.
64. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med* 2011; 17:200-205.
65. Bukowiecki L, Collet AJ, Follea N, Guay G, Jahjah L. Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol* 1982; 242:353-359.
66. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009; 360:1500-1508.
67. Collins S, Surwit RS. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:309-328.
68. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212:20-36.
69. Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab* 2010; 11:257-262.
70. Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S. PPAR γ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *Cell Metab* 2012; 15:395-404.
71. Bragt MCE, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behavior* 2008; 94:187-197.
72. Tang W, Zeve D, Seo J, Jo AY, Graff JM. Thiazolidinediones regulate adipose lineage dynamics. *Cell Metab* 2011; 14:116-122.
73. Pardo R, Enguix N, Lasheras J, Feliu JE, Kralli A, Villena JA. Rosiglitazone-induced mitochondrial biogenesis in white adipose tissue is independent of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1. *PLoS One* 2011; 6:e26989.

74. Soderlund V, Larsson SA, Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1018-1022.
75. Bays HE. Is “sick fat” a cardiovascular disease? *JACC* 2011; 57:2461-2473.
76. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-378.
77. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46:2347-2355.
78. Wollen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-1788.
79. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013; 15:641-648.
80. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001; 2:239-254.
81. Coppock SW. Adipose tissue changes in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33:1049-1052.
82. Marrete A, Mauriege P, Marcotte B, Atgie C, Bouchard C, Theriault G, et al. Regional variation in adipose tissue insulin action and GLUT4 glucose transporter expression in severely obese premenopausal women. *Diabetologia* 1997; 40:590-598.
83. Boden G, Hoeldtke RD. Nerves, fat, and insulin resistance. *N Engl J Med* 2003; 349:1966-1967.
84. Tchkonia T, Tchoukalova YD, Giorgadze N, Pirtskhalava T, Karagiannides I, Forse RA, et al. Abundance of two human preadipocyte subtypes with distinct capacities for replication, adipogenesis, and apoptosis varies among fat depots. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E267-E277.

85. Mariman EC, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67:1277-12792.
86. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011; 121:2094-2101.
87. Chun TH. Peri-adipocyte ECM remodeling in obesity and adipose tissue fibrosis. *Adipocyte* 2012; 1:89-95.
88. Van Marken Lichtenbelt WD. Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15:547-552.
89. Chondronikola M, Volpi E, Borsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerback S, et al. Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014; 63:4089-4099.
90. Karpe F, Pinick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nature Rev Endocrinol* 2015; 11:90-100.
91. Macotela Y, Emanuelli B, Mori MA, Gesta S, Schulz TJ, Tseng YH, et al. Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots. *Diabetes* 2012; 61:1691-1699.
92. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, De Jonge L, Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001; 50:425-435.
93. Elbers JM, Asschelman H, Seidell JC, Gooren LJ. Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *Am J Physiol* 1999; 276:317-325.
94. Dahlman I, Ryden M, Brodin D, Grallert H, Strawbridge RJ, Arner P. Numerous genes in loci associated with body fat distribution are linked to adipose function. *Diabetes* 2016; 65:433-437.
95. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacha J, Livingstone DEW, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human adiposity. *Clin Endocrinol* 2007; 66:440-446.
96. Cartwright MJ, Tchkonia T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol* 2007; 42:463-471.

97. Cartwright MJ , Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T, et al. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas* 2002; 42:301-306.
98. Lee MJ, Gong DW, Burkey BF, Fried SK. Pathways regulated by glucocorticoids in omental and subcutaneous human adipose tissues: a microarray study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 300:571-580.
99. Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, Soderberg S, Olsson T, Walker BR. Local and systemic impact of transcriptional upregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3983-3988.
100. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann Intern Med* 1989; 111:783-787.
101. Maersk M, Belza A, Stokilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:283-289.
102. Misra A, Vikram NK. Clinical and patophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003; 19:457-466.
103. Danforth E. Failure of adipocyte differentiation cause type II diabetes mellitus? *Nature Genetics* 2000; 26:13.
104. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444:881-887.
105. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue of obesity complications. *Mol Aspect Med* 2013; 34:1-11.
106. Fantin F, Rossi AP, Cazzadori M, Comellato G, Mazzali G, Gozzoli MP, et al. Central and peripheral fat and subclinical vascular damage in older women. *Age Ageing* 2013; 42:359-365.
107. Snijder MB, Henry RM, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Ferreira I, et al. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: The Hoorn Study. *J Hypertens* 2004; 22:2339-2347.
108. Kaes BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk *Diabetologia*. 2012; 55:2622-2630.

109. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124:e837-e841.
110. Yovos JG. The role of α -, δ - and F cells in insulin secretion and action. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:S25-S26.
111. Matveyenko AV, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and diabetes onset. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:23-31.
112. Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36:775-781.
113. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93:S60-S65.
114. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:493-500.
115. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Vaag A, Alford F. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the role of skeletal muscle glucose uptake and hepatic glucose production in the development of hyperglycaemia. A critical comment. *Diabetologia* 1994; 37:217-221.
116. Smith AG, Muscat GE. Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:2047-2063.
117. Hausman GJ, Basu U, Du M, Fernyhough-Culver M, Dodson MV. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: bad vs. good adipose tissues. *Adipocyte* 2014; 3:242-255.
118. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:281-287.
119. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008; 54:945-955.
120. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008; 7:45-56.
121. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 2014; 24:453-462.

122. Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmoller C, Birk JB, Wojtaszewski JF. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: role in glucose uptake and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 366:204-214.
123. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lonnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol* 2006; 20:3364-3375.
124. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5755-5761.
125. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:457-465.
126. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88:1379-1406.
127. Long YC, Zierath JR. Influence of AMP-activated protein kinase and calcineurin on metabolic networks in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:545-552.
128. Wolsk E, Mygind H, Grondahl TS, Pedersen BK, Van Hall G. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299:832-840.
129. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 2013; 17:162-184.
130. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:433-437.
131. He Y, Wu X, Khan RS, Kastin AJ, Cornelissen-Guillaume GG, Hsuchou H, et al. IL-15 receptor deletion results in circadian changes of locomotor and metabolic activity. *J Mol Neurosci* 2010; 41:315-321.
132. Postic C, Dentin R, Girard J. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab* 2004; 30:398-408.
133. Fabbrini EMF, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 51:679-689.

134. 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; 40:1387-1395.
135. Kottronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:27-38.
136. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113:1582-1588.
137. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4753-4761.
138. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48:1-26.
139. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006; 49:755-765.
140. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:14-23.
141. Mehta SR, Godsland IF, Thomas EL, Pavitt DV, Morin SX, Bell JD, et al. Intrahepatic insulin exposure, intrahepatocellular lipid and regional body fat in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2151-2159.
142. Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006; 147:943-951.
143. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132:2169-2180.
144. Park PH, Sanz-Garcia C, Nagy LE. Adiponectin as an anti-fibrotic and anti-inflammatory adipokine in the liver. *Curr Pathobiol Rep* 2015; 3:243-252.
145. Stefan N, Harling HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes* 2011; 60:2011-2017.
146. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:S20-S24.
147. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34:S371-S379.

148. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303:937-949.
149. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1448-1455.
150. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arfahat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108:2460-2466.
151. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus. A: ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116:1170-1175.
152. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30:850-856.
153. Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, Hoffmann U, Vasan RS, Larson MG, et al. Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1039-1045.
154. Liu J, Fox CS, Hickson D, Sarpong D, Ekunwe L, May WD, et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 2010; 33:1635-1639.
155. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:1586-1591.
156. McAuley PA, Hsu FC, Loman KK, Carr JJ, Budoff MJ, Szklo M, et al. Liver attenuation, pericardial adipose tissue, obesity, and insulin resistance: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1855-1860.
157. Otaki Y, Ragani RR, Cheng VY, Gransar H, Nakanishi R, Shmilovich H, et al. The relationship between epicardial fat volume and incident coronary artery calcium. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011; 5:310-316.

158. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:345-350.
159. Doesch C, Haghi D, Fleucher S, Suselbeck T, Schoenberg SO, Michaely H, et al. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12:40.
160. Khawaja T, Greer C, Chokshi A, Chavarria N, Thadani S, Jones M, et al. Epicardial fat volume in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; 108:397-401.
161. Houben AJ, Eringa EC, Jonk AM, Serne EH, Smulders YM, Stehouwer CD. Perivascular fat and the microcirculation: relevance to insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012; 6:80-90.
162. Eringa EC, Stehouwer CD, Van Nieuw Amerongen GP, Ouwehand L, Westerhof N, Sipkema P. Vasoconstrictor effects of insulin in skeletal muscle arterioles are mediated by ERK1/2 activation in endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:2043-2048.
163. Hardouin P, Pansini V, Cortet B. Bone marrow fat. *Joint Bone Spine* 2014; 81:313-319.
164. Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:337-343.
165. Fukumoto S, Martin T. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20:230-236.
166. Lecka-Czernik B. Marrow fat metabolism is linked to the systemic energy metabolism. *Bone* 2012; 50:534-539.
167. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006; 98:251-266.
168. Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi M. Molecular aspects of adipokine-bone interactions. *Curr Mol Med* 2010; 10:522-532.
169. Poloni A, Maurizi G, Serrani F, Mancini S, Zingaretti MC, Frontini A, et al. Molecular and functional characterization of human bone marrow adipocytes. *Exp Hematology* 2013; 41:558-566.

170. Thommesen L, Stunes A, Monjo M, Grosvik K, Tamburstuen M, Kjobli E, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99:824-834.
171. Ferron, M., Hinoi E, Karsenty, G Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and dipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:5266-5270.
172. Laharrague P, Fontanilles AM, Tkaczuk J, Corberand JX, Penicaud L, Casteilla L. Inflammatory/haematopoietic cytokine production by human bone marrow adipocytes. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11:634-639.
173. Scheller E, Cawthorn W, Learman B, Mori H, Simon B, Parlee S, et al. The metabolic nature of marrow fat-insulin signaling. CREB phosphorylation and the «adiponectin paradox». *J BoneMiner Res* 2013; 28:S241
174. Greko EA, Lenzi A, Magliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6:273-286.
175. Greco E, Francomano D, Fornari R, Marocco C, Lubrano C, Papa V, et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 2013; 4:31-39.
176. Sogaard A, Holvik K, Omsland T, Tell G, Dahl C, Schei B, et al. Abdominal obesity increases the risk of hip fracture. A population-based study of 43,000 women and men aged 60-79 years followed for 8 years. Cohort of Norway. *J Intern Med* 2015; 277:306-317.
177. Compston J, Flahive J, Hosmer D, Watts N, Siris E, Silverman S, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014; 29:487-493.
178. Goto H, Hozumi A, Osaki M, Fukushima T, Sakamoto K, Yonekura A, et al. Primary human bone marrow adipocytes support TNF α -induced osteoclast differentiation and function through RANKL expression. *Cytokine* 2011; 56:662-668.
179. Wannenes F, Papa V, Greco E, Fornari R, Marocco C, Baldari C, et al. Abdominal fat and sarcopenia in women significantly alter osteoblasts homeostasis in vitro by a WNT/ β -catenin dependent mechanism. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:278316.

180. Lucas S, Clabaut A, Ghali O, Haren N, Hardouin P, Broux O. Implication of fatty acids in the inhibitory effect of human adipocytes on osteoblastic differentiation. *Bone* 2013; 55:429-430.
181. Wang SC. Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:337-345.
182. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez J, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004; 12:962-971.
183. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross P, Teitelbaum S. IL-1 mediates TNF-induce osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115:282-290.
184. Pecht T, Gutman-Tirosh A, Bashan N, Rudich A. Peripheral blood leucocyte subclasses as potential biomarkers of adipose tissue inflammation and obesity subphenotypes in humans. *Obesity Rev* 2014; 15:322-337.
185. Dam V, Sikder T, Santosa S. From neutrophils to macrophages:differences in regional adipose tissue depots. *Obes Rev* 2016; 17:1-7.
186. Laharrague P, Truel N, Fontanilles AM, Corberand JX, Penicaud L, Casteilla L. Regulation by cytokines of leptin expression in human bone marrow adipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32:381-385.
187. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RMJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- alpha. *J Immunol* 2004; 172:1809-1814.
188. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131:788-796.
189. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obes Rev* 2013; 14:771-779.
190. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2012; 122:3529-3540.
191. Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner J, McClain D. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006; 49:2546-2551.

192. Ku BJ, Kim SY, Lee TY, Park KS. Serum ferritin is inversely correlated with serum adiponectin level: population-based cross-sectional study. *Dis Markers* 2009; 27:303-310.
193. Sonnweber T, Ress C, Nairz M, Theurl I, Schroll A, Murphy AT, et al. High-fat diet causes iron deficiency via hepcidin-independent reduction of duodenal iron absorption. *J Nutr Biochem* 2012; 23:1600-1608.
194. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men-the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:639-645.
195. Sharifi F, Nasab NM, Zadeh HJ. Elevated serum ferritin concentrations in prediabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:15-18.
196. Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009; 23:194-198.
197. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007; 50:949-956.
198. Juhn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2422-2428.
199. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson JR, Kottgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382:158-169.
200. US Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2012.
201. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2364-2373.
202. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:21-28.
203. Oterdoom LH, De Vries APJ, Gansevoort RT, De Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1587-1592.

204. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:F685-F696.
205. De Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:417-426.
206. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:2398-2411.
207. Kambham N, Markowitz G, Valeri A, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509.
208. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:629-634.
209. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:713-721.
210. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27:136-142.
211. Tiwari S, Singh RS, Li L, Tsukerman S, Godbole M, Pandey G, et al. Deletion of the insulin receptor in the proximal tubule promotes hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1209-1214.
212. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277-359.
213. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2013; 123:215-223.
214. Bartness TJ, Vaughan CH, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:S36-S42.
215. Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vazquez MJ, et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 2012; 149:871-885.
216. Hawley JA. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:383-393.

217. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:607-615.
218. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481:463-468.
219. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2013; 63:514-525.
220. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157:1279-1291.
221. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305:567-572.
222. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem* 2011; 286:12983-12990.
223. Rosell M, Hondares E, Iwamoto S, Gonzalez FJ, Wabitsch M, Staels B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors- α and - γ , and cAMP-mediated pathways, control retinol-binding protein-4 gene expression in brown adipose tissue. *Endocrinology* 2012; 153:1162-1173.
224. Tanaka T, Urade Y, Kimura H, Eguchi N, Nishikawa A, Hayaishi O. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (beta-trace) is a newly recognized type of retinoid transporter. *J Biol Chem* 1987; 272:15789-15795.
225. De Jesus LA, Carvalho SD, Ribeiro MO, Schneider M, Kim SW, Harney JW, et al. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest* 2001; 108:1379-1385.
226. Silva JE, Larsen PR. Potential of brown adipose tissue type II thyroxine 5'-deiodinase as a local and systemic source of triiodothyronine in rats. *J Clin Invest* 1985; 76:2296-2305.

227. Esterson YB, Zhang K, Koppaka S, Kehlenbrink S, Kishore P, Raghavan P, et al. Insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of thiazolidinediones are heightened in obese patients. *J Investig Med* 2013; 61:1152-1160.
228. Digby JE, Mantague CT, Sewter CP, Sanders L, Wilkison WO, et al. Thiazolidinedione exposure increases the expression of uncoupling protein 1 in cultured human preadipocytes. *Diabetes* 1998; 47:138-141.
229. Roman S, Agil A, Peran M, Alvaro-Galue E, Ruiz-Ojeda FJ, Fernandez-Vazquez G, et al. Brown adipose tissue and novel therapeutic approaches to treat metabolic disorders. *Transl Res* 2015; 165:464-479.
230. Fried SK, Kral JG. Adipose tissue of morbidly obese patients: clinical implications of distribution, morphology, and metabolism. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16:207-213.
231. Brochu G, Marceau S, Marceau P, Hould FS, Tchernof A. Regional differences in adipose tissue metabolism in obese men. *Metabolism*. 2007; 56:533-540.
232. Yost TJ, Jensen DR, Haugen BR, Eckel RH. Effect of dietary macronutrient composition on tissue-specific lipoprotein lipase activity and insulin action in normal-weight subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:296-302.
233. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841:919-933.
234. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011; 60:47-55.
235. Panarotto D, Remillard P, Bouffard L, Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:84-92.
236. Stinkens R, Goosens GH, Jockens E, Blak EE. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. *Obes Rev* 2015; 16:715-757.
237. Bush NC, Triay JM, Gathaiya NW, Hames KC, Jensen MD. Contribution of very low-density lipoprotein triglyceride fatty acids to postabsorptive free fatty acid flux in obese humans. *Metabolism* 2014; 63:137-40.

238. Puga GM, Meyer C, Mandarino LJ, Katsanos CS. Postprandial spillover of dietary lipid into plasma is increased with moderate amounts of ingested fat and is inversely related to adiposity in healthy older men. *J Nutr* 2012; 142:1806-1811.
239. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes* 2011; 60:2441-2449.
240. Stremmel W, Pohl L, Ring A, Herrmann T. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids* 2001; 36:981-989.
241. Khor VK, Shen WJ, Kraemer FB. Lipid droplet metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:632-637.
242. Wilfling F, Haas JT, Walther TC, Farese RVJ. Lipid droplet biogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 29:39-45.
243. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009; 48:275-297.
244. Sengenes C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *Faseb J* 2000; 14:1345-1351.
245. Birkenfeld AL, Boschmann M, Moro C Adams F, Heusser K, Franke G, et al. Lipid mobilization with physiological atrial natriuretic peptide concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3622-3628.
246. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, et al. FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab* 2012; 15:279-291.
247. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Kul GB, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2292-2299.
248. Bickerton AS, Roberts R, Fielding BA, Tornqvist H, Blaak EE, Wagenmakers AJ, et al. Adipose tissue fatty acid metabolism in insulin-resistant men. *Diabetologia* 2008; 51:1466-1474.
249. Langin D, Dicker A, Tavernier G, Hoffstedt J, Mairal A, Ryden M, et al. Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes* 2005; 54:3190-3197.

250. Ryden M, Jocken J, van Harmelen V, Dicker A, Hoffstedt J, Wiren M, et al. Comparative studies of the role of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase in human fat cell lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:E1847-E1855.
251. Meek SE, Nair KS, Jensen MD. Insulin regulation of regional free fatty acid metabolism. *Diabetes* 1999; 48:10-14.
252. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458:1131-1135.
253. Lizaso A, Tan KT, Lee YH. β -adrenergic receptor-stimulated lipolysis requires the RAB7-mediated autolysosomal lipid degradation. *Autophagy* 2013; 9:1228-1243.
254. Kosacka J, Kern M, Kloting N, Paeschke S, Rudich A, Haim Y, et al. Autophagy in adipose tissue of patients with obesity and type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 409:21-32.
255. Dalmas E, Clement K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol* 2011; 32:307-314.
256. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, Kamei N, Lee J, Shoelson SE, et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature* 2012; 486:549-553.
257. Lynch L. Adipose invariant natural killer T cells. *Immunology* 2014; 142:337-346.
258. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Eshima K, et al. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS One* 2012; 7:e30568.
259. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science* 2013; 339:172-177.
260. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* 2010; 31:384-390.
261. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006; 281:26602-26014.
262. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol* 2014; 222:113-127.

263. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res* 2008; 49:1894-1903.
264. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med* 2013; 210:535-549.
265. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:9-22.
266. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* 2011; 332:243-247.
267. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumié A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384:482-485.
268. Cousin S, Andre M, Casteilla L, Penicaud L. Altered macrophage-like functions of preadipocytes in inflammation and genetic obesity. *J Cell Physiol* 2001; 186:380-386.
269. Huh JY, Kim JI, Park YJ, Hwang IJ, Lee YS, Sohn JH, et al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells. *Mol Cell Biol* 2013; 33:328-339.
270. Brillard E, Pallandre JR, Chalmers D, Ryffel B, Radlovic A, Seilles E, et al. Natural killer cells prevent CD28-mediated Foxp3 transcription in CD4+CD25- T lymphocytes. *Exp Hematol* 2007; 35:416-425.
271. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842:446-462.
272. Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, Lin J, Zou J, Liu JZ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab* 2013; 17:411-422.
273. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med* 2011; 17:610-617.

274. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures , are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res* 2008; 49:1562-1568.
275. O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, Madala A, Winters BR, Maizlin II, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33:978-990.
276. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *J Clin Invest* 2007; 117:89-93
277. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev* 2012; 13:30-39.
278. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leucocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol* 2006; 76:516-520.
279. Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Warnberg J, Salaverria I, et al. White blood cells counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *PLoS One* 2013; 8:e58354.
280. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:455-461.
281. Kaur H, Adams-Huet B, Smith G, Jialal I. Increased neutrophil count in nascent metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11:128-131.
282. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White blood cell count and the risk of coronary artery disease in young adults. *PLoS One* 2012; 7:e47183.
283. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* 2013; 36:276-282.
284. Dixon JB, O'Brien PE. Obesity and white cell count: changes with sustained weight loss. *Obes Surg* 2006; 16:251-257.
285. Trellakis S, Rydlewskaya A, Fischer C, Canbay A, Tagay S, Scherag A, et al. Low adiponectin, high levels of apoptosis and increased peripheral blood neutrophil activity in healthy obese subjects. *Obes Facts* 2012; 5:305-318.

286. Kullo IJ, Hensrud DD, Allison TG. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 to <30, > or =30). *Am J Cardiol* 2002; 89:1441-1443.
287. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, Van Den Ham HJ, De Boer FK, Kesmir C, Mombers IM, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14+ monocytes. *Diabetologia* 2012; 55:2800-2810.
288. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, Mori H, Mito K, Okubo M, et al. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27:491-496.
289. Murphy AJ, Tall AR. Proliferating macrophages populate established atherosclerotic lesions. *Circulation Res* 2014; 114:236-238.
290. Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, Hu Y, Yu S, Miller RG, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metabolism* 2013; 17:695-708.
291. Rogacev KS, Ulrich C, Blomer L, Hornof F, Oster K, Ziegelin M, et al. Monocyte heterogeneity in obesity and subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J* 2010; 31:369-376.
292. Viardot A, Heilbronn LK, Samocha-Bonet D, Mackay F, Campbell LV, Samaras K. Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:447-454.
293. Satoh N, Shimatsu A, Himeno A, Sasaki Y, Yamakage H, Yamada K, et al. Unbalanced M1/M2 phenotype of peripheral blood monocytes in obese diabetic patients: effect of pioglitazone. *Diabetes Care* 2010; 33:e7.
294. Hulsmans M, Sinnaeve P, Van Der Schueren B, Mathieu C, Janssens S, Holvoet P. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients in the associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1213-1218.
295. Johannsen NM, Priest EL, Dixit VD, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Association of white blood cell subfraction concentration with fitness and fatness. *Br J Sports Med* 2010; 44:588-593.
296. Kim JA, Choi YS, Hong JI, Kim SH, Jung HH, Kim SM. Association of metabolic syndrome with white blood cell subtype and red blood cells. *Endocr J* 2006; 53:133-139.

297. Cottam DR, Schaefer PA, Shaftan GW, Velcu L, Angus LD. Effect of surgically-induced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. *Obes Surg* 2002; 12:335-342.
298. Laurson KR, McCann DA, Senchina DS. Age, sex, and ethnicity may modify the influence of obesity on inflammation. *J Investig Med* 2011; 59:27-31.
299. Huang ZS, Chien KL, Yang CY, Tsai KS, Wang CH. Peripheral differential leukocyte counts in humans vary with hyperlipidemia, smoking, and body mass index. *Lipids* 2001; 36:237-245.
300. Ilavská S, Horváthová M, Szabová M, Nemessanyi T, Jahnová E, Tulinská J, et al. Association between the human immune response and body mass index. *Hum Immunol* 2012; 73:480-485.
301. Womack J, Tien PC, Feldman J, Shin JH, Fennie K, Anastos K, et al. Obesity and immune cell counts in women. *Metabolism* 2007; 56:998-1004.
302. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59:305-331.
303. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptors: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84:491-495.
304. Scott MM, Williams KW, Rossi J, Lee CE, Elmquist JK. Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:2413-2421.
305. Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002; 297: 240-243.
306. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-343.
307. Lord GM. Leptin as a proinflammatory cytokine. *Contrib Nephrol* 2006; 151:151-164.
308. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100.

309. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
310. Dobaczewski M, Frangogiannis NG. The cellular specificity of leptin-mediated actions in the infarcted heart. *Cardiovasc Res* 2011; 89:9-11.
311. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, Mathias RA, Neptune ER, Tankersley C, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34:103-110.
312. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic diseases. *J Endocrinol* 2014; 220: 47-59.
313. Majewska KA, Majewski D, Skowronska B, Fichna P. Serum resistin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus-negative relation to body fat mass. *Endokrynol Pol* 2014; 65:342-347.
314. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, Tanaka N, Kato R, Taniguchi H, et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb* 2011; 24; 18:108-114.
315. Shyu KG, Lien LM, Wang BW, Kuan P, Chang H. Resistin contributes to neointimal formation via oxidative stress after vascular injury. *Clin Sci* 2011; 120:121-129.
316. Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, Lien CC, Chang CF, Deng MC, et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *J Cell Physiol* 2011; 226:2181-2188.
317. Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, El Shafie MK. Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2011; 87:463-467.
318. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430.
319. Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, Chuang LM. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism* 2010; 59:93-99.
320. Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res* 2009; 81:370-380.

321. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354:2552-2563.
322. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor- α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:854-858.
323. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, et al. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:35361-35371.
324. Wang S, Soni KG, Semache M, Casavant S, Fortier M, Pan L, et al. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Mol Genet Metab* 2008; 95:117-126.
325. Feingold KR, Grunfeld C. Tumor necrosis factor- α stimulates hepatic lipogenesis in the rat *in vivo*. *J Clin Invest* 1987; 80:184-190.
326. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RBS, Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3165-3172.
327. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-949.
328. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9:414-417.
329. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2084-2089.
330. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52:812-817.
331. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *Faseb J* 2002; 16:1335-1347.
332. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy-review of a new approach. *Pharmacol Rev* 2003; 55:241-269.

333. Mingomataj EC , Bakiri AH. Regulator versus effector paradigm: interleukin-10 as indicator of the switching response. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50:97-113.
334. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1055-1058.
335. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG, et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002; 51:1088-1092.
336. Moraitis AG, Freeman LA, Shamburek RD, Wesley R, Wilson W, Grant CM, et al. Elevated interleukin-10: a new cause of dyslipidemia leading to severe HDL deficiency. *J Clin Lipidol* 2015; 9:81-90.
337. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J* 2007; 71:1234-1238.
338. Achari AE, Jain SK. L-cysteine supplementation increases adiponectin synthesis and secretion, and GLUT4 and glucose utilization by upregulating disulfide bond A-like protein expression mediated by MCP-1 inhibition in 3T3-L1 adipocytes exposed to high glucose. *Mol Cell Biochem* 2016; 414:105-113.
339. Mertens I, van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obese Rev* 2002; 3:85-101.
340. Xia Z, Stanhope KL, Digitale E, Simion OM, Chen L, Havel P, et al. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in increased energy expenditure in mice. *J Biol Chem* 2004; 279:4051-4057.
341. Kalan D, Cain SA, Maslowska M, Sniderman AD, Cianflone K, Monk PN. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binds the C3a des-Arg77/acylation-stimulating protein. *J Biol Chem* 2003; 278:11123-11129.
342. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50:1126-1133.

343. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes Rev* 2013; 14:939-949.
344. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278:2461-2468.
345. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107:671-674.
346. Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:2476-2481.
347. Kisseebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14478-14483.
348. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin LJ, Jacob HJ, Black AE, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4321-4325.
349. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697-10703.
350. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8:7-46.
351. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
352. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-469.
353. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes* 2002; 51:2734-2741.

354. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doeber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2003; 279:12152-12162.
355. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolin E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1391-1396.
356. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-141.
357. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E82-E89.
358. Gavril A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2838-2843.
359. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-1935.
360. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219:9-15.
361. Lihn AS, Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, Chetty R, Harte AL, et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. *Horm Metab Res* 2002; 34:650-654.
362. Yang WS, Chen MH, Lee WJ, Lee KC, Chao CL, Huang KC, et al. Adiponectin mRNA levels in the abdominal adipose depots of nondiabetic women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:896-900.

363. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5662-5667.
364. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52:1274-1278.
365. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1594-1602.
366. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E861-E865.
367. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:421-424.
368. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2005-2010.
369. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947-953.
370. Hug C, Lodish HF. The role of the adipocyte hormone adiponectin in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:129-134.
371. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:103.
372. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312:1118-1122.

373. Chinetti G, Zawadski C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:151-158.
374. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108:1875-1881.
375. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:264-280.
376. Bluher M, Bullen JWJ, Lee JH, Kralish S, Fasshauer M, Kloring N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2310-2316.
377. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum adiponectin is associated with high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. *Metabolism* 2004; 53:589-593.
378. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2450-2457.
379. Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, Oku H, Sandoval JC, Inagaki M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375:390-394.
380. Kitajima K, Miura S, Yamauchi T, Uehara Y, Kiya Y, Rye KA, et al. Possibility of increasing cholesterol efflux by adiponectin and its receptors through the ATP binding cassette transporter A1 in HEK293T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411:305-311.
381. Schneider JG, Von Eynatten M, Schiekofer S, Nawroth PP, Dugi KA. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care* 2005; 28:2181-2186.
382. Dullaart RP, De Vries R, Dallinga-Thie GM, van Tol A, Sluiter WJ. Plasma cholesteryl ester transfer protein mass and phospholipids transfer protein activity are associated with leptin in type 2 diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771:113-118.

383. Baratta R, Amato S, Degano C, Farina MG, Patane G, Vigneri R, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2665-2671.
384. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004; 27:629-630.
385. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-328.
386. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:534-539.
387. Von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27:2925-2929.
388. Vanhala M, Kumpula LS, Soininen P, Kangas AJ, Ala-Korpela M, Kautiainen H, et al. High serum adiponectin is associated with favorable lipoprotein subclass profile in 6.4-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:549-552.
389. Kangas-Kontio T, Huotari A, Ruotsalainen H, Herzig KH, Tamminen M, Ala-Korpela M, et al. Genetic and environmental determinants of total and high-molecular weight adiponectin in families with low HDL-cholesterol and early onset coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2010; 210:479-485.
390. Magge SN, Stettler N, Koren D, Levitt Katz LE, Gallagher PR, Mohler ER, et al. Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1549-1554.
391. Lucero D, Zago V, Lopez GH, Cacciagiu L, Lopez GI, Wikinski R, et al. Predominance of large VLDL particles in metabolic syndrome, detected by size exclusion liquid chromatography. *Clin Biochem* 2012; 45:293-297.
392. Ng TW, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes* 2005; 54:795-802.

393. Chan DC, Barrett PH, Ooi EM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:989-997.
394. Lapointe A, Tchernof A, Lamarche B, Piche ME, Weisnagel J, Bergeron J, et al. Plasma adiponectin concentration is strongly associated with VLDL-TG catabolism in postmenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:254-260.
395. Shin MJ, Kim OY. Plasma adiponectin is associated with less atherogenic lipoprotein phenotype. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:770-775.
396. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:679-683.
397. Polakof S, Panserat S, Craig PM, Martyres DJ, Plagnes-Juan E, Savari S, et al. The metabolic consequences of hepatic AMP-kinase phosphorylation in rainbow trout. *PLoS One* 2011; 6:e20228.
398. You M, Rogers CQ. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234:850-859.
399. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302:179-188.
400. Lihn AS, Ostergard T, Nyholm B, Pedersen SB, Richelsen B, Schmitz O. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284:E443-E448.
401. Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* 2004; 145:484-486.
402. Fiaschi T, Buricchi F, Cozzi G, Matthias S, Parri M, Raugei G, et al. Redox-dependent and ligand-independent trans-activation of insulin receptor by globular adiponectin. *Hepatology* 2007; 46:130-139.
403. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol* 2016; 8:101-109.
404. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361:226-228.

405. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52:1779-1785.
406. Matsubara M, Katayose S, Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 343-350.
407. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matzusawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 288:1102-1107.
408. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51:2968-2974.
409. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyrylcycloAMP and tumour necrosis factor-alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Horm Metab Res* 2000; 32:548-554.
410. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *Febs Lett* 2001; 507:142-146.
411. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003; 52:667-674.
412. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doepper T, Wang WJ, Zhang BB, et al. Induction of adipocyte complementrelated protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143:998-1007.
413. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh, K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:561-566.
414. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Kamio N, Fukumoto S, Nonaka K, et al. Adiponectin inhibits induction of TNFalpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. *Febs Lett* 2008; 582:451-456.

415. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316:924-929.
416. Park PH, Huang H, McMullen MR, Mandal P, Sun L, Nagy LE. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 2008; 283: 26850-26858.
417. Pang TT, Narendran P. The distribution of adiponectin receptors on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150:143-145.
418. Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, Kagishita M, Nonaka K, Saito T, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *Febs Lett* 2005; 579:6821-6826.
419. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288:R1220-1225.
420. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335:1254-1263.
421. Saijo S, Nagata K, Nakano Y, Tobe T, Kobayashi Y. Inhibition by adiponectin of IL-8 production by human macrophages upon coculturing with late apoptotic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:1180-1183.
422. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117:375-386.
423. Tang CH, Chiu TW, Tan RS, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF- κ B pathway. *J Immunol* 2007; 179:5483-5492.
424. Fayad R, Pini M, Sennello JA, Cabay RJ, Chan L, Xu A, et al. Adiponectin deficiency protects mice from chemically induced colonic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132:601-614.

425. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte derived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-1063.
426. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723-1732.
427. Jung YM, Kim HS, Hong HJ, Youn BS, Kim TS. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC γ /JNK/NF- κ B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J Immunol* 2012; 188:2592-2601.
428. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol* 2012; 155:188-193.
429. Smith CC, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2011; 129:206-219.
430. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007; 74:11-18.
431. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, Lam KS, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114:361-374.
432. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109:2046-2049.
433. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:224-230.
434. Mahadev K, Wu X, Donnelly S, Ouedraogo R, Eckhart AD, Goldstein BJ. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2008; 78:376-384.
435. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315:264-271.

436. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003; 278:45021-45026.
437. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; 115:1408-1416.
438. Ohashi K, Ouchi N, Sato K, Higuchi A, Ishikawa TO, Herschman HR, et al. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism, *Mol Cell Biol* 2009; 29:3487-3499.
439. Eren P, Camus S, Matrone G, Ebrahimian TG, Francois D, Tedgui A, et al. Adiponectinemia controls pro-angiogenic cell therapy. *Stem Cells* 2009; 27:2712-2721.
440. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94:e27-e31.
441. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 2009; 119:1661-1670.
442. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24:263-269.
443. Youn JC, Kim C, Park S, Lee SH, Kang SM, Choi D. Adiponectin and progression of arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2013; 163:316-319.
444. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008; 51:8-14.
445. Chow WS, Cheung BMY, Tso AWK, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al . Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension-a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49:1455-1461.
446. Imatoh T, Miyazaki M, Momose Y, Tanihara S, Une H. Adiponectin levels associated with the development of hypertension: a prospective study. *Hypertens Res* 2008; 31:229-233.
447. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:195-200.

448. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G, et al. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2758-2762.
449. Kocaman SA, Durakoglugil ME, Cetin M, Erdogan T, Ergul E, Canga A. The independent relationship of epicardial adipose tissue with carotid intima-media thickness and endothelial functions: the association of pulse wave velocity with the active facilitated arterial conduction concept. *Blood Press Monit* 2013; 18:85-93.
450. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner HH, Rothenbacher D. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight APN are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008; 29:1307-1315.
451. Kojima S, Kojima S, Maruyoshi H, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, et al. Hypercholesterolemia and hypoadiponectinemia are associated with necrotic core-rich coronary plaque. *Int J Cardiol* 2011; 147:371-376.
452. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Zieman SJ, Mukamal KJ, et al. Total and highmolecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:255-263.
453. Sattar N, Watt P, Cherry L, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1846-1849.
454. Baessler A, Schlossbauer S, Stark K, Strack C, Riegger G, Schunkert H, et al. Adiponectin multimeric forms but not total adiponectin levels are associated with myocardial infarction in non-diabetic men. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18:616-627.
455. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114:623-629.
456. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CSPM, Van Der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FLJ. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013; 14:555-567.

457. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the heart and soul study. *Atherosclerosis* 2012; 220:587-592.
458. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie* 2012; 94:2143-2149.
459. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *Febs Lett* 2005; 579:5163-5169.
460. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, et al. APN mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301:H984-H993.
461. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10:1384-1389.
462. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Otsuka R, Wada K, et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007; 49:1448-1454.
463. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112:1756-1762.
464. Cavusoglu E, Chopra V, Battala V, Ruwende C, Yanamadala S, Eng C, et al. Baseline plasma adiponectin levels as a predictor of left ventricular systolic dysfunction in patients referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 101:1073-1078.
465. Fujita K, Maeda N, Sonoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:863-870.
466. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Fechner H, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29:1168-1180.
467. Yin WH, Wei J, Huang WP, Chen JW, Young MS, Lin SJ. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure. *Circ J* 2012; 76:2139-2147.

468. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10:524-529.
469. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014; 505:327-334.
470. Pei L, Tontonoz P. Fat's loss is bone's gain. *J Clin Invest* 2004; 113:805-806.
471. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002; 109:1405-1415.
472. Lee HW, Kim SJ, Lee EJ, Choi JY, Kim JB. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cell* 2009; 27:2254-2262.
473. Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest* 2002; 109:1303-1310.
474. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1317-1328.
475. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:35-43.
476. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:429-434.
477. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: Effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23:17-29.
478. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3240-3250.
479. DiPersio JF. Diabetic stem-cell "mobilopathy". *N Engl J Med* 2011; 365:2536-2538.
480. Ferraro F, Lympéri S, Mendez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 2011; 3:104-110.

481. Deng J, Zou ZM, Zhou TL, Su YP, Ai GP, Wang JP, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells can be mobilized into peripheral blood by G-CSF in vivo and integrate into traumatically injured cerebral tissue. *Neurol Sci* 2011; 32:641-651.
482. Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010; 466:829-834.
483. Fadini GP, Albiero M, Vigili De Kreutzenberg S, Boscaro E, Cappellari R, et al. Diabetes impairs stem cell and proangiogenic cell mobilization in humans. *Diabetes Care* 2013; 36:943-949.
484. Kitaori T, Ito H, Schwarz EM, Tsutsumi R, Yoshitomi H, Oishi S, et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model. *Arthritis Rheum* 2009; 60:813-823.
485. Gavin KA, Gutman JA, Kohrt WM, Wei Q, Shea KL, Miller HL, et al. De novo generation of adipocytes from circulating progenitor cells in mouse and human adipose tissue. *Faseb J* 2016; 30:1096-1108.
486. Tepper OM, Carr J, Allen RJ, Chang CC, Lin CD, Tanaka R, et al. Decreased circulating progenitor cell number and failed mechanisms of stromal cell derived factor-1 mediated bone marrow mobilization impair diabetic tissue repair. *Diabetes* 2010; 59:1974-1983.
487. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006; 25:977-988.
488. Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell* 2006; 124:407-421.
489. Shibata R, Skurk C, Ouchi N, Galasso G, Kondo K, Ohashi T, et al. Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *Febs Lett* 2008; 582:1607-1612.

490. Chang J, Li Y, Huang Y, Lam KS, Hoo RL, Wong WT, et al. Adiponectin prevents diabetic premature senescence of endothelial progenitor cells and promotes endothelial repair by suppressing the p38 MAP kinase/p16INK4A signaling pathway. *Diabetes* 2010; 59:2949-2959.
491. World Health Organization (WHO). Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/ NCD/NCS/99.2. Geneva: WHO, 1999.
492. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37:S81-S90.
493. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42:359-362.
494. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. Textbook of Diabetes, fourth ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2010.
495. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:137-149.
496. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:206-217.
497. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980; 284:26-32.
498. De VA, Heimberg H, Quartier E, Huypens P, Bouwens L, Pipeleers D, et al. Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression. *J Clin Invest* 1995; 96:2489-2495.
499. Van SE. Short-term regulation of glucokinase. *Diabetologia* 1994; 37:S43-S47.
500. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease. *Diabetologia* 2000; 43:393-410.
501. Popovic DS, Stokic E, Popovic SL. GLP-1 receptor agonists and type 1 diabetes-where do we stand? *Curr Pharm Des* 2015; 21:5292-5298.
502. Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines. *Mamm Genome* 2014; 25:442-454.

503. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:71.
504. Tishinsky JM, Robinson LE, Dyck DJ. Insulin-sensitizing properties of adiponectin. *Biochimie* 2012; 94:2131-2136.
505. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44:1249-1258.
506. Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Pedersen SH, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:276-283.
507. Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 2014; 37:3003-3008.
508. Ryan AS, Macko RF, Peters MN, Ivey FM, Prior SJ, Joseph LJ, et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin sensitivity in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18:214-220.
509. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2004; 53:2472-2478.
510. Lindstrom T, Frystyk J, Hedman CA, Flyvbjerg A, Arnqvist HJ. Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:776-782.
511. Pereira RI, Snell-Bergeon JK, Erikson C, Schauer IE, Bergman BC, Rewers M, et al. Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E642-E647.
512. Obata Y, Yamada Y, Kyo M, Takahi M, Saisho K, Tamba S, et al. Serum adiponectin levels predict the risk of coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013; 4:475-482.

513. Tuttolomondo A, La Placa S, Di Raimondo D, Bellia C, Caruso A, Lo Sasso B, et al. Adiponectin, resistin and IL-6 plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlations with clinical variables and cardiovascular co-morbidity. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:50.
514. Lin J, Hu FB, Curhan G. Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:239-244.
515. Ortega Moreno L, Lamacchia O, Copetti M, Salvemini L, De Bonis C, De Cosmo S, et al. Serum adiponectin and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2015; 10:e0140631.
516. Singer JR, Palmas W, Teresi J, Weinstock R, Shea S, Luchsinger JA. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1858-1863.
517. Lai H, Lin N, Xing Z, Weng H, Zhang H. Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2015; 6:416-429.
518. Kim SY, Lee SJ, Park HK, Yun JE, Lee M, Sung J, et al. Adiponectin is associated with impaired fasting glucose in the non-diabetic population. *Epidemiol Health* 2011; 33:e2011007.
519. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Sakamoto T, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men. *Circ J* 2007; 71:1703-1709.
520. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
521. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
522. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: what is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6:12.
523. Li X, Fang P, Li Y, Kuo YM, Andrews AJ, Nanayakkara G, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediate lysophosphatidylcholine-induced endothelial cell activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; pii:ATVBAHA.115.306964.

524. Sparrow CP, Olszewski J. Cellular oxidation of low density lipoprotein is caused by thiol production in media containing transition metal ions. *J Lipid Res* 1993; 34:1219-1228.
525. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague AE, Kelley JL, Cayatte AJ, Mowery J. Atherosclerosis. Potential targets for stabilization and regression. *Circulation* 1992; 86:III117-123.
526. Miller JD. Cardiovascular calcification: orbicular origins. *Nat Mater* 2013; 12:476-478.
527. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
528. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1282-1292.
529. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:276-289.
530. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35:2950-2959.
531. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365:1877-1889.
532. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:30-41.
533. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet* 2008; 371:1612-1623.
534. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18:452-456.
535. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352:1791-1798.
536. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5:53-63.
537. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117-171.
538. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 19:1329-1340.
539. Hudgel DW. Sleep apnea severity classification-revisited. *Sleep* 2016; pii:sp-00075-16.

540. Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6:633-650.
541. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LW. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979; 300:513-517.
542. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:136-143.
543. Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2006; 64:12-19.
544. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK, et al. Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e52708.
545. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008; 26:77-82.
546. Hommet C, Mondon K, Constans T, Beaufils E, Desmidt T, Camus V, et al. Review of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease: relation between white matter hyperintensities and microbleeds. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32:367-378.
547. Vogt M, Motz W, Schwartzkopff B, Strauer BE. Coronary microangiopathy and cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1990; 11:B133-B138.
548. Felmeden DC, Lip GY. Endothelial function and its assessment. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:1319-1336.
549. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008; 40:180-196.
550. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23: 222-231.
551. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* 2000; 26:S64-S66.
552. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis-the obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58:537-547.
553. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:369-381.

554. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1345-1354.
555. Alpert MA, Omram J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:391-400.
556. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120:863-870.
557. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1:93-102.
558. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115:1428-1434.
559. Vest AR, Wu Y, Hachamovitch R, Young JB, Cho LS. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. *JACC Heart Fail* 2015; 3:917-926.
560. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O`Keefe J, Dinicolantonio JJ, et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58:117-125.
561. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, et al. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med*. 2010; 123:646-651.
562. Kumakura H, Kanai H, Aizaki M, Mitsui K, Araki Y, Kasama S, et al. The influence of the obesity paradox and chronic kidney disease on long-term survival in a Japanese cohort with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2010; 52:110-117.
563. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. *Circulation* 2006; 113:898-918.
564. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162:2557-2562.

565. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015; 10:99-104.
566. Trollo PJJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104.
567. Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum JMJ, Schweitzer MA, DeMaria EJ. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg* 2001; 234:41-46.
568. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182-1189.
569. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol* 1995; 75:956-959.
570. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* 2013; 417:80-84.
571. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibasaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68:975-981.
572. Cesari M, Pessina AC, Zanchetta M, De Toni R, Avogaro A, Pedon L, et al. Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *J Intern Med* 2006; 260:474-483.
573. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms. *Circulation* 2008; 117:216-223.
574. Arregui M, Buijsse B, Fritzsche A, Giuseppe RD, Schulze MB, Westphal S, et al. Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45:10-17.
575. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, Ito A, Minematsu K. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *J Neurol Sci* 2011; 304:102-106.
576. Ho DY, Cook NR, Britton KA, Kim E, Creager MA, Ridker PM, et al. High-molecular-weight and total adiponectin levels and incident symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective investigation. *Circulation* 2011; 124:2303-2311.

577. Iwashima Y, Horio T, Suzuki Y, Kihara S, Rakugi H, Kangawa K, et al. Adiponectin and inflammatory markers in peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis* 2006; 188:384-390.
578. Gherman CD, Mironiu AI. Evaluation of serum adipokines in peripheral arterial occlusive disease. *Mediators of Inflammation* 2012; AID:257808.
579. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:700-705.
580. Zhang XL, Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Serum adiponectin level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117:1603-1606.
581. Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: role of obesity. *Ann Thorac Med* 2010; 5:161-165.
582. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46:413-419.
583. Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS pathway. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:165-171.
584. Del Turco S, Navarra T, Gastaldelli A, Basta G. Protective role of adiponectin on endothelial dysfunction induced by AGEs: a clinical and experimental approach. *Microvasc Res* 2011; 82:73-76.
585. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31:457-465.
586. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10:1104-110.
587. Jung DH, Kim JY, Kim JK, Koh SB, Park JK, Ahn SV. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:51-56.

588. Dreier R, Asferg C, Berg JO, Andersen UB, Flyvbjerg A, Frystyk J , et al. Similar adiponectin levels in obese normotensive and obese hypertensive men and no vasorelaxant effect of adiponectin on human arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118:128-135.
589. Iwen KA, Senyaman O, Schwartz A, Drenckhan M, Meier B, Hadaschik D, et al. Melanocortin crosstalk with adipose functions: ACTH directly induces insulin resistance, promotes a pro-inflammatory adipokine profile and stimulates UCP-1 in adipocytes. *J Endocrinol* 2008; 196:465-472.
590. Chen M, Wang Z, Zhan M, Liu R, Nie A, Wang J, et al. Adiponectin regulates ACTH secretion and the HPA axis in an AMPK-dependent manner in pituitary corticotroph cells. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 383:118-125.
591. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, Machann J, Schick F, Porubska K, et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem* 2006; 52:1934-1942.
592. Guler E, Guler GB, Kizilimark F, Batgerel U, Demir GG, Gunes HM, et al. Evaluation of adiponectin and lipoprotein(a) levels in cardiac syndrome X. *Herz* 2015; 40:291-297.
593. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-2853.
594. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Hemoglobin is associated with serum high molecular weight adiponectin in Japanese community-dwelling persons. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18:182-189.
595. Aso Y, Saganuma R, Wakabayashi S, Hara K, Nakano T, Suetsugu M, et al. Anemia is associated with an elevated serum level of high-molecular-weight adiponectin in patients with type 2 diabetes independently of renal dysfunction. *Translational Res* 2009; 154:175-182.

596. Yokota T, Meka CS, Kouro T, Medina KL, Igarashi H, Takahashi M, et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J Immunol* 2003; 171:5091-5099.
597. Flynn C, Bakris GL. Interaction between adiponectin and aldosterone. *Cardiorenal Med* 2011; 1:96-101.
598. Fallo F, Della Mea P, Sonino N, Bertello C, Ermani M, Vettor R, et al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2007; 20:855-861.
599. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, et al. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:256-263.
600. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:365-383.
601. Saarikoski LA, Huupponen RK, Viikari JS, Marniemi J, Juonala M, Kahonen M, et al. Adiponectin is related with carotid artery intima-media thickness and brachial flow-mediated dilatation in young adults--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2010; 42:603-611.
602. Persson J, Strawbridge RJ, McLeod O, Gertow K, Silveira A, Baldassarre D, et al. Sex-specific effects of adiponectin on carotid intima-media thickness and incident cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001853.
603. Iglseder B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: data from the SAPHIR Study. *Stroke* 2005; 36:2577-2582.
604. Rodríguez AJ, Nunes Vdos S, Mastronardi CA, Neeman T, Paz-Filho GJ, et al. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. *J Diabetes Complications* 2016; 30:357-367.

605. Kato K, Osawa H, Ochi M, Kusunoki Y, Ebisui O, Ohno K, et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:442-449.
606. Dossarps D, Petit JM, Guiu B, Cercueil JP, Duvillard L, Bron AM, et al. Body fat distribution and adipokine secretion are not associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2014; 51:42-45.
607. Kim HY, Bae EH, Ma SK, Chae DW, Choi KH, Kim YS, et al. Association of serum adiponectin level with albuminuria in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2015 Oct 7 [Epub].
608. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:113-118.
609. Kotani K, Hazama A, Hagimoto A, Saika K, Shigeta M, Katanoda K, et al. Adiponectin and smoking status: a systematic review. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:787-794.
610. Siersma A, Patel H, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Heine RJ, et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27:184-189.
611. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S.adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PLoS One* 2014; 9:e97865.
612. Liang J, Wang Y, Li H, Liu X, Qiu Q, Qi L. Combination of diabetes risk factors and hepatic steatosis in Chinese: The Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) Study. *PLoS One* 2014; 9:e90101.
613. Lin JW, Chang YC, Li HY, Chien YF, Wu MY, Tsai RY, et al. Cross-sectional validation of diabetes risk scores for predicting diabetes, metabolic syndrome, and chronic kidney disease in Taiwanese. *Diabetes Care* 2009; 32:2294-2296.
614. Cos FX, Barengo NC, Costa B, Mundet-Tudurí X, Lindstrom J, Tuomilehto JO, et al. Screening for people with abnormal glucose metabolism in the European DE-PLAN project. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109:149-156.

615. Phillips CM, Kearney PM, McCarthy VJ, Harrington JM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Comparison of diabetes risk score estimates and cardiometabolic risk profiles in a middle-aged Irish population. PLoS One 2013; 8:e78950.
616. Mitu O, Mitu F, Leon MM, Roca M Gherasim A, Graur M. Increased type 2 diabetes mellitus risk (assessed by Findrisc Score) is associated with subclinical atherosclerotic markers in asymptomatic adult population. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis 2016; 23:37-45.
617. Wang J, Zhang RY, Chen RP, Sun J, Yang R, Ke XY, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a high-risk Chinese population. BMC Public Health 2013; 13:633.
618. Makrilia K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligos P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. Diabetes Metab 2011; 37:144-151.
619. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res 2005; 2:67-72.
620. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. Rev Diabet Stud 2013; 10:283-292.
621. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and prediabetes among subjects free of diabetes. Diabetes Care 2011; 34:1114-1119.
622. Ariel D, Reaven G. Modulation of coronary heart disease risk by insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance or prediabetes. Acta Diabetol 2014; 51:1033-1039.
623. El-Eshmawy MM, Abd El-Hafez HA, El Shabrawy WO, Abdel Aal IA. Subclinical hypothyroidism is independently associated with microalbuminuria in a cohort of prediabetic egyptian adults. Diabetes Metab J 2013; 37:450-457.

624. Smedile G, Pata P, Mancuso TR, Morabito S, Forgione F. Serum prolactin in obese subjects with and without glucose intolerance. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1981; 57:518-521.
625. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, et al. Maternal serum prolactin and prediction of postpartum β -cell function and risk of prediabetes/diabetes. *Diabetes Care* 2016; pii:dc160043. [Epub].
626. Iglesias P, Arrieta F, Pinera M, Botella-Carretero JI, Balsa JA, Zamarron I, et al. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:184-188.
627. Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, Rewers MJ, Wagenknecht LE, Karter AJ, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1622-1630.
628. Cheung CL, Cheung TT, Lam KS, Cheung BM. High ferritin and low transferrin saturation are associated with pre-diabetes among a national representative sample of U.S. adults. *Clin Nutr* 2013; 32:1055-1060.
629. Simmons D. Increased red cell count in diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90:e50-e53.
630. Jiang H, Yan WH, Li CJ, Wang AP, Dou JT, Mu YM. Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11:5497-5509
631. Fritzsche A, Haring H, Stumvoll M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2004; 129:244-248.
632. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7:205-210.
633. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002; 45:42-48.

634. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:14.
635. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31:402-410.
636. Doenyas-Barak K, Beberashvili I, Vinker S. Serum potassium is an age-dependent risk factor for pre-diabetes and diabetes in the Israeli population. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11:103-109.
637. Meisinger C, Stockl D, Ruckert IM, Doring A, Thorand B, Heier M, et al. Serum potassium is associated with prediabetes and newly diagnosed diabetes in hypertensive adults from the general population: the KORA F4-study. *Diabetologia* 2013; 56:484-491.
638. Fang C, Wang X, Wu W, Gu X, Ye T, Deng H, et al. Association of serum magnesium level with odds of prediabetes and diabetes in a southern Chinese population: a prospective nested case-control Study. *Biol Trace Elem Res* 2015 [Epub].
639. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population. *PLoS One* 2013;8:e56750.
640. Gao F, Pan JM, Hou XH, Fang QC, Lu HJ, Tang JL, et al. Liver enzymes concentrations are closely related to prediabetes: findings of the Shanghai Diabetes Study II (SHDS II). *Biomed Environ Sci* 2012; 25:30-37.
641. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Hassig S, Rice J, et al. Elevated liver function enzymes are related to the development of prediabetes and type 2 diabetes in younger adults: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2011; 34:2603-2607.
642. Ruckert IM, Heier M, Rathmann W, Baumeister SE, Doring A, Meisinger C. Association between markers of fatty liver disease and impaired glucose regulation in men and women from the general population: the KORA-F4-study. *PLoS One* 2011; 6:e22932.

643. Nakajima K, Nemoto T, Muneyuki T, Kakei M, Fuchigami H, Munakata H. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: a community-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:34.
644. Iraj B, Feizi A, Abdar-Esfahani M, Heidari-Beni M, Zare M, Amini M, et al. Serum uric acid level and its association with cardiometabolic risk factors in prediabetic subjects. *J Res Med Sci* 2014; 19:262-267.
645. Karbek B, Cakal E, Cakir E, Bozkurt N, Unsal I, Sahin M, et al. Cardiovascular risk factors, carotid artery intima media thickness, and HSCRP levels in patients with impaired glucose metabolism. *Minerva Endocrinol* 2013; 38:297-304.
646. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, De Burgos-Lunar C, Laguna F, Estirado E, et al. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: a cross-sectional population study. *Atherosclerosis* 2015; 242:377-382.
647. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Hohn R, Elflein H, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications* 2014; 28:482-487.
648. Bahar A, Makhloogh A, Yousefi A, Kashi Z, Abediankenari S. Correlation between prediabetes conditions and microalbuminuria. *Nephrourol Mon* 2013; 5:741-744.
649. Kim CH, Kim KJ, Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, et al. Prediabetes is not independently associated with microalbuminuria in Korean general population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012 (KNHANES V-2,3). *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106:e18-e21.
650. Meijnikman AS, De Block CE, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, Van Gaal LF. Screening for type 2 diabetes mellitus in overweight and obese subjects made easy by the FINDRISC score. *J Diabetes Complications* 2016; pii:S1056-8727(16)30131-3.
651. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012; 35:873-878.
652. Den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, Van Den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:25.

653. Chiheb S, Cosson E, Banu I, Hamo-Tchatchouang E, Cussac-Pillegand C, Nguyen MT, et al. Are obese individuals with no feature of metabolic syndrome but increased waist circumference really healthy? A cross sectional study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; [Epub].
654. Balbach L, Wallaschofski H, Volzke H, Nauck M, Dorr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* 2013; 13:12.
655. Kim MK, Baek KH, Kang MI, Park SE, Rhee EJ, et al. Serum alkaline phosphatase, body composition, and risk of metabolic syndrome in middle-aged Korean. *Endocr J* 2013; 60:321-328.
656. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gammaglutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27:1427-1432.
657. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RBJ, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005; 54:3140-3147.
658. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:696-701.
659. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 62:301-305.
660. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:273-278.
661. Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? *Rev Assoc Med Bras* 2014; 60:84-92.
662. Lerchbaum E, Schwetz V, Nauck M, Volzke H, Wallaschofski H, Hannemann A. Lower bone turnover markers in metabolic syndrome and diabetes: the population-based Study of Health in Pomerania. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25:458-463.

663. Saltevo J, Niskanen L, Kautiainen H, Teittinen J, Oksa H, Korpi-Hyovalti E, et al. Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in the general population: FIN-D2D study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:429-434.
664. Ghanei L, Ziae A, Rostami P, Oveis S, Esmailzadehha N, Kazemifar AM, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin d levels and vitamin D dietary intake with metabolic syndrome: a case control study. *J Res Health Sci* 2015; 15:32-36.
665. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-1454.
666. Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:633-637.
667. Gentile M, Iannuzzo G, Mattiello A, Marotta G, Iannuzzi A, Panico S, et al. Association between Lp (a) and atherosclerosis in menopausal women without metabolic syndrome. *Biomark Med* 2016; 10:397-402.
668. Onat A, Can G, Coban N, Donmez I, Cakir H, Ademoglu E, et al. Lipoprotein(a) level and MIF gene variant predict incident metabolic syndrome and mortality. *J Investig Med*. 2016; 64:392-399.
669. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Sola-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health* 2014; 14:483.
670. Wu S, Lin H, Zhang C, Zhang Q, Zhang D, Zhang Y, et al. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *BMC Public Health* 2013; 13:989.
671. Sun K, Su T, Li M, Xu B, Xu M, Lu J, et al. Serum potassium level is associated with metabolic syndrome: a population-based study. *Clin Nutr* 2014; 33:521-527.
672. Oh SW, Han KH, Han SY, Koo HS, Kim S, Chin HJ. Association of sodium excretion with metabolic syndrome, insulin resistance, and body fat. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1650.
673. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2016; 32:409-417.

674. Zhang L , Ma X, Jiang Z, Zhang K, Zhang M, Li Y, et al. Liver enzymes and metabolic syndrome: a large-scale case-control study. *Oncotarget* 2015; 6:26782-26788.
675. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29:3-8.
676. Popovic DS, Stokic E, Tomic-Naglic D, Mitrovic M, Vukovic B, Benc D, et al. Uric acid level and the presence of metabolic syndrome: experiences from Vojvodina Region in Serbia. *Diabesity* 2015; 1:24-28.
677. Wu Y, Li M, Xu M, Bi Y, Li X, Chen Y, et al. Low serum total bilirubin concentrations are associated with increased prevalence of metabolic syndrome in Chinese. *J Diabetes* 2011; 3:217-224.
678. Chen QC, Xiao J, Zhang PP, Chen LL, Chen XX, Wang SM. Association between serum direct bilirubin with metabolic syndrome and its components based on a longitudinal health check-up study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2016; 37:486-490.
679. Cho HM, Kim HC, Lee JM, Oh SM, Choi DP, Suh I. The association between serum albumin levels and metabolic syndrome in a rural population of Korea. *J Prev Med Public Health* 2012; 45:98-104.
680. Wang J, Li X, Han X, Yang K, Liu B, Li Y, et al. Serum creatinine levels and risk of metabolic syndrome in a middle-aged and older Chinese population. *Clin Chim Acta* 2015; 440:177-182.
681. Song H, Wang X, Cai Q, Ding W, Huang S, Zhuo L. Association of metabolic syndrome with decreased glomerular filtration rate among 75,468 Chinese adults: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9:e113450.
682. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:457-463.
683. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Metabolic syndrome showed significant relationship with carotid atherosclerosis. *Heart Vessels* 2016; 31:664-670.

684. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2949-2954.
685. Lee HO, Bak HJ, Shin JY, Song YM. Association between metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean Adults. *Korean J Fam Med* 2015; 36:60-71.
686. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:699-705.
687. Xiang Y, Huang G, Zhou W, Che Z, Zhou P, Zhou Z. Prevalence of metabolic syndrome (MetS) in Chinese subjects gradually increased with impaired glucose homeostasis: a multicenter, clinical based, cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012; 12:675.
688. Kanwar P, Kowdley KV. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2016; 20:225-43.
689. Oh SW, Yoon YS, Lee ES, Kim WK, Park C, Lee S, et al. Association between cigarette smoking and metabolic syndrome: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2005; 28:2064-2066.
690. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27:2954-2959.
691. Sun K, Ren M, Liu D, Wang C, Yang C, Yan L. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2014; 33:596-602.
692. Lu ZY, Shao Z, Li YL, Wulasihan M, Chen XH. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: an 8-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2016; 22:3663-3669.

693. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, et al. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22:3023-3030.
694. Jamali R, Arj A, Razavizade M, Aarabi MH. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease via a novel panel of serum adipokines. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2630.
695. Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr Res* 2015; 40:74-78.
696. Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr Res* 2015; 40:188-193.
697. Ozegovic B, Milkovic S. Inhibitory effect of prolactin on the development of fatty liver induced by ACTH in thrat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149:262-265.
698. Hubel JM, Schmidt SA, Mason RA, Haenle MM, Oeztuerk S, Koenig W, et al. Influence of plasma cortisol and other laboratory parameters on nonalcoholic Fatty liver disease. *Horm Metab Res* 2015; 47:479-484.
699. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:337-341.
700. Wang WB, She F, Xie LF, Yan WH, Ouyang JZ, Wang BA, et al. Evaluation of basal serum adrenocorticotropic hormone and cortisol levels and their relationship with nonalcoholic fatty liver disease in male patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:1147-1153.
701. Shin JY, Kim MJ, Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH, et al. Association between serum calcium and phosphorus concentrations with non-alcoholic fatty liver disease in Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30:733-741.
702. Bhatt SP, Nigam P, Misra A, Guleria R, Qadar Pasha MA. Independent associations of low 25 hydroxyvitamin D and high parathyroid hormonal levels with nonalcoholic fatty liver disease in Asian Indians residing in north India. *Atherosclerosis* 2013; 230:157-163.

703. Luger M , Kruschitz R, Kienbacher C, Traussnigg S, Langer FB, Schindler K, et al. Prevalence of liver fibrosis and its association with non-invasive fibrosis and metabolic markers in morbidly obese patients with vitamin D deficiency. *Obes Surg* 2016 [Epub].
704. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:633-635.
705. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:510-516.
706. Sesti G, Hribal ML, Fiorentino TV, Sciacqua A, Perticone F. Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014; 2:e000016.
707. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Pichiri I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2015; 10:e0135329.
708. Yang MH, Sung J, Gwak GY. The associations between apolipoprotein B, A1, and the B/A1 ratio and nonalcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population. *J Clin Lipidol* 2016; 10:289-298.
709. Choe YG, Jin W, Cho YK, Chung WG, Kim HJ, Jeon WK, et al. Apolipoprotein B/AI ratio is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease in nondiabetic subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:678-83.
710. Yang MH, Son HJ, Sung JD, Choi YH, Koh KC, Yoo BC, et al. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1832-1835.
711. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:16.
712. Hossain IA, Akter S, Bhuiyan FR, Shah MR, Rahman MK, Ali L. Subclinical inflammation in relation to insulin resistance in prediabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Res Notes* 2016; 9:266.

713. Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:167-172.
714. Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, et al. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46:1300-1306.
715. Celikbilek M, Gursoy S, Deniz K, Karaman A, Zararsiz G, Yurci A. Mean platelet volume in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets* 2013; 24:194-199.
716. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:15539-15548.
717. Matsui T. Magnesium and liver. *Clin Calcium* 2012; 22:1181-1187.
718. Sun K, Lu J, Jiang Y, Xu M, Xu Y, Zhang J, et al. Low serum potassium level is associated with nonalcoholic fatty liver disease and its related metabolic disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:348-355.
719. Huh JH, Lee KJ, Lim JS, Lee MY, Park HJ, Kim MY, et al. High dietary sodium intake assessed by estimated 24-h urinary sodium excretion is associated with NAFLD and hepatic fibrosis. *PLoS One* 2015; 10:e0143222.
720. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-873.
721. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kang SJ, Park MJ, Kim YJ, et al. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18:383-390.
722. Nakajima K, Oshida H, Muneyuki T, Saito M, Hori Y, Fuchigami H, et al. Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study. *BMJ Open* 2013; 3:e002235.
723. Wang S, Zhang C, Zhang G, Yuan Z, Liu Y, Ding L, et al. Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6:e010342.

724. Hamad AA, Khalil AA, Connolly V, Ahmed MH. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: a communication between two organs that needs further exploration. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13:161-165.
725. Choudhary NS, Saraf N, Kumar N, Rai R, Saigal S, Gautam D, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with incident chronic kidney disease: a large histology-based comparison with healthy individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28:441-443.
726. Liu J, Xu C, Ying L, Zang S, Zhuang Z, Lv H, et al. Relationship of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease and its inflammation progression in nonobese adults. *Hepatol Res* 2016 [Epub].
727. Cai J, Zhang S, Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:7673-7678.
728. Yang W, Xu H, Yu X, Wang Y. Association between retinal artery lesions and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 2015; 9:278-282.
729. Kasapoglu B, Turkay C, Yalcin KS, Boga S, Bozkurt A. Increased microalbuminuria prevalence among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ren Fail* 2016; 38:15-19.
730. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 2015; 418:55-65.
731. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism* 2016; pii:S0026-0495(16)30018-X.
732. Seitz HK, Mueller S, Hellerbrand C, Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4:147-151.
733. Jiang ZG, Mukamal K, Tapper E, Robson SC, Tsugawa Y. Low LDL-C and high HDL-C levels are associated with elevated serum transaminases amongst adults in the United States: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9:e85366.
734. Izadi V, Farabad E. Epidemiologic evidence on serum adiponectin level and lipid profile. *Int J Prev Med* 2013; 4:133-140.

735. Ayina CN, Noubiap JJ, Etoundi Ngoa LS, Boudou P, Gautier JF, Mengnjo MK, et al. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. *Lipids Health Dis* 2016; 15:96.
736. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:181-186.
737. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, Taes YE, De Buyzere ML, Gillebert TC, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014; 24:223-231.
738. Chin KY, Ima-Nirwana S, Mohamed IN, Aminuddin A, Johari MH, Ngah WZ. The relationships between thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone with lipid profile in euthyroid men. *Int J Med Sci* 2014; 11:349-355.
739. Syed SB, Qureshi MA. Association of aldosterone and cortisol with cardiovascular risk factors in prehypertension stage. *Int J Hypertens* 2012; 2012:906327.
740. Pala NA, Laway BA, Misgar RA, Dar RA. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:99.
741. Medic-Stojanoska M, Icin T, Pletikosic I, Bajkin I, Novakovic-Paro J, Stokic E, et al. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia. *Med Hypotheses* 2015; 84:321-326.
742. Gallo L, Faniello MC, Canino G, Tripolino C, Gnasso A, Cuda G, et al. Serum calcium increase correlates with worsening of lipid profile: an observational study on a large cohort from south Italy. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2774.
743. Wannamethee SG, Sattar N, Papcosta O, Lennon L, Whincup PH. Alkaline phosphatase, serum phosphate, and incident cardiovascular disease and total mortality in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:1070-1076.
744. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003; 102:922-926.

745. Zhang MC, Li HX, Liu HM, Lei H, Han L, Gao M, et al. Serum vitamin D is low and inversely associated with LDL cholesterol in the Kazak ethnic population: a cross-sectional study. *Med Sci Monit* 2014; 20:1274-1283.
746. Joshi SR, Anjana RM, Deepa M, Pradeepa R, Bhansali A, Dhandania VK, et al. Prevalence of dyslipidemia in urban and rural India: the ICMR-INDIAB study. *PLoS One* 2014; 9:e96808.
747. Schmidt C, Bergstrom G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I in vascular risk prediction-a review. *Curr Pharm Des* 2014; 20:6289-6298.
748. Real JT, Romero G, Priego MA, Chaves FJ, Ascaso JF, Carmena R. Familial hypercholesterolemia and plasma Lp(a) levels: 2 cardiovascular risk factors. *An Med Interna* 1999; 16:69-72.
749. Real JT, Ascaso JF, Chaves FJ, Tenés S, Priego MA, Puig O, et al. Plasma Lp(a) values in familial hypercholesterolemia and its relation to coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9:41-44.
750. Zhang Y, Li S, Xu RX, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, et al. Systemic inflammatory markers are closely associated with atherogenic lipoprotein subfractions in patients undergoing coronary angiography. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:235742.
751. Van Jaarsveld H, Pool GF, Barnard HC. Influence of ferritin levels on LDL cholesterol concentration in women. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 98:201-208.
752. Verma U, Shankar N, Madhu SV, Tandon OP, Madan N, Verma N. Relationship between iron deficiency anaemia and serum lipid levels in Indian adults. *J Indian Med Assoc* 2010; 108:555-558.
753. Oda E, Kawai R, Aizawa Y. Lymphocyte count was significantly associated with hyper-LDL cholesterol independently of high-sensitivity C-reactive protein in apparently healthy Japanese. *Heart Vessels* 2012; 27:377-383.
754. Icli A, Aksoy F, Nar G, Kaymaz H, Alpay MF, Nar R, et al. Increased mean platelet volume in familial hypercholesterolemia. *Angiology* 2016; 67:146-150.
755. Ni Q, Yun L, Xu R, Shang D. Correlation between blood lipid levels and chronic pancreatitis: a retrospective case-control study of 48 cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e331.

756. Oda E. A decrease in total bilirubin predicted hyper-LDL cholesterolemia in a health screening population. *Atherosclerosis* 2014; 235:334-338.
757. Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol* 2015; 4:83-91.
758. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:1315-1330.
759. Yu JY, Lyons TJ. Modified lipoproteins in diabetic retinopathy: a local action in the retina. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013; 4:pii:314.
760. Chen F, Yang W, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, et al. Albuminuria: prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2014; 5:464-471.
761. Iraj B, Salami R, Feizi A, Amini M. The profile of hypertension and dyslipidemia in prediabetic subjects; results of the Isfahan Diabetes Prevention program: a large population-based study. *Adv Biomed Res* 2015; 4:27.
762. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2013; 29:1263-1274.
763. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How well can we control dyslipidemias through lifestyle modifications? *Curr Cardiol Rep* 2016; 18:66.
764. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004; 110:2918-2923.
765. Delitala AP, Filigheddu F, Orru M, AlGhatri M, Steri M, Pilia MG, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25:1104-11010.

766. Kaul S, Alladi S, Mridula RK, Bandaru SV, Boddu DB, Anjanikumar D, et al. Prevalence and risk factors of carotid intima-media thickness in asymptomatic individual subjects in a tertiary care center in India. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18:430-434.
767. Ko GT, Chow CC, Leung G, Au-Yeung TW, Chan WB, Lam CS, et al. High rate of increased carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques in Chinese asymptomatic subjects with central obesity. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:833-841.
768. Jorde R, Joakimsen O, Stensland E, Mathiesen EB. Lack of significant association between intima-media thickness in the carotid artery and serum TSH level. *The Tromso Study*. *Thyroid* 2008; 18:21-25.
769. Takamura N, Akilzhanova A, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Usa T, et al. Thyroid function is associated with carotid intima-media thickness in euthyroid subjects. *Atherosclerosis* 2009; 204:e77-e81.
770. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 227:18-25.
771. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary* 2014; 17:232-239.
772. Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, et al. Carotid intima media thickness is increased and associated with morning cortisol in subjects with non-functioning adrenal incidentaloma. *Endocrine* 2009; 35:365-370.
773. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res* 2006; 38:405-410.
774. Montalcini T, Gorgone G, Pujia A. Serum calcium level is related to both intima-media thickness and carotid atherosclerosis: a neglect risk factor in obese/overweight subjects. *J Transl Med* 2012; 10:114.
775. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Toprak A, Berenson GS. Relation of serum phosphorus levels to carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2010; 106:793-797.

776. Ma H, Lin H, Hu Y, Li X, He W, Jin X, et al. Serum levels of osteocalcin in relation to glucose metabolism and carotid atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly male adults: the Shanghai Changfeng Study. *Eur J Intern Med* 2014; 25:259-264.
777. Luo Y, Ma X, Hao Y, Xiong Q, Xu Y, Pan X, et al. Relationship between serum osteocalcin level and carotid intima-media thickness in a metabolically healthy Chinese population. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:82.
778. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-mediathickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 2007;195:110-115.
779. Reis JP, Von Muhlen D, Michos ED, Miller ER, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207:585-90.
780. Blondon M, Sachs M, Hoofnagle AN, Ix JH, Michos ED, Korcarz C, et al. 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2639-2645.
781. Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, McMahon DJ, Rundek T, Sacco RL, et al. Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study. *Stroke* 2011; 42:2240-2245.
782. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3849-3856.
783. Popovic DS, Stokic E, Tomic-Naglic D, Vukovic B, Zivanovic Z, Novakovic-Paro J, et al. Parathyroid hormone to 25-hydroxivitamin D: a cardiometabolic profile indicator. *Diabetes Stoffwech H* 2015; 24:101-104.
784. Panayiotou AG, Kouis P, Griffin M, Nicolaides AN. Comparison between insulin resistance indices and carotid and femoral atherosclerosis: a cross-sectional population study. *Int Angiol* 2015; 34:437-444.

785. Ma X, Shen Y, Hu X, Hao Y, Luo Y, Tang J, et al. Associations of glycated haemoglobin A1c and glycated albumin with subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese population with impaired glucose regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42:582-587.
786. Leli C, Pasqualini L, Vaudo G, Gaggioli S, Scarponi AM, Mannarino E. Carotid intima-media thickness and bone turnover: the role of C-terminal telopeptide of type I collagen. *Intern Emerg Med* 2010; 5:127-134.
787. Nagasawa SY, Ohkubo T, Masaki K, Barinas-Mitchell E, Miura K, Seto T, et al. Associations between inflammatory markers and subclinical atherosclerosis in middle-aged white, Japanese-American and Japanese men: the ERA-JUMP Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22:590-598.
788. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke* 2005; 36:2138-2142.
789. Sosef MN, Bosch JG, van Oostayen J, Visser T, Reiber JH, Rosendaal FR. Relation of plasma coagulation factor VII and fibrinogen to carotid artery intima-media thickness. *Thromb Haemost* 1994; 72:250-254.
790. Ma H, Lin H, Hu Y, Li X, He W, Jin X, et al. Serum ferritin levels are associated with carotid atherosclerosis in Chinese postmenopausal women: the Shanghai Changfeng Study. *Br J Nutr* 2015; 114:1064-1071.
791. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta BM, et al. Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:568-575.
792. Rossi E, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Kuek C, Beilby JP. Serum ferritin and C282Y mutation of the hemochromatosis gene as predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in a community population. *Stroke* 2000; 31:3015-3020.
793. Rauramaa R, Vaisanen S, Mercuri M, Rankinen T, Penttila I, Bond MG. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged eastern Finnish men. *Eur Heart J* 1994; 15:1020-1027.

794. Zhou FL, Gao Y, Tian L, Yan FF, Chen T, Zhong L, et al. Serum ferritin is associated with carotid atherosclerotic plaques but not intima-media thickness in patients with abnormal glucose metabolism. *Clin Chim Acta* 2015; 450:190-195.
795. Irace C, Ciamei M, Crivaro A, Fiaschi E, Madia A, Cortese C, et al. Hematocrit is associated with carotid atherosclerosis in men but not in women. *Coron Artery Dis* 2003; 14:279-284.
796. Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Pawlak K, Mysliwiec M. Correlation between carotid intima-media thickness and hematocrit and hemoglobin values in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2001; 15:349-353.
797. Ortega E, Gilabert R, Nunez I, Cofan M, Sala-Vila A, de Groot E, et al. White blood cell count is associated with carotid and femoral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 221:275-281.
798. Phillips AC, Jiang CQ, Thomas GN, Lin JM, Yue XJ, Cheng KK, et al. White blood cell subsets are associated with carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *J Hum Hypertens* 2012; 26:485-492.
799. Gomez-Sanchez L, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rigo F, Ramos R, et al. Leukocyte subtype counts and its association with vascular structure and function in adults with intermediate cardiovascular risk. MARK study. *PLoS One* 2015; 10:e0119963.
800. Matsumura T, Taketa K, Motoshima H, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, et al. Association between circulating leukocyte subtype counts and carotid intima-media thickness in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:177.
801. Sekitani Y, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, et al. White blood cell count and cardiovascular biomarkers of atherosclerosis. *Biomarkers* 2010; 15:454-460.
802. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8:261.

803. Ma H, Lin H, Hu Y, Li X, He W, Jin X, et al. Mean platelet volume in relation to carotid atherosclerosis in normotensive, euglycemic, and normolipidemic Chinese middle-aged and elderly adults. *Angiology* 2014; 65:512-518.
804. Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Mean platelet volume is closely associated with serum glucose level but not with arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3502-3508.
805. Njoroge JN, El Khoudary SR, Fried LF, Barinas-Mitchell E, Sutton-Tyrrell K. High urinary sodium is associated with increased carotid intima-media thickness in normotensive overweight and obese adults. *Am J Hypertens* 2011; 24:70-76.
806. Ma G, Young DB, Clower BR, Anderson PG, Lin H, Abide AM. High potassium intake inhibits neointima formation in the rat carotid artery balloon injury model. *Am J Hypertens* 2000; 13:1014-1020.
807. Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H, et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2010; 23:1292-1298.
808. Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, Tok D, Kirbas I, Ciftci O, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women. *Atherosclerosis* 2006; 184:431-437.
809. Vitek L, Novotny L, Sperl M, Holaj R, Spacil J. The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:408-414.
810. Kawamoto R, Ninomiya D, Hasegawa Y, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38:107-112.
811. Dullaart RP, Kappelle PJ, De Vries R. Lower carotid intima media thickness is predicted by higher serum bilirubin in both non-diabetic and Type 2 diabetic subjects. *Clin Chim Acta* 2012; 414:161-165.

812. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol* 1995; 5:186-191.
813. Eroglu S, Sade LE, Polat E, Bozbas H, Ulus T, Muderrisoglu H. Association between serum gamma-glutamyltransferase activity and carotid intima-media thickness. *Angiology* 2011; 62:107-110.
814. Abdou AS, Magour GM, Mahmoud MM. Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *Br J Biomed Sci* 2009; 66:143-147.
815. Kim SK, Kim DJ, Kim SH, Lee YK, Park SW, Cho YW, et al. Normal range of alanine aminotransferase concentration is associated with carotid atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88:111-116.
816. Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013; 179:35-41.
817. Pang Y, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Heiss G, Coresh J, et al. Carotid intima-media thickness and incident ESRD: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; pii:CJN.11951115. [Epub].
818. Zhang Z, Bian L, Choi Y. Serum uric acid: a marker of metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in Korean men. *Angiology* 2012; 63:420-428.
819. Takayama S, Kawamoto R, Kusunoki T, Abe M, Onji M. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:2.
820. Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikainen LP, Siitonen N, Loo BM, Jula A, et al. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis* 2012; 223:497-503.
821. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000087.

822. Momeni A, Dyani MA, Ebrahimi E, Sedehi M, Naderi A. Association of retinopathy and intima media thickness of common carotid artery in type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2015; 20:393-396.
823. Malecki MT, Osmenda G, Walus-Miarka M, Skupien J, Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, et al. Retinopathy in type 2 diabetes mellitus is associated with increased intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:925-930.
824. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Stolk RP, Henry RM, Heine RJ, et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima-media thickness? The Hoorn Study. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110:597-604.
825. Kong X, Jia X, Wei Y, Cui M, Wang Z, Tang L, et al. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function. *BMC Nephrol* 2012; 13:37.
826. Agewall S, Bjorn F. Microalbuminuria and intima-media thickness of the carotid artery in clinically healthy men. *Atherosclerosis* 2002; 164:161-166.
827. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13:46.
828. Corsetti JP, Gansevoort RT, Bakker SJ, Sparks CE, Vart P, Dullaart RP. Apolipoprotein B attenuates albuminuria-associated cardiovascular disease in prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) participants. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2906-2915.
829. Ge Z, Guo X, Chen X, Zhang J, Yan L, Tang J, et al. Are microalbuminuria and elevated 24 h urinary microalbumin excretion within normal range associated with metabolic syndrome in Chinese adults? *PLoS One* 2015; 10:e0138410.
830. Seo WJ, Lee GM, Hwang JH, Lee MN, Kang HC. Association between body mass index, waist circumference and prevalence of microalbuminuria in Korean adults of age 30 years and older without diabetes, hypertension, renal failure, or overt proteinuria: the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Fam Med* 2016; 37:57-63.

831. Tsiofis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96:946-951.
832. Sari F, Sari R, Ozdem S, Sarikaya M, Cetinkaya R. Serum prolactin and macroprolactin levels in diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 2012; 78:33-39.
833. Verrotti A, Basciani F, Carle F, Morgese G, Chiarelli F. Calcium metabolism in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus without and with persistent microalbuminuria. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:198-202.
834. Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, Jorgensen T, Thuesen BH, Rasmussen K, et al. Vitamin D status and 5-year changes in urine albumin creatinine ratio and parathyroid hormone in a general population. *Endocrine* 2013; 44:473-480.
835. Goliat E, Marusza W, Ostrowski K, Lipinska A. Microalbuminuria as a risk factor for diabetic osteopathy in patients with IDDM and renal sufficiency. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100:111-118.
836. Lioudaki E, Florentin M, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Microalbuminuria: a neglected cardiovascular risk factor in non-diabetic individuals? *Curr Pharm Des* 2013; 19:4964-4980.
837. Hernandez C, Chacon P, Marti R, Garcia-Pascual L, Mesa J, Simo R. Relationship of lipoprotein(a) and its phenotypes with the albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis. *Nephron* 2000; 85:27-33.
838. Kaur S, Singh P, Indu V, Singla G. Fibrinogen, Lp(a), microalbuminuria and left ventricular mass index: cardiovascular disease risk factors in diabetes. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27:94-96.
839. Kim BJ, Kim BS, Kang JH. The association between serum ferritin level, microalbuminuria and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic, non-hypertensive men. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36:380-385.
840. Hsu YH, Huang MC, Chang HY, Shin SJ, Wahlgqvist ML, Chang YL, et al. Association between serum ferritin and microalbuminuria in Type 2 diabetes in Taiwan. *Diabet Med* 2013; 30:1367-1373.

841. Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, Neuwirt H, Mayer B, Mayer G, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2012; 29:567-577.
842. Adetunji OR, Mani H, Olujohungbe A, Abraham KA, Gill GV. Microalbuminuric anaemia - the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 85:179-182.
843. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Henkel E, Hanefeld M. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovasc Res* 2002; 56:277-283.
844. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Shiraishi E, et al. Eosinophil count is positively correlated with albumin excretion rate in men with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1761-1765.
845. Ciray H, Aksoy AH, Ulu N, Cizmecioglu A, Gaipov A, Solak Y. Nephropathy, but not angiographically proven retinopathy, is associated with neutrophil to lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123:267-271.
846. Bayram SM, Gursoy G, Gungor AA, Gungor F, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Turk J Med Sci* 2016; 46:251-258.
847. Esen B, Atay AE, Gunoz N, Gokmen ES, Sari H, Cakir I, Kayabasi H, Sit D. The relation of mean platelet volume with microalbuminuria and glomerular filtration rate in obese individuals without other metabolic risk factors: the role of platelets on renal functions. *Clin Nephrol* 2015; 83:322-329.
848. Xu B, Sun J, Deng X, Huang X, Sun W, Xu Y, et al. Low serum magnesium level is associated with microalbuminuria in Chinese diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:580685.
849. Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:1000-1003.
850. Toya K, Babazono T, Hanai K, Uchigata Y. Association of serum bilirubin levels with development and progression of albuminuria, and decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2014; 5:228-235.

851. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Relationship between serum bilirubin and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 74:1197-1201.
852. Huang SS, Huang PH, Chiang KH, Chen JW, Lin SJ. Association of serum bilirubin levels with albuminuria in patients with essential hypertension. *Clin Biochem* 2011; 44:859-63.
853. Villa-Zapata L, Warholak T, Slack M, Malone D, Murcko A, Runger G, et al. Predictive modeling using a nationally representative database to identify patients at risk of developing microalbuminuria. *Int Urol Nephrol* 2016; 48:249-256.
854. Iwasaki T, Togashi Y, Terauchi Y. Significant association of serum albumin with severity of retinopathy and neuropathy, in addition to that of nephropathy, in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2008; 55:311-316.
855. Sun K, Li F, Lin D, Qi Y, Xu M, Li N, et al. Serum gamma-glutamyltransferase is associated with albuminuria: a population-based study. *PLoS One* 2014; 9:e114970.
856. Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, Jenssen T, Eriksen BO, Melsom T, et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromso Study. *BMC Nephrol* 2015; 16:210.
857. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57:625-629.
858. Ma H, Lin H, Hofman A, Hu Y, Li X, He W, Jeekel J, et al. Low-grade albuminuria is associated with carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese middle-aged and elderly adults: the Shanghai Changfeng Study. *Atherosclerosis* 2013; 228:237-242.
859. Cheung CY, Ikram MK, Klein R, Wong TY. The clinical implications of recent studies on the structure and function of the retinal microvasculature in diabetes. *Diabetologia* 2015; 58:871-885.

860. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1933-1939.
861. Kim TK, Won JY, Shin JA, Park YM, Yim HW, Park YH. The association of metabolic syndrome with diabetic retinopathy: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS One* 2016; 11:e0157006.
862. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:409-420.
863. Poh S, Mohamed Abdul RB, Lamoureux EL, Wong TY, Sabanayagam C. Metabolic syndrome and eye diseases. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113:86-100.
864. Popovic DS, Mitrovic M, Tomic-Naglic D, Vukovic B, Stokic E, Grgic Z, et al. Features of type 2 diabetes patients with and without diagnosed diabetic retinopathy: experiences from Vojvodina province in Serbia. *J Diabetol* 2015; 2:1.
865. Fu Z, Gong Y, Lofqvist C, Hellstrom A, Smith LE. Review: adiponectin in retinopathy. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862:1392-1400.
866. Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK. Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2010; 222:303-310.
867. Ramis JN, Artigas CF, Santiago MA, Manes FJ, Canonge RS, Comas LM. Is there a relationship between TSH levels and diabetic retinopathy in the Caucasian population? *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97:e45-e47.
868. Arnold E, Rivera JC, Thebault S, Moreno-Paramo D, Quiroz-Mercado H, Quintanar-Stephano A, et al. High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibins. *Diabetes* 2010; 59:3192-3197.
869. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications. *Diabetes Care* 2007; 30:83-88.
870. Aksoy H, Akcay F, Kurtul N, Baykal O, Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000; 33:47-51.

871. El-Menyar A, Al Thani H, Hussein A, Sadek A, Sharaf A, Al Suwaidi J. Diabetic retinopathy: a new predictor in patients on regular hemodialysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:999-1055.
872. Raheem RNAMA, Fattah MAHMA. Serum vitamin D and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy. *Alexandria J Med* 2013; 49:119-123.
873. Alam U, Amjad Y, Chan AW, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic Retinopathy or maculopathy. *J Diabetes Res* 2016; 2016:6156217.
874. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31:892-895.
875. Arkkila PE, Koskinen PJ, Kantola IM, Ronnemaa T, Seppanen E, Viikari JS. Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52:113-118.
876. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012; 12:346-354.
877. Anan F, Takayuki M, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, Saikawa T, et al. Diabetic retinopathy is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Hypertens Res* 2009; 32:299-305.
878. Prakash G, Agrawal R, Satsangi SK, Prakash S. Comparison of serum apolipoproteins and traditional lipids in eyes with diabetic retinopathy in Indian population: a case series. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016; 23:212-214.
879. Malaguarnera G, Gagliano C, Bucolo C, Vacante M, Salomone S, Malaguarnera M, et al. Lipoprotein(a) serum levels in diabetic patients with retinopathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013:943505.
880. Chandni R, Ramamoorthy KP. Lipoprotein(a) in type 2 diabetic subjects and its relationship to diabetic microvascular complications. *World J Diabetes* 2012; 3:105-109.
881. Yang XF, Deng Y, Gu H, Lim A, Snellingen T, Liu XP, et al. C-reactive protein and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2016; 9:111-118.

882. Lim LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, et al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:4458-4463.
883. Song J, Chen S , Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-reactive protein level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0144406.
884. Tomic M, Ljubic S, Kastelan S, Gverovic-Antunica A, Jazbec A, Poljicanin T. Inflammation, haemostatic disturbance, and obesity: possible link to pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:818671.
885. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Ueda H, Shintani M, et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:522-526.
886. Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Vazquez B, Hernandez M, et al. Lower hemoglobin concentration is associated with retinal ischemia and the severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 2016:3674946.
887. Hamdan HZ, Nasser NM, Adam AM, Saleem MA, Elamin MI. Serum magnesium, iron and ferritin levels in patients with diabetic retinopathy attending Makkah Eye Complex, Khartoum, Sudan. *Biol Trace Elem Res* 2015; 165:30-34.
888. Guo L, Jiang F, Tang YT, Si MY, Jiao XY. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16:224-234.
889. Bahar A, Kashi Z, Ahmadzadeh Amiri A, Nabipour M. Association between diabetic retinopathy and hemoglobin level. *Caspian J Intern Med* 2013; 4:759-762.
890. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:11420-11427.
891. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12:10009-10019.

892. Citirik M, Beyazyildiz E, Simsek M, Beyazyildiz O, Haznedaroglu IC. MPV may reflect subclinical platelet activation in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. Eye (Lond) 2015; 29:376-379.
893. Yilmaz T, Yilmaz A. Relationship between altered platelet morphological parameters and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Ophthalmol 2016; 2016:9213623.
894. Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM, Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: the Renin-Angiotensin System Study. Diabetes 2005; 54:527-533.
895. Engelen L, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Higher dietary salt intake is associated with microalbuminuria, but not with retinopathy in individuals with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia 2014; 57:2315-2323.
896. Kundu D, Osta M, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ray D, Gautam D. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy. J Nat Sci Biol Med 2013; 4:113-116.
897. Hamamoto S, Kaneto H, Kamei S, Shimoda M, Tawaramoto K, Kanda-Kimura Y, et al. Low bilirubin levels are an independent risk factor for diabetic retinopathy and nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2015; 41:429-431.
898. Dave A, Kalra P, Gowda BH, Krishnaswamy M. Association of bilirubin and malondialdehyde levels with retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab 2015; 19:373-377.
899. Najam SS, Sun J, Zhang J, Xu M, Lu J, Sun K, et al. Serum total bilirubin levels and prevalence of diabetic retinopathy in a Chinese population. J Diabetes 2014; 6:221-227.
900. Wong CW, Wong TY, Cheng CY, Sabanayagam C. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. Kidney Int 2014; 85:1290-1302.
901. Kushiyama A, Tanaka K, Hara S, Kawazu S. Linking uric acid metabolism to diabetic complications. World J Diabetes 2014; 5:787-795.

902. Liu Y, Teng X, Zhang W, Zhang R, Liu W. Association between diabetic retinopathy and subclinical atherosclerosis in China: results from a community-based study. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12:366-372.
903. Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, Hernandez M, et al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:33.
904. Klein R, Klein BE, Davis MD. Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *Am J Epidemiol* 1983; 118:228-238.
905. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, Lind M, Garcia-Rodriguez LA. Risk factors for diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: a case-control study in a UK primary care setting. *Prim Care Diabetes* 2016; pii:S1751-9918(16)00004-8 [Epub].
906. Paetkau ME, Boyd TA, Winship B, Grace M. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes* 1977; 26:46-49.
907. Lee CC, Stolk RP, Adler AI, Patel A, Chalmers J, Neal B, et al. Association between alcohol consumption and diabetic retinopathy and visual acuity-the AdRem Study. *Diabet Med* 2010; 27:1130-1137.
908. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:91-98.
909. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52:268-276.
910. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl* 2005; 6:7-14.
911. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8:731-737.
912. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2013; 62:27-32.

913. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42:231-234.
914. Ran J, Hirano T, Fukui T, Saito K, Kageyama H, Okada K, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: An implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 2006; 55:478-488.
915. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K, et al. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14:1132-1141.
916. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark LA. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2246-2252.
917. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
918. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: an experimental and clinical update. *Endocr Connect* 2013; 2:R30-R38.
919. De Assuncao Alves Rodrigues LF, Campos SM, Miranda PA, Bizzi MF, Sales do Amaral PH, Giannetti AV, et al. Prolactinoma: a condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res* 2012; 44:832-838.
920. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Misra M. Adipokines and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2012; 95:187-206.
921. Guessous I, Bonny O, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Serum calcium levels are associated with novel cardiometabolic risk factors in the population-based CoLaus study. *PLoS One* 2011; 6:e18865.
922. Mazloomi S, Sharifi F, Hajhosseini R, Kalantari S, Mazloomzadeh S. Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012:949427.

923. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:734-739.
924. Kanazawa I. Adiponectin in metabolic bone disease. *Curr Med Chem* 2012; 19:5481-5492.
925. Hernandez-Mosqueira C, Velez-DelValle C, Kuri-Harcuch W. Tissue alkaline phosphatase is involved in lipid metabolism and gene expression and secretion of adipokines in adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850:2485-2496.
926. Bidulescu A, Morris AA, Stoyanova N, Meng YX, Vaccarino V, Quyyumi AA, et al. Association between vitamin D and adiponectin and its relationship with body mass index: The META-Health Study. *Front Public Health* 2014; 2:193.
927. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, Cotesta D, De Toma G, Cavallaro G, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007; 56:30-36.
928. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8:1288-1295.
929. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, Frontoni S, Faloria E, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2100-2105.
930. Brunner C, Kraft HG, Utermann G, Muller HJ. Cys4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein(a) assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:11643-11647.
931. Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol* 2016; 8:120-128.
932. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012; 94:2137-2142.
933. Cheng HL, Bryant C, Cook R, O'Connor H, Rooney K, Steinbeck K. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. *Obes Rev* 2012; 13:150-161.

934. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11:55-70.
935. Liu F, Mu J, Yuan Z, Wu G, Liu E, Zheng S, et al. High salt intake fails to enhance plasma adiponectin in normotensive salt-sensitive subjects. *Nutrition* 2012; 28:422-425.
936. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294:1-26.
937. Markaki A, Kyriazis J, Stylianou K, Fragkiadakis GA, Perakis K, Margioris AN, et al. The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2012; 7:e52350.
938. Matsubara M, Namioka K, Katayose S. Relationships between plasma adiponectin and blood cells, hepatopancreatic enzymes in women. *Thromb Haemost* 2004; 91:360-366.
939. Dullaart RP, Boersema J, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Bakker SJ. The inverse association of incident cardiovascular disease with plasma bilirubin is unaffected by adiponectin. *Atherosclerosis* 2014; 235:380-383.
940. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int Suppl* 2003; 84:S98-S102.
941. Lim CC, Teo BW, Tai ES, Lim SC, Chan CM, Sethi S, et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PLoS One* 2015; 10:e0122009.
942. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J Endocrinol* 2014; 221:R49-R61.
943. Kuo JZ, Guo X, Klein R, Klein BE, Genter P, Roll K, et al. Adiponectin, insulin sensitivity and diabetic retinopathy in Latinos with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3348-3355.
944. Pradeepa R, Surendar J, Indulekha K, Chella S, Anjana RM, Mohan V. Association of serum adiponectin with diabetic microvascular complications among south Indian type 2 diabetic subjects - (CURES-133). *Clin Biochem* 2015; 48:33-38.

945. Ebert T, Fasshauer M. Adiponectin: sometimes good, sometimes bad? *Cardiology* 2011; 118: 236-237.
946. Beltrami-Moreira M, Qi L, Maestri MK, Fuchs FD, Pakter HM, Moreira LB, et al. Association between plasma adiponectin and arteriolar vessel caliber among elderly hypertensive subjects. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9:620-627.
947. Yilmaz MI, Sonmez A, Kilic S, Celik T, Bingol N, et al. The association of plasma adiponectin levels with hypertensive retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:233-240.
948. Popovic DS, Tomic-Naglic D, Stokic E. Relation of resistin, leptin and adiponectin-trinity of adipose tissue dysfunction assessment. *Eur J Intern Med* 2014; 25:e80-e81.