



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
STUDIJE KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

**ODNOS GEOMETRIJE MIOKARDA LEVE KOMORE I FENOTIPSKIH
KARAKTERISTIKA MASNOG TKIVA KOD GOJAZNIH OSOBA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Doc. dr Branislava Ilinčić
 Prof. dr Anastazija Stojšić Milosavljević

Kandidat: dr Veljko Crnobrnja

Novi Sad, 2020. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

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 | Veljko Crnobrnja |
| Mentori (titula, ime, prezime, zvanje): MN | Doc. dr Branislava Ilinčić Prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević |
| Naslov rada: NR | Odnos geometrije miokarda leve komore i fenotipskih karakteristika masnog tkiva kod gojaznih osoba |
| Jezik publikacije: JP | Srpski jezik (latinično pismo) |

| | |
|--|---|
| Jezik izvoda: JI | Srpski / Engleski |
| Zemlja publikovanja: ZP | Srbija |
| Uže geografsko područje: UGP | Vojvodina |
| Godina: GO | 2020. godina |
| Izdavač: IZ | Autorski reprint |
| Mesto i adresa: MA | Novi Sad |
| Fizički opis rada: FO | 10 poglavlja / 235 stranica / 16 slika / 3 grafikona / 480 referenci / 4 priloga |
| Naučna oblast: NO | Medicina |
| Naučna disciplina: ND | Patološka fiziologija |
| Predmetna odrednica, ključne reči: PO | Hipertrofija leve komore; Gojaznost; Metabolički sindrom; Funkcija leve komore; Remodelovanje komore; Masno tkivo; Uvojiti receptori; Rezistin; Adipokini |
| UDK | 616-008.84-092:616.12-073 |
| Čuva se: ČU | Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Srbija |
| Važna napomena: VN | |

| | |
|----------------------|--|
| <p>Izvod: IZ</p> | <p>UVOD: Gojaznost je jedno od najznačajnijih oboljenja savremene medicine u grupi hroničnih nezaraznih bolesti. Posebno je važan uticaj uvećane masne mase tela u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, sa mogućim posledicama za nastanak insuficijencije srca, koronarne insuficijencije, poremećaja ritma. Disproporcija u efektima agresivnih faktora, mehaničkih faktora zbog uvećanja telesne mase, i funkcionalnih zbog poremećaja adipokinske sekrecije i prisutnih faktora rizika, otežavaju prevenciju poremećaja na ciljnim organima. Sama činjenica da gojaznost kao hronična bolest dovodi do nastanka komorbiditeta na srcu, uz prisutne tradicionalne faktore rizika, stavlja u fokus interakciju proinflammatory adipokina disfunkcionalnog masnog tkiva i poremećaj geometrije miokarda leve komore na prvo mesto.</p> <p>CILJ: Ispitati povezanost veličine subkutanah i visceralnih abdominalnih masnih depoa, cirkulišućih koncentracija hemerina i SFRP-5 i geometrije miokarda leve komore kod gojaznih bolesnika sa kardiometaboličkim sindromom, kao i utvrditi da li porast stepena kardiometaboličkog sindroma doprinosi većoj učestalosti poremećaja geometrije miokarda leve komore kod gojaznih ispitanika.</p> <p>MATERIJAL I METODE: Istraživanje je uključivalo gojazne ispitanike, bez pridruženih komorbiditeta, kao i zdrave normalno uhranjene ispitanike usklađene po godinama života i polu koji su činili kontrolnu grupu. Dodatno, ispitivana grupa je podeljena na tri podgrupe u odnosu na kriterijume za postojanje kardiometaboličkog sindroma. Svim ispitanicima su urađena antropometrijska merenja, analiza komponenata telesne kompozicije, laboratorijska analiza uzoraka krvi na automatizovanim analizatorskim sistemima, sa određivanjem parametara metabolizma glukoze (bazalno i 2 h u toku oralnog glukoza tolerans testa), lipida i lipoproteina i parametara inflamacije. Serumske koncentracije proinflammatory adipokina, hemerina i rezistina, odnosno antiinflammatory adipokina SFRP-5, su određivane ELISA tehnikom, Enzyme-linked immunosorbent Assay, proizvođača (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). Ehokardiografski dvodimenzionalni transtorakalni pregledi srca (2D, pulsni, tkivni i kolor Doppler) izvođeni su, na ultrazvučnom aparatu Vivid 9, proizvođača "General Electrics Co", korišćenjem sonde niske frekvencije od 2,5 MHz, dok je za ultrasonografsko merenje debljine visceralnog i subkutanog masnog tkiva korišćen aparat General Electric (GE) Logic 7.</p> <p>REZULTATI: Gojazni ispitanici imali su statistički značajno više vrednosti proinflammatory adipokina hemerina i rezistina u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicima u kontrolnoj grupi (47,6 (41,4-54) vs 24,6 (16,8-32,4), P=0,00) i rezistina (4,73 (4,52-4,93) vs 3,75 (3,19-4,30), P=0,00), dok vrednosti antiinflammatory SFRP-5 nemaju statistički značajnu razliku. Gojazni ispitanici imali su pozitivnu korelaciju serumske koncentracije proinflammatory adipokina hemerina</p> |
|----------------------|--|

sa indeksom telesne mase ($r=0,41$, $P=0,00$), OS ($r=0,46$, $P=0,00$), OK ($r=0,41$, $P=0,00$), i FAT (kg) ($r=0,36$, $P=0,00$), sa obimom vrata ($r=0,26$, $P=0,01$) i sa procentom masnog tkiva FAT (kg) ($r=0,28$, $P=0,01$). Takođe, gojazni ispitanici su imali statistički pozitivnu korelaciju hemerina i parametara subkutanog masnog tkiva ((Max SFTa $r=0,35$, $P=0,00$), (Max SFTb $r=0,45$, $P=0,00$), (Max PFT $r=0,34$, $P=0,00$)) i intraabdominalnog masnog tkiva ($r=0,37$, $P=0,00$). Utvrđena je statistički pozitivna korelacija proinflatornog hemerina i parametara insulinske rezistencije (glikoza nakon 2h $r=0,29$, $P=0,00$), insulin našte $r=0,47$, $P=0,00$, insulin nakon 2h $r=0,24$, $P=0,03$, HOMA- IR $r=0,45$, $P=0,00$ i MATSUDA indeksa $r=-0,34$, $P=0,00$, proaterogenog lipidskog statusa (TGL $r=0,34$, $P=0,00$, Apo B/ Apo A-I $r=0,31$, $P=0,00$, IA $r=0,25$, $P=0,02$, Apo A-I $r=-0,31$, $P=0,00$, HDL- hol $r=-0,27$, $P=0,01$ i Apo B $r=-0,26$, $P=0,01$) i parametara inflamacije (fibrinogen $r=0,38$, $P=0,00$ i hsCRP $r=0,29$, $P=0,01$). Obim vrata i odnos obima struka i kuka u ispitivanoj grupi gojaznih imali su statistički značajan trend porasta sa porastom stepena kardiometaboličkog rizika ($39,3\pm 4,5$ cm vs $40,7\pm 4$ cm vs $42,5\pm 4,6$ cm i $0,9\pm 0,9$ vs $1\pm 0,2$ vs $1\pm 0,8$). Gojaznost i kardiometabolički sindrom su imali značajan doprinoseći faktor za nastanak poremećaja geometrije leve komore ($16/53$ vs $21/5$; $p=0,000$, Phi $0,526$), bez statistički značajne razlike u zastupljenosti poremećaja u odnosu na stepen kardiometaboličkog rizika ($19/29$ vs $21/25$ vs $13/16$, $X=0,24$). Rizik za nastanak poremećaja geometrije miokarda leve komore imali su ispitanici stariji od 40 godina nezavisno od pola i prisustva arterijske hipertenzije (Odds ratio $3,49$ ($0,99 - 12,22$), $p=0,04$). Kod gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom koncentrični remodeling je bio najčešći oblik geometrije miokarda leve komore (Grupa I $19/19$, Grupa II $15/21$, Grupa III $10/13$, $p=0,25$). Parametri sistolne funkcije nisu se statistički značajno razlikovali između ispitivane i kontrolne grupe, dok su se parametri dijastolne funkcije miokarda leve komore u ispitivanoj grupi gojaznih u odnosu na kontrolnu grupu, statistički značajno razlikovali ($e's$ $0,1\pm 0,02$ vs $0,12\pm 0,02$, $p=0,000$ i $E/e'av$ $8,75\pm 1,81$ vs $6,64\pm 1,08$, $p=0,000$). Koncentrični remodeling i koncentrična hipertrofija leve komore u grupi gojaznih ispitanika statistički su značajno bili povezani sa insulinskom rezistencijom (insulin našte $r=0,434$, $P=0,001$), HOMA-IR $r=0,419$, $P=0,012$, MATSUDA $r=-0,455$, $P=0,006$) i proaterogenim lipidskim parametrima (TGL $r=0,329$ $P=0,043$), (HDL-hol $r=-0,365$, $P=0,031$); (IA $r=0,354$, $P=0,037$); (Apo A-I $r=-0,373$, $P=0,027$); (Apo B $r=0,317$, $P=0,014$); (Apo B/Apo A-I $r=0,411$, $P=0,014$).

ZAKLJUČAK: Proinflatorni adipokini hemerin i rezistin imaju značajno više vrednosti u grupi gojaznih u odnosu na grupu normalno uhranjenih ispitanika i pozitivno korelišu sa antropometrijskim parametrima, ultrasonografskim parametrima masno tkivnih depoa, sa parametrima insulinske rezistencije, proaterogenim lipidskim statusom i parametrima inflamatornog odgovora. Antropometrijski parametri- obim vrata, odnos obima struka i kuka i indeks telesne mase imaju trend porasta sa porastom kardiometaboličkog sindroma u grupi gojaznih ispitanika. Gojaznost i kardiometabolički sindrom značajan su doprinoseći faktor za nastanak poremećaja geometrije miokarda leve komore.

| | |
|---|---|
| | <p>Rizik za nastanak poremećaja geometrije miokarda leve komore trostruko je veći kod ispitanika starijih od 40 godina, nezavisno od pola i prisustva arterijske hipertenzije. Koncentrični remodeling je najzastupljeniji oblik geometrije miokarda leve komore, dok ekscentrična hipertrofija nije dijagnostikovana kod ispitivane i kontrolne grupe. Proaterogeni lipidski profil, parametri insulinske rezistencije i proinflamatorni parametri su povezani sa koncentričnim remodelingom i koncentričnom hipertrofijom miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika. Parametri dijastolne funkcije miokarda leve komore u ispitivanoj grupi gojaznih razlikuju se u odnosu na kontrolnu grupu normalno uhranjenih, dok kod parametara sistolne funkcije ova povezanost ne postoji.</p> |
| Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP | 28.05.2020. godine |
| Datum odbrane: DO | |
| Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO | predsednik: član: član: |

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 | |
| Author: AU | Veljko Crnobrnja |
| Mentor: MN | Branislava Ilinčić, MD, PhD Anastazija Stojšić- Milosavljević, MD, PhD |
| Title: TI | Association between left ventricular myocardial geometry and phenotypic characteristics of adipose tissue in obese individuals |
| Language of text: LT | Serbian / Latin |
| Language of abstract: LA | Serbian / English |
| Country of publication: CP | Republic of Serbia |
| Locality of publication: LP | Vojvodina |

| | |
|-----------------------------|---|
| Publication year: PY | 2020 |
| Publisher: PU | Author's reprint |
| Publication place: PP | Novi Sad, Hajduk Veljkova 3 |
| Physical description: PD | Chapters 10 / pages 235 / pictures 16 / graphs 3 / 480 references and 4 attachmants |
| Scientific field SF | Medicine |
| Scientific discipline SD | Pathophysiology |
| Subject, Key words SKW | Hypertrophy, Left Ventricular; Obesity; Metabolic Syndrome; Ventricular Function, Left; Ventricular Remodeling; Adipose Tissue; Frizzled Receptors; Resistin; Adipokines |
| UC | 616-008.84-092:616.12-073 |
| Holding data: HD | Library of Medical Faculty Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia |
| Note: N | |
| Abstract: AB | <p>INTRODUCTION: Obesity is one of the most important diseases of modern medicine in the group of chronic non-communicable diseases. The influence of increased body fat mass is especially important in the pathogenesis of cardiovascular diseases, with possible consequences for the occurrence of heart failure, coronary insufficiency and rhythm disorders. Disproportion in the effects of aggressive factors, mechanical factors due to weight gain, and functional factors due to disorders of adipokine secretion and present risk factors, make it difficult to prevent disorders on target organs. The very fact that obesity as a chronic disease leads to comorbidities in the heart, with the presence of traditional risk factors, focuses on the interaction of proinflammatory adipokines of dysfunctional adipose tissue and left ventricular myocardial geometry disorder in the first place.</p> <p>OBJECTIVE: To examine the relationship between the size of subcutaneous and visceral abdominal fat depots, circulating concentrations</p> |

of chemerin and SFRP-5 and left ventricular myocardial geometry in obese patients with cardiometabolic syndrome, as well as to determine whether the increase in cardiometabolic syndrome contributes to higher frequency of geometric disorders in obese subjects.

MATERIAL AND METHODS: The study included obese subjects, without any associated comorbidities, as well as healthy normally fed subjects matched by age and gender who made up the control group. Additionally, the examined group was divided into three subgroups according to the criteria for the existence of cardiometabolic syndrome. All subjects underwent anthropometric measurements, analysis of body composition components, laboratory analysis of blood samples on automated analytical systems, with determination of glucose metabolism parameters (basal and 2 hours during oral glucose tolerance test), lipids and lipoproteins and inflammation parameters. Serum concentrations of proinflammatory adipokine, chemerin, and resistin, and the anti-inflammatory adipokine SFRP-5, respectively, were determined by ELISA, Enzyme-linked immunosorbent Assay, manufactured by R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA. Echocardiographic two-dimensional transthoracic examinations of the heart (2D, pulse, tissue and color Doppler) were performed on an ultrasound machine Vivid 9, manufactured by "General Electrics Co", using a low frequency probe of 2.5 MHz, while for ultrasonographic measurement of visceral and subcutaneous thickness adipose tissue used General Electric (GE) Logic 7.

RESULTS: Obese subjects had statistically significantly higher values of proinflammatory adipokines chemerin and resistin compared to normally fed subjects in the control group (47.6 (41.4-54) vs 24.6 (16.8-32.4), $P = 0.00$) and resistin (4.73 (4.52-4.93) vs 3.75 (3.19-4.30), $P = 0.00$), while the values of anti-inflammatory SFRP-5 have no statistically significant difference. Obese subjects had a positive correlation of serum proinflammatory chemerin concentration with body mass index ($r = 0.41$, $P = 0.00$), waist circumference ($r = 0.46$, $P = 0.00$), hip circumference ($r = 0.41$, $P = 0.00$), and FAT (kg) ($r = 0.36$, $P = 0.00$), with neck circumference ($r = 0.26$, $P = 0.01$) and with the percentage of adipose tissue FAT kg ($r = 0.28$, $P = 0.01$). Also, obese subjects had a statistically positive correlation between chemerin and subcutaneous adipose tissue parameters (Max SFTa $r = 0.35$, $P = 0.00$), (Max SFTb $r = 0.45$, $P = 0.00$), (Max PFT $r = 0.34$, $P = 0.00$) and intra-abdominal adipose tissue ($r = 0.37$, $P = 0.00$). A statistically positive correlation was found between proinflammatory chemerin and insulin resistance parameters (glucose after 2 hours $r = 0.29$, $P = 0.00$), insulin on an empty stomach $r = 0.47$, $P = 0.00$, insulin after 2h $r = 0.24$, $P = 0.03$, HOMA-IR $r = 0.45$, $P = 0.00$ and MATSUDA index $r = -0.34$, $P = 0.00$, proatherogenic lipid status (TGL $r = 0.34$, $P = 0.00$, Apo B / Apo AI $r = 0.31$, $P = 0.00$, IA $r = 0.25$, $P = 0.02$, Apo AI $r = -0.31$, $P = 0.00$, HDL- chol $r = -0.27$, $P = 0.01$ and Apo B $r = -0.26$, $P = 0.01$) and inflammation parameters (fibrinogen $r = 0.38$, $P = 0.00$)

and hs-CRP $r = 0.29$, $P = 0.01$). Neck circumference and waist-hip circumference relation in the examined group of obese had a statistically significant increase with increasing degree of cardiometabolic risk (39.3 ± 4.5 cm vs 40.7 ± 4 cm vs 42.5 ± 4.6 cm and 0.9 ± 0.9 vs 1 ± 0.2 vs 1 ± 0.8). Obesity and cardiometabolic syndrome had a significant contributing factor to the development of left ventricular geometry disorders (16/53 vs 21/5; $p = 0.000$, $\Phi = 0.526$), without a statistically significant difference in the prevalence of disorders in relation to the degree of cardiometabolic risk (19/29 vs 21 / 25 vs 13/16, $X = 0.24$). Examinees older than 40 years, regardless of gender and the presence of arterial hypertension, had a risk of developing left ventricular geometry disorders (Odds ratio 3.49 (0.99 - 12.22), $p = 0.04$). In obese subjects with cardiometabolic syndrome, concentric remodeling was the most common form of left ventricular myocardial geometry (Group 1: 19/19, Group 2: 15/21, Group 3: 10/13, $p = 0.25$). Statistical difference between the parameters of systolic function was insignificant between the examined and control groups, while statistical difference between the parameters of left ventricular myocardial diastolic function in the examined group of obese compared to the control group was significant ($e's 0.1 \pm 0.02$ vs 0.12 ± 0.02 , $p = 0.000$ and $E / e'av 8.75 \pm 1.81$ vs 6.64 ± 1.08 , $p = 0.000$). Concentric remodeling and concentric left ventricular hypertrophy in the group of obese subjects were statistically significantly associated with insulin resistance (insulin on an empty stomach $r = 0.434$, $P = 0.001$), HOMA-IR $r = 0.419$, $P = 0.012$, MATSUDA $r = -0.455$, $P = 0.006$), proatherogenic lipid parameters (TGL $r = 0.329$ $P = 0.043$), (HDL-cholesterol $r = -0.365$, $P = 0.031$); (IA $r = 0.354$, $P = 0.037$); (Apo A-I $r = -0.373$, $P = 0.027$); (Apo B $r = 0.317$, $P = 0.014$); (Apo B / Apo A-I $r = 0.411$, $P = 0.014$).

CONCLUSION: Proinflammatory adipokines chemerin and resistin have significantly higher values in the group of obese compared to the group of normally fed subjects and are positively correlated with anthropometric parameters, ultrasonographic parameters of adipose tissue depots, with insulin resistance parameters, proatherogenic lipid status and parameters of inflammatory response. Anthropometric parameters - neck circumference, waist and hip circumference relation and body mass index have an increasing trend with an increase in cardiometabolic syndrome in the group of obese subjects. Obesity and cardiometabolic syndrome are significant contributing factors to the development of left ventricular myocardial geometry disorders. The risk of developing left ventricular myocardial geometry disorders is three times higher in examinees older than 40, regardless of gender and the presence of arterial hypertension. Concentric remodeling is the most common form of left ventricular myocardial geometry, while eccentric hypertrophy has not been diagnosed in the study and control groups. Proatherogenic lipid profile, insulin resistance parameters, and proinflammatory parameters are associated with concentric remodeling and concentric left ventricular myocardial hypertrophy in a group of obese subjects. The parameters of diastolic

| | |
|---------------------------------|---|
| | function of the left ventricular myocardium in the examined group of obese people differ in relation to the control group of normally fed, while in the parameters of systolic function this connection does not exist. |
| Accepted on Senate on: AS | 28.05.2020. |
| Defended: DE | |
| Thesis Defend Board: DB | president: member: member: |

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. GOJAZNOST | 2 |
| 1.1.1. Epidemiologija gojaznosti..... | 2 |
| 1.1.2. Antropometrijske karakteristike gojaznih osoba..... | 4 |
| 1.2. MASNO TKIVO – MORFOLOŠKE I FUNKCIONE KARAKTERISTIKE | 6 |
| 1.2.1. Morfološke karakteristike masnog tkiva..... | 6 |
| 1.2.2. Adipocit..... | 8 |
| 1.2.3. Funkcione karakteristike masnog tkiva..... | 11 |
| 1.2.4. Adipozopatija..... | 12 |
| 1.3. MASNO TKIVO KAO ENDOKRINA ŽLEZDA | 19 |
| 1.4. HEMERIN | 22 |
| 1.4.1. Hemerin- sinteza, struktura i metabolizam | 22 |
| 1.4.2. Receptori hemerina | 24 |
| 1.4.3. Uloga hemerina u patogenezi pojedinih oboljenja..... | 26 |
| 1.4.3.1. Efekti hemerina na metaboličke procese..... | 27 |
| 1.4.3.2. Efekti hemerina na efekte kardiovaskularnog sistema..... | 29 |
| 1.4.3.3. Efekti hemerina na druga patološka stanja..... | 31 |
| 1.5. BESKRILNI N- TIP SINGALNI PUT | 32 |
| 1.6. IZLUČENI FRIZZLEDU SLIČAN PROTEIN-5 | 33 |
| 1.6.1. SFRP- 5 i gojaznost..... | 34 |
| 1.6.2. SFRP- 5 i insulinska rezistencija | 36 |
| 1.6.3. SFRP- 5 i inflamacija..... | 38 |
| 1.6.4. SFRP- 5 i kardiovaskularni sistem..... | 39 |
| 1.7. REZISTIN..... | 39 |
| 1.7.1. Rezistin i insulinska rezistencija | 40 |
| 1.7.2. Rezistin i inflamacija | 41 |
| 1.7.3. Rezistin i dislipidemija..... | 41 |
| 1.7.4. Rezistin i kardiovaskularni sistem | 42 |
| 1.8. GOJAZNOST I KARDIOVASKULARNE BOLESTI | 43 |
| 1.8.1. Gojaznost i faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti..... | 43 |
| 1.8.1.1. Gojaznost i srčana insuficijencija..... | 45 |
| 1.8.1.2. Gojaznost i hipertenzija | 48 |
| 1.8.1.3. Gojaznost i poremećaj srčanog ritma..... | 51 |

| | |
|---|-----|
| 1.8.2. Geometrija leve komore u gojznosti | 52 |
| 1.8.2.1. Mehanizam promene geometrije leve komore u gojznosti..... | 53 |
| 1.8.2.2. Remodeling leve pretkomore u gojznosti..... | 55 |
| 1.8.2.3. Sistolna (dis)funkcija leve komore u gojznosti | 56 |
| 1.8.2.4. Dijastolna (dis)funkcija leve komore u gojznosti..... | 56 |
| 1.8.2.5. Mehanizam nastanka sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore u gojznosti | 58 |
| 1.8.2.6. Remodeling desne komore u gojznosti | 59 |
| 2. RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 60 |
| 2.1. CILJEVI..... | 60 |
| 2.2. HIPOTEZE | 60 |
| 3. MATERIJAL I METODE | 61 |
| 3.1. ISPITANICI..... | 61 |
| 3.1.1. Konstrukcija i način izbora uzorka | 61 |
| 3.2. PROTOK ISPITIVANJA..... | 64 |
| 3.3. METODE ISPITIVANJA..... | 64 |
| 3.3.1. Antropometrijska merenja..... | 64 |
| 3.3.2. Laboratorijske analize | 66 |
| 3.3.3. Određivanje serumskih koncentracija hemerina i rezistina..... | 69 |
| 3.3.4. Određivanje serumske koncentracije SFRP5 | 70 |
| 3.3.5. Određivanje ehokardiografskih parametara srca..... | 71 |
| 3.3.6. Ultrasonografsko određivanje debljine masnog tkiva..... | 74 |
| 3.4. STATISTIČKE METODE..... | 75 |
| 4. REZULTATI..... | 78 |
| 4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI | 78 |
| 4.1.1. Demografski podaci ispitivane i kontrolne grupe | 78 |
| 4.1.2. Antropometrijske karakteristike ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi | 79 |
| 4.1.3. Parametri metabolizma glikoze u ispitivanoj i kontrolnoj grupi..... | 83 |
| 4.1.4. Parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa u ispitivanoj i kontrolnoj grupi | 87 |
| 4.1.5. Parametri inflamatornog odgovora kod ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi | 92 |
| 4.1.6. Ispitivanje vrednosti ultrazvučnih merenja visceralnog i subkutanog masnog tkiva u ispitivanoj i kontrolnoj grupi..... | 94 |
| 4.1.7. Ispitivanje vrednosti parametara ehosonografskog pregleda srca..... | 99 |
| 4.1.8. Ispitivanje vrednosti merenja arterijskog krvnog pritiska u ispitivanoj grupi..... | 103 |
| 4.1.9. Prisustvo poremećaja geometrije miokarada leve komore..... | 108 |

| | |
|--|-----|
| 4.2. ISPITIVANJE ENDOKRINE FUNCKIJE MASNOG TKIVA – CIRKULIŠUĆE KONCENTRACIJE ADIPOKINA | 113 |
| 4.2.1. Koncentracije adipokina u ispitivanoj i kontrolnoj grupi | 113 |
| 4.3. KORELACIONA I REGRESIONA ANALIZA IZMEĐU HEMERINA I SFRP-5 i ANALIZIRANIH PARAMETARA | 116 |
| 4.3.1. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i antropometrijskih parametara | 116 |
| 4.3.2. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i metabolizma glikoze | 117 |
| 4.3.3. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i lipidskog i lipoproteinskog statusa..... | 118 |
| 4.3.4. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i parametara inflamacije..... | 119 |
| 4.3.5. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i cistaina C i mokraćne kiseline | 120 |
| 4.3.6. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i pojedinih kompartmana masnog tkiva | 120 |
| 4.3.7. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i parametara ehosonografskog pregleda srca | 121 |
| 4.3.8. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska..... | 123 |
| 4.3.9. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5, veličine subkutanih i visceralnih masnih depoa i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom | 124 |
| 4.3.10. Korelaciona analiza između parametara metabolizma glikoze, lipidskog statusa i lipoproteinskog statusa, parametara inflamacije, arterijskog krvnog pritiska i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom | 126 |
| 4.4. BINARNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA | 130 |
| 4.5. MULTINOMINALNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA | 131 |
| 5. DISKUSIJA | 133 |
| 6. ZAKLJUČCI..... | 159 |
| 7. LITERATURA | 162 |
| 8. PRILOZI | 220 |
| 9. LISTA SKRAĆENICA..... | 224 |
| 10. PLAN TRETMANA PODATAKA | 229 |

Ova doktorska disertacija predstavlja krunu mog dosadašnjeg profesionalnog razvoja. Iz tog razloga koristim ovu priliku da se zahvalim izuzetnim ljudima, kolegama, koji su bili sa mnom i uz mene tokom izrade doktorata.

Prvo, želim da se zahvalim svojim izuzetnim mentorkama doc. dr Branislavi Ilinčić i prof. dr Anastaziji Stojšić Milosavljević. Bez njihovog zalaganja, znanja, iskustva i nepresušnog izvora saveta, ovog doktorata ne bi bilo u ovoj formi. Podrška i usmeravanje tokom realizacije disertacije za mene su od neprocenjivog značaja. Hvala vam!

Veliku zahvalnost dugujem svim kolegama iz Centra za laboratorijsku medicinu, kolegama sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, kolegama iz Centra za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine, kao i kolegama sa Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine koji su aktivno učestvovali u eksperimentalnom delu disertacije.

Takođe, zahvalnost dugujem i prof. dr Mladeni Lalić Popović, na pomoći u statističkoj obradi dobijenih rezultata.

Zahvalnost dugujem svojim roditeljima, bratu.

Na kraju, neizmernu zahvalnost dugujem svojoj supruzi Jeleni, koja je bila uz mene, dok sam korak po korak išao putem do uspeha i mojoj divnoj ćerki Ani kojoj ovu doktorsku disertaciju i posvećujem.

1. UVOD

Gojaznost je jedno od najznačajnijih oboljenja savremene medicine u grupi hroničnih nezaznih bolesti. O značaju oboljenja koje ima pandemijski karakter govore epidemiološki podaci o incidenciji, morbiditetu i mortalitetu povezanih sa gojaznosti. U disertaciji se posebno razmatra mogući uticaj uvećane masne mase tela u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (KVB), sa mogućim posledicama za nastanak insuficijencije srca, koronarne insuficijencije, poremećaja ritma, kao najznačajnijim uzrocima mortaliteta od KVB u našoj populaciji.

U osnovi fiziološke interakcije između masnog tkiva i organa kardiovaskularnog sistema (KVS) su brojni homeostatski mehanizmi koji su veoma vulnerabilni. Sa porastom veličine, ali i fenotipskih karakteristika masnog tkiva adaptivne ili maladaptivne promene srca i krvnih sudova su individualne karakteristike gojaznog bolesnika. Adipokinski profil koji usmerava modulaciju morfoloških i funkcionalnih karakteristika miokarda, kao i prisustvo kardiometaboličkih faktora rizika - insulinske rezistencije, arterijske hipertenzije, dislipidemije i drugih, određuje rizik za nastanak maladaptivnih promena na srcu sa trajnim posledicama. Identifikacija novih proinflamatornih adipokina i utvrđivanje njihovih pleotropnih, autokrinih, parakrinih i endokrinih efekata u bazičnim istraživanjima, ostavljaju otvorena vrata za klinička istraživanja za potrebnim odgovorima u identifikaciji gojaznih osoba sa rizikom. Noviji član velike porodice adipokina, hemerin, sa višestrukim efektima u inflamaciji, hiperplaziji i angiogenezi je mogući doprinosni faktor u maladaptivnim promena u miokardu kod gojaznih pacijenata. Sa druge strane medijatori iz grupe uvrnutih proteina, kao što je izlučeni protein sličan frizledu- 5 (SFRP-5), sa antiinflamatornim efektima, imaju povoljnu učinkovitost na brojne procese koji održavaju ravnotežu.

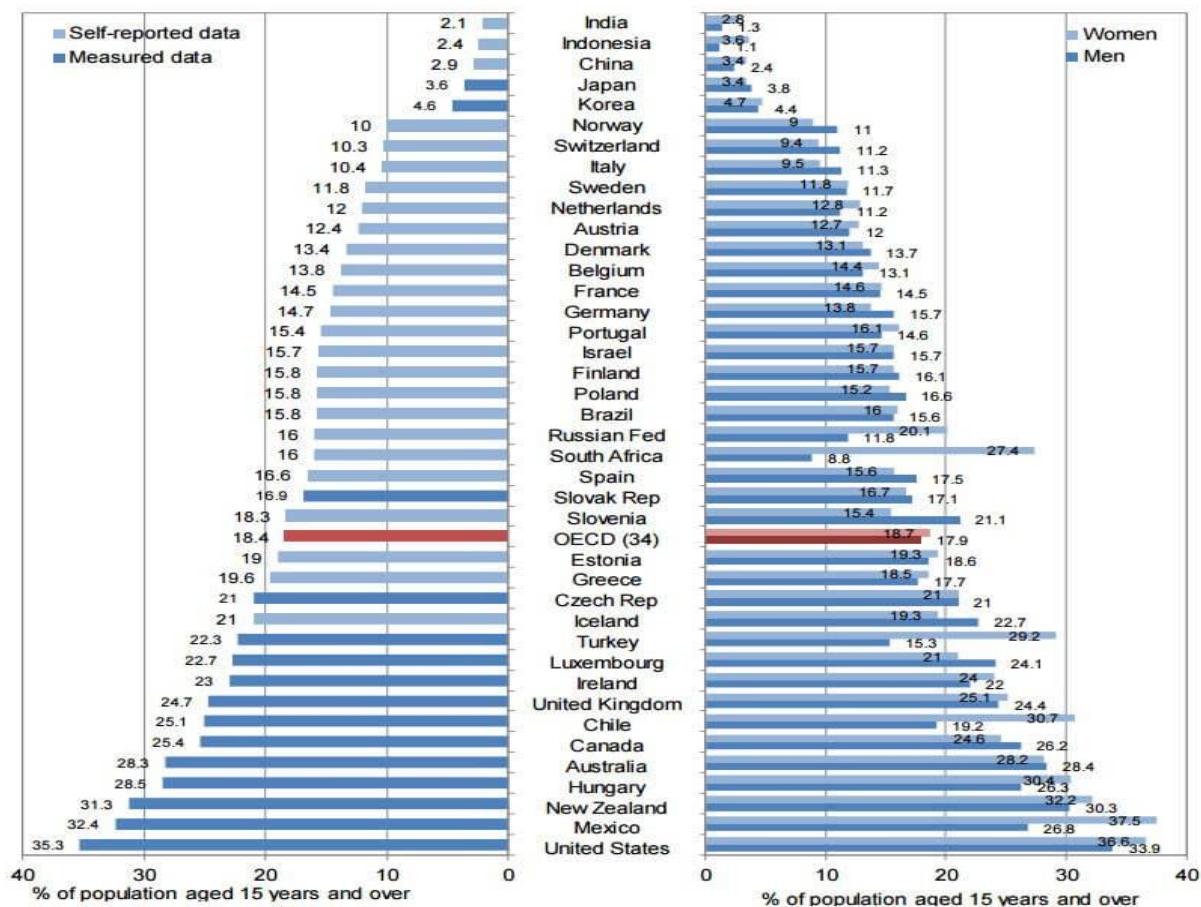
Upravo postojanje disproporcije u efektima agresivnih faktora, mehaničkih zbog uvećanja telesne mase, i funkcionalnih zbog poremećaja adipokinske sekrecije i prisutnih faktora rizika, otežavaju prevenciju poremećaja na ciljnim organima. Sama činjenica da gojaznost kao hronična bolest dovodi do nastanka komorbiditeta na srcu, uz prisutne tradicionalne faktore rizika, stavlja u fokus interakciju proinflamatornih adipokina disfunkcionalnog masnog tkiva i poremećaj geometrije srca na prvo mesto. Povezanost fenotipske modulacije masnog tkiva u gojaznosti i poremećaja geometrije srca mogu da pruže nove pravce u dijagnostici i prevenciji KVB.

1.1. GOJAZNOST

1.1.1. Epidemiologija gojaznosti

Gojaznost se definiše kao uvećanje masne mase tela u ukupnoj telesnoj masi, u meri koja narušava zdravlje i dovodi do niza zdravstvenih komplikacija, kao što su dijabetes melitus tip 2 (DM tip2), kardiovaskularna oboljenja i pojedini tumori [1]. Ova definicija Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kao opšteprihvaćena, jasno ističe razliku gojaznosti od drugih oboljenja koje prati uvećanje ukupne telesne mase (TM), obzirom da uvećanjem masne mase tela dolazi do razvoja čitavog niza poremećaja. U većini slučajeva, uvećanje TM nastaje na račun masne mase tela, ali primenom savremenih postupaka za određivanje telesne kompozicije, uočena su izvesna odstupanja. Gojaznost je u osnovi heterogeno, multifaktorijalno i kompleksno oboljenje, koje prema poslednjim literaturnim podacima zahvata više od trećine ukupne svetske populacije [2, 3]. Takođe, istraživanja SZO govore da je u svetu trenutno oko 1,9 milijardu ljudi predgojazno ili gojazno. Ukoliko se nastave ovi trendovi, procena je da će do 2030. godine preko 38 % ukupne svetske populacije biti predgojazno ili gojazno [4].

Slika 1. Zastupljenost gojaznosti u populaciji odraslih, preuzeto iz Kelly T et al. [4]



U Srbiji, prema poslednjim literaturnim podacima iz 2016. godine, prevalencija predgojaznosti i gojaznosti u odrasloj populaciji iznosi čak 56 %, u dečijem uzrastu prevalencija je 19 %, dok je u školskom uzrastu, prevalencija predgojaznosti i gojaznosti 7,3 % [5-7]. Prve indicije za postojanje globalne epidemije gojaznosti potiču iz radova u američkim i evropskim časopisima. Podaci od 1992.-1998. godine, odnosno od 1998.-2005. godine u okviru EPIC studije (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study*), koja je obuhvatila populaciju pet evropskih zemalja dovela je do zaključka da se prevalencija gojaznosti povećala sa 13 % na 17 % u periodu praćenja [8]. Studije nakon EPIC-a pokazuju različitost prevalencije gojaznosti u pojedinim populacijama evropskih

zemalja, od svega 4 % u populaciji Francuske do čak 32 % u populaciji Češke, dok zemlje Istočne Evrope i mediteranske zemlje imaju veću prevalenciju gojaznosti u odnosu na skandinavske zemlje [9]. Danas je prema savremenim vodičima gojaznost jasno definisana kao hronična bolest i dokazano je koji su to faktori rizika odgovorni za nastanak gojaznosti. Međutim i dalje postoji veliki jaz koliko udruženih faktora rizika je neophodno kako bi došlo do nastanka gojaznosti. Faktori koji dovode do nastanka gojaznosti se mogu podeliti u nekoliko kategorija: genetski faktori, socioekonomski faktori, faktori okoline i individualno ponašanje pojedinca, pri čemu samo genetski faktori nisu podložni promenama.

1.1.2. Antropometrijske karakteristike gojaznih osoba

Dijagnostika gojaznosti inicijalno podrazumeva pojedina antropometrijska merenja koja nam govore o uhranjenosti i distribuciji depoa masnog tkiva. Takođe pojedinim metodama možemo dobiti i podatak o telesnoj kompoziciji, odnosno o udelu masne mase tela u ukupnoj TM. Indeks telesne mase (ITM) je prost i reproducibilan antropometrijski podatak koji predstavlja odnos telesne mase (TM) i kvadrata telesne visine (TV) izražene u metrima $ITM (kg/m^2) = TM (kg) / TV^2 (m^2)$. Ovaj antropometrijski pokazatelj uveden je u svakodnevnu kliničku praksu još 1972. godine od strane Kejsa i saradnika [10]. Indeks telesne mase klasifikuje nekoliko kategorija: pothranjenost $ITM \leq 18,5 kg/m^2$, normalna uhranjenost $ITM = 18-24,9 kg/m^2$, predgojaznost $ITM = 25-29,9 kg/m^2$ i tri kategorije gojaznosti: gojaznost I stepena $ITM = 30-34,9 kg/m^2$, gojaznost II stepena $ITM = 35-39,9 kg/m^2$ i gojaznost III stepena gde je $ITM \geq 40 kg/m^2$. Bez obzira na postojanje izvesnih odstupanja u pojedinim grupama ispitanika, ITM se i dalje koristi kao inicijalni antropometrijski pokazatelj dijagnostike ove bolesti [1], [11-13]. Ekcesivno nakupljanje masnog tkiva najizraženije je u predelu abdomena te se obim struka (OS), kao antropometrijski pokazatelj, izdvojio kao

dobar prediktor visceralne gojaznosti. Obim struka preko 102 cm za muškarce, odnosno 88 cm za žene predstavlja rizik za nastanak metaboličkog sindroma, koji je u osnovi nezavisni faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja [14], dok se odnos obima struka i kuka (OS/OK) pokazao kao dobar prediktor rizika metaboličkih komplikacija u gojaznosti [15]. Nedostatak merenja OS je što meri pored abdominalnog masnog tkiva i mišićnu masu tela.

Iako na osnovu gore navedenih antropometrijskih parametara možemo dobiti okvirnu sliku distribucije masnog tkiva, preciznije podatke o količini masnog tkiva dobijamo metodom bioelektrične impedancne analize (BIA), kojom možemo detaljnije odrediti distribuciju i veličinu ukupne masne mase tela, odnosno regionalnu distribuciju pojedinih kompartmana masnog tkiva. Procenat masnog tkiva u ukupnoj TM kod normalno uhranjenih muškaraca iznosi 9-18%, dok je kod žena 14-28%. Kod gojaznih osoba taj procenat može biti i nekoliko puta veći [16-19]. U cilju dijagnostike gojaznosti neophodna je i precizna kvantifikacija depoa masnog tkiva, jer je distribucija masnog tkiva ključna u proceni rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i metaboličkih bolesti. Tako su u kliničku praksu ušle i vizualizacione metode: ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) [20, 21].

Ultrazvučno merenje debljine masnog tkiva nije prisutno u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a u cilju evaluacije veličine depoa masnog tkiva. Istraživanja telesne kompozicije kod atleta, svrstala su ultrazvučno merenje u standardne vizualizacione pretrage, pri čemu zbog svoje manje veličine i mogućnosti prenošenja ima prednost u odnosu na CT, MR i denzitometriju (DXA) [22]. Ultrazvuk je bezbedna dijagnostička metoda. Zagrevanje delova tela do kojih se dolazi tokom samog pregleda je u fiziološki dozvoljenim granicama i ne predstavlja rizik po zdravlje pacijenta [23]. Pregled ultrazvukom može da omogući evaluaciju debljine masnog tkiva, mišićnog tkiva, debljinu kože, a takođe njegova primena je veoma

važna u cilju diferentovanja visceralnog i subkutanog masnog tkiva [24]. Iako je ova metoda skuplja u odnosu na pojedine antropometrijske metode, kao na primer BIA, ultrazvuk ima nekoliko prednosti. Izračunavnije masne mase tela, metodom BIA, zavisi i od stanja hidracije, dok merenje debljine kožnih nabora nije preporučljivo kod gojaznih osoba, obzirom da praktično nema jakog pritiska na površinu kože prilikom samog izvođenja pregleda. Međutim, ova metoda i pored svoje značajne uloge i prednosti u odnosu na druge metode, ima i pojedina ograničenja. U to spadaju vizuelizacija pojedinih artefakata (mišićna fascija na spoju subkutanog masnog tkiva i mišića), zatim pritisak sondom na površinu kože, koji može da dovode do redukcije debljine merenog subkutanog masnog tkiva, kao i neophodna standardizacija merenja [25].

1.2. MASNO TKIVO – MORFOLOŠKE I FUNKCIONE KARAKTERISTIKE

1.2.1. Morfološke karakteristike masnog tkiva

Masno tkivo je vrsta fibroznog vezivnog tkiva koja se sastoji iz zrelih adipocita vaskularne strome i adipocitnih prekursora. Masno tkivo učestvuje u procesima hematopoeze, imunološkog odgovora i učestvuje u sintezi adipokina [26]. Masno tkivo je u funkcijskom smislu veoma aktivno jer postoji stalna ravnoteža između stvaranja i razgradnje masnih ćelija, čime se održava ukupna koncentracija triglicerida (TGL) [26]. Karakteristika masnog tkiva je da je heterogene građe, odnosno da se sastoji iz nekoliko vrsta ćelija koje imaju i različite funkcije. Tako, masno tkivo se u morfološkom smislu sastoji iz preadipocita, zrelih adipocita, endotelnih ćelija, makrofaga i fibroblasta [27]. Heterogenost masnog tkiva ogleda se i u činjenici da je sastavljeno iz dva različita tipa tkiva, koja imaju različite metaboličke i fiziološke uloge u organizmu. To su braon masno tkivo (*engl. brown adipose tissue- BAT*), odnosno belo masno tkivo (*engl. white adipose tissue-WAT*). Anatomski, BAT se nalazi u

regiji vrata, tačnije u supraklavikularnoj regiji, a histološki je izrazito nepravilnog, višeugaonog oblika, sa velikim brojem mitohondrija i dobro je vaskularizovano. Osnovna uloga BAT-a je održavanja telesne toplote i telesne temperature u odojčetskom uzrastu. Takođe, studije su pokazale da BAT može da dovede do povećanog preuzimanja glikoze od strane ćelija, kao i da BAT negativno koreliše sa insulinskom rezistencijom (IR) i gojaznošću. [28, 29]. Belo masno tkivo je pravilne histološke građe, okruglog je oblika, sadrži značajno manje mitohondrija u odnosu na BAT. Osnovna uloga WAT je skladištenje i čuvanje slobodnih masnih kiselina (SMK) u formi triglicerida (TGL), nakon obroka- lipogeneza, odnosno njihovo iskorišćavanje u periodima gladovanja- lipoliza, a u cilju omogućavanja dovoljno energije za svakodnevne metaboličke procese. Belo masno tkivo je za razliku od braon masnog tkiva rasprostranjeno u mnogobrojnim „kompartmanima“ u telu. Depoi WAT nalaze se najviše u regiji abdomena, smešteni u dva kompartmana- subkutano masno tkivo i visceralno masno tkivo. Subkutano masno tkivo ima ulogu u skladištenju viška kalorija unetih hranom, dok visceralno abdominalno masno tkivo (mezenterično i omentalno) ima ulogu u snabdevanju unutrašnjih organa energijom. Kod odraslih osoba subkutano masno tkivo čini preko 80 % depoa masnog tkiva u odnosu na visceralno masno tkivo [30].

Depoi subkutanog i visceralnog masnog tkiva u abdominalnoj regiji odgovorni su za nastanak tzv. androidnog tipa gojaznosti. Takođe, visceralno masno tkivo u poređenju sa subkutanom masnim tkivom sadrži veći broj ćelija po jedinici mase, bolje je prokrvljeno, ima veći broj glikokortikoidnih i androgenih receptora, što može da objasni ulogu u nastanku metaboličkih komplikacija [31]. Povećanje depoa visceralnog masnog tkiva predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak smanjene glikozne tolerancije, IR, metaboličkog sindroma (MS) i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Nakupljanje visceralnog masnog tkiva je i polno determinisano, tako ono čini oko 20 % kod muškaraca i svega oko 6 % kod žena, koje imaju izraženije depoe u gluteofemoralnoj regii (ginoidni tip gojaznosti). Ova polna uslovljenost

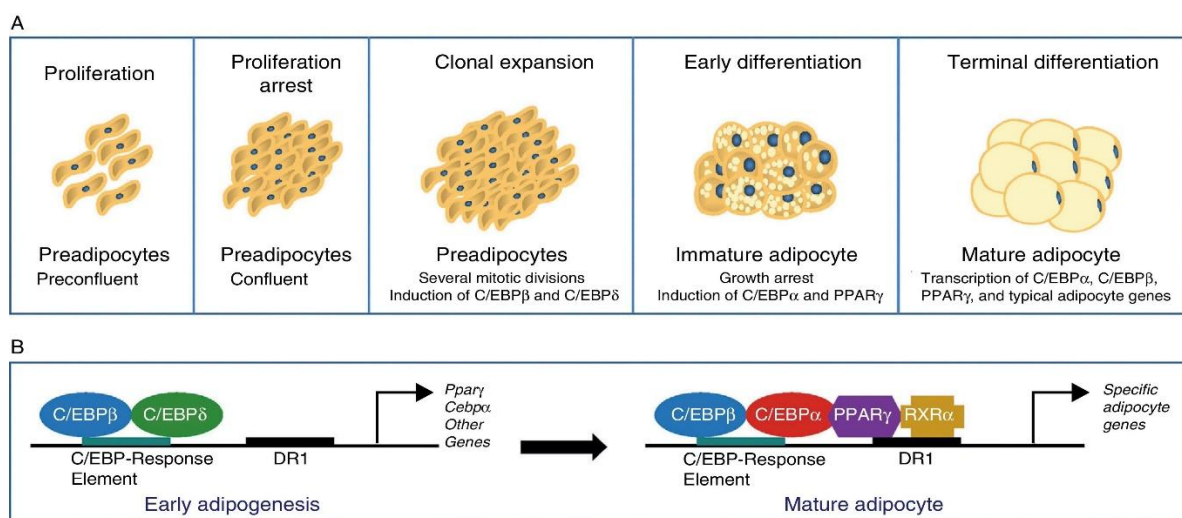
depoa masnog tkiva određena je upravo uticajem polnih hormona. Bitno je naglastiti i da su pojedini kompartmani visceralnih depoa masnog tkiva (omentalno, mezenterično), metabolički aktivniji u odnosu na subkutano masno tkivo (ingvinalno, mamarno, gluteofemoralno) [32]. Postoji jasna razlika između funkcija subkutanog i visceralnog masnog tkiva, koja određuje i njihovu fiziološku ulogu. Visceralno masno tkivo se smatra biološki aktivnijim jer sekretuje mnoštvo različitih bioaktivnih supstanci, dok se negativni efekti subkutanog masnog tkiva takođe moraju uzeti u razmatranje, obzirom da subkutano masno tkivo čini oko 80 % ukupnog depoa masnog tkiva. Zato, za narušen metabolizam slobodnih masnih kiselina (SMK) i narušenu endokrinu funkciju masnog tkiva u gojznosti, podrazumeva se da visceralno masno tkivo ima glavnu ulogu, ali se ne isključuje i veliki doprinos subkutanog masnog tkiva [33, 34].

1.2.2. Adipocit

Masna masa tela određena je veličinom i brojem adipocita. Adipocit je osnovna funkcijska jedinica masnog tkiva, mezenhimalnog je porekla i čini preko 50 % ćelijske komponente masnog tkiva, dok ostatak čine preadipociti, endotelne ćelije, fibroblasti, makrofazi i nervne ćelije. Nastanak novih adipocita- adipogeneza, omogućena je zahvaljujući mezenhimalnoj matičnoj ćeliji (*eng. mesenchimal stem cell- MSC*) koja se nalazi u vaskularnoj stromi masnog tkiva. Iz nje nastaju preadipocit i adipocit. Pored adipocita iz mezenhimalne matične ćelije nastaju i poprečnoprugasti mišići, osteociti hondroblasti [35]. Adipocit tokom svog nastajanja i sazrevanja prolazi kroz nekoliko faza od preadipocita do zrelog adipocita. Julijen i saradnici još 1989. godine otkrili dve različite vrste adipocita u masnom tkivu, zrele adipocite koji su imali izgled lipidske kapljice, odnosno ćelije sa manje udela masti- preadipocite [36]. Adipocit predstavlja prvu prepoznatljivu ćeliju masnog tkiva,

dok preadipocit predstavlja intermedijarni stadijum u ovom procesu sazrevanja [37, 38]. Diferencijacija adipocita je kontrolisana uticajem hormona, (glikokortikoidima, testosteronom, insulinom), ekspresijom gena uključenih u diferencijaciju adipocita. Proces nastanka adipocita iz preadipocita dokazan je na animalnom modelu [39]. Prelazak iz preadipocita u adipocit prolazi kroz četiri stadijuma: stadijum mirovanja, stadijum klonalne ekspanzije, stadijum rane diferencijacije i stadijum kasne diferencijacije. Ovi stadijumi su omogućeni zahvaljujući transkripcionim faktorima PPAR γ (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) i C/EBP (eng. *enhancer binding proteins*) [40].

Slika 2. Diferencijacija adipocita, preuzeto Rafols ME. [40]



PPAR γ je glavni transkripcioni faktor adipogeneze i neophodan je za adekvatnu adipocitnu diferencijaciju [39]. PPAR γ je neophodan i u fazi kasne diferencijacije adipocita, tako da ekspresija negativnog PPAR γ dovodi do dediferencijacije adipocita, gubitka lipidske komponente i smanjenja ekspresije adipocitnih markera. Takođe, nedostatak PPAR γ u *in vivo* može da dovede do smrti adipocita braon i belog masnog tkiva. Postoje dve izoforme PPAR γ

(PPAR γ 1 i PPAR γ 2). Iako su obe forme ovog faktora karakteristične za adipocit, PPAR γ 2 se smatra specifičnijim markerom masnog tkiva [39].

C/EBP familija transkripcionih faktora se sastoji iz pet različitih članova (C/EBP δ - C/EBP α , C/EBP β , C/EBP δ , C/EBP γ i CHOP). Ekspresija ovih transkripcionih faktora dokazana je tokom diferencijacije adipocita i to na taj način što prvo dolazi do ekspresije C/EBP β i C/EBP δ , koji potom dovode do ekspresije C/EBP α i PPAR γ [41]. Takođe, adipogenezu mogu da stimulišu i insulinu sličan faktor rasta 1 (eng. *Insulin like grown factor I- IGF-1*), masne kiseline, transformišući faktor rasta beta (eng. *Transform grown factor β -TGF- β*), familija fibroblastnih faktora rasta (FGF), hipoksija i pojedini proinflamatorni citokini [42].

Funkcija adipocita je veoma složena. U fiziološkim uslovima adipocit učestvuje u sintezi i skladištenju masti, učestvuje u sekreciji različitih bioaktivnih molekula, učestvuje u autokrinim, parakrinim i endokrinim funkcijama. Broj adipocita determinisan je još tokom detinjstva, te se stoga promene u masnoj masi tela prepisuju promenom u veličini adipocita. Masno tkivo je konstantno izmenjivo tkivo. Dokazano je da je prosečan vek adipocita oko 8,3 godina i da je povećane masne mase tela uzrokovano na početku hipertrofijom adipocita. Sama masa adipocita raste do 0,8 μ g lipida po ćeliji, gde nakon toga sledi povećanje broja adipocita [43]. Povećano nakupljanje masnog tkiva posledica je povećane lipogeneze, što prvenstveno dovodi do hipertrofije, a potom i do hiperplazije adipocita. Takođe nastanak metaboličkih oboljenja, kao posledica pozitivnog kalorijskog unosa u gojznosti će biti direktna posledica hipertrofije adipocita. Hiperplazija adipocita posledica je dugotrajne hipertrofije adipocita. Pojedine studije došle su do zaključka da gojazni ispitanici imaju veće adipocite u odnosu na normalno uhranjene ispitanike [44], dok je uvećanje masne mase tela, kao posledica hipertrofije i hiperplazije adipocita, praćena promenama u nivou sekrecije

citokina i hemokina, koja može da dovede do nastanka hipoksije, ćelijske smrti, infiltracije zapaljenskim ćelijama i disregulacije metabolizma i skladištenja masnih kiselina [45].

1.2.3. Funkcione karakteristike masnog tkiva

Zreli adipociti sekretuju interleukin- 6 (IL- 6), monocitni vezujući protein hemotakse 1 (MCP- 1), leptin, adiponektin i mnoge druge, koji imaju autokrinu, parakrinu ili endokrinu ulogu u organizmu u smislu regulisanja homeostaze glikoze i lipida. [46]. Ekspresija azot oksid sintetaze (iNOS), MCP-a i IL-6 konstantno povećava frakciju zrelih adipocita, što je dokazano na animalnom modelu, dok paralelno dolazi i do povećanja nivoa 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 1 (HSD1). Enzim HSD-1 reguliše fiziološku funkciju glikokortikoida u masnom tkivu, tako što prevodi aktivnu formu glikokortikoida u neaktivnu, dok istovremeno dovodi i do dalje diferencijacije adipocita [47]. Povećanje ekspresije MCP-1 dovodi do monocitne infiltracije visceralnog masnog tkiva i kasnije do diferencijacije u makrofage masnog tkiva. Makrofazi masnog tkiva sekretuju pojedine hemokine i citokine i na taj način može da nastane proinflamatorno okruženje u masnom tkivu [45].

Vaskularna stroma masnog tkiva sastoji se iz nekoliko metabolički aktivnih ćelija i zapaljenskih ćelija, uključujući preadipocite, endotelne ćelije, fibroblaste, dendritičke ćelije, mastocite, granulocite i makrofage u ekstraćelijskom matriksu. Vaskularna stroma masnog tkiva ima ključnu ulogu u ekspanziji masnog tkiva kod zdravih, normalno uhranjenih osoba [48, 49]. Uvećanje TM povezano je sa povećanjem broja preadipocita. Takođe povećanje preadipocita povezano je i sa nastankom IR. Mnogi hemokini imaju uticaj na preadipocite. Tako Tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α), interferon gama (IFN γ), inteleukin 1 (IL- 1) i IL-6 su odgovorni za nakupljanje lipida u 3T3-L1 preadipocitima [50, 51], pri čemu se delovanje IL-6 ogleda u smanjenju koncentracije adiponektina i GLUT-4 transportera, dok TNF- α

povećava sekreciju IL-6 i MCP-1 [52]. Studije Poulainela i Fogela su pokazale da je sekrecija proinflammatory adipokina veća u preadipocitima u odnosu na adipocite [53], dok je Hirata sa saradnicima dokazao i da enzim odgovoran za regulaciju adipogeneze- fosfolipaza C δ 1 (PLC δ 1), reguliše i diferencijaciju 3T3-L1 preadipocita [54]. Preadipociti sekretuju i tzv. osnovni fibroblastni faktor rasta 2 (FGF-2), koji dovodi do privlačenja zapaljenskih ćelija, monocita i neutrofila, u stanjima hronične inflamacije niskog stepena i ima sinergističko delovanje sa TNF- α i IFN γ , dok u odsutnosti ovih citokina, FGF-2 nije u stanju da indukuje regrutaciju zapaljenskih ćelija [55]. Preadipocitni faktor 1 (Pref- 1), je transmembranski protein izolovan samo u preadipocitima i njegova osnovna uloga je inhibicija adipogeneze. Nivoi Pref- 1 se povećavaju u metabolički oštećenom visceralnom masnom tkivu, njihov broj je odraz veličine masnog tkiva [56]. Kapacitet preadipocita da se podvrgne adipogenezi je ključni faktor u gojznosti i IR. Međutim, potencijal za adipogenezu se smanjuje sa godinama i sa povećanjem koncentracije citokina, preko transkripcionog faktora PPAR- γ [57]. U gojznosti se redukuje kapacitet za *de novo* adipogenezu usled povećanja depoa SMK, što može dovesti do prelaska hiperplastičnog u hipertrofično masno tkivo, koje ima negativne posledice na samo skadištenje SMK.

1.2.4. Adipozopatija

Masno tkivo učestvuje u energetske homeostazi zahvaljujući konstantnim izmenama hranljivih materija u organizmu. Ovo je omogućeno zahvaljujući hipertrofiji i hiperplaziji adipocita. Remodeling masnog tkiva je ubrzan u gojznosti. Smanjeno vaskularno remodelovanje, prekomerna produkcija ekstracelularnog matriksa i povećano stvaranje, odnosno infiltracija imunskim ćelijama za posledicu može imati pojačan proinflammatory odgovor [58]. Koncept „metabolički zdrava“ gojznost, sa druge strane, sugeruje da pojedini

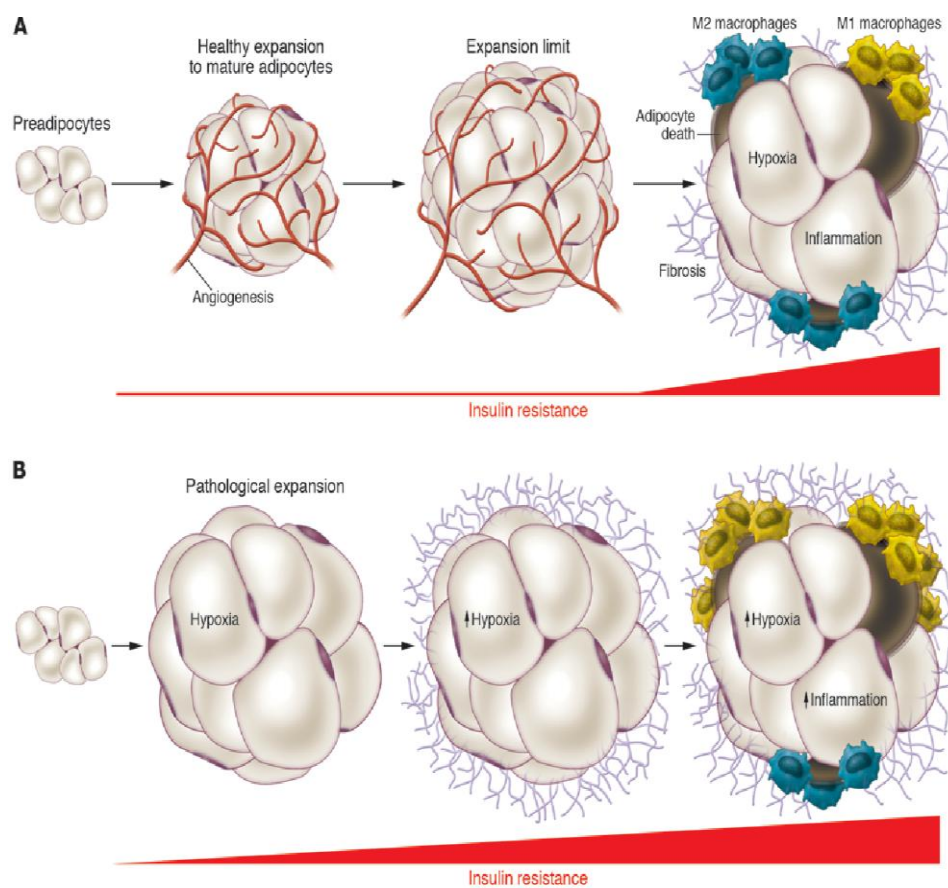
gojazni ljudi mogu očuvati sistemsku osjetljivost na insulin zbog „zdrave“ ekspanzije masnog tkiva, zaobilazeći sve patološke puteve i posledice povezane sa gojaznošću [59].

Disfunkcionalnost masnog tkiva određena je infiltracijom makrofaga. Infiltracija makrofaga u masnom tkivu gojaznih pacijenata je patofiziološki fenomen, koji dovodi do stanja inflamacije, čime se čvrsto uspostavlja fenomen zapaljenskog odgovora, uz IR izazavanu gojaznošću [60, 61]. Međutim, smanjenje TM, odnosno smanjenje depoa visceralnog masnog tkiva rezultuje u smanjenju zapaljenskih markera, što sugerše da je makrofagna infiltracija reverzibilna [62]. Hipetrofija i hiperplazija adipocita dovode do ekspanzije masnog tkiva. Ovo proširenje dovodi do nastanka nebrojenih negativnih efekata uključujući hipoksiju i ćelijsku smrt adipocita, povećanu sekreciju hemokina i disregulaciju sekrecije masnih kiselina [63].

Hipetrofija adipocita dovodi do nastanka lokalne hipoksije u najranijim fazama širenja masnog tkiva, što sugerše da je masno tkivo u gojaznosti slabo oksigenizovano. Takođe, mnogi adipokini masnog tkiva su povezani sa inflamacijom. U njih spadaju inhibitorni faktor migracije makrofaga (MIF), matriks metaloproteinaze MMP2 i MMP 9, IL-6, inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), leptin i mnogi drugi, za koje je karakteristično da su regulisani hipoksijom [64-66]. Glavni regulator homeostaze kiseonika i hipoksije je hipoksijom indukovani faktor 1 (HIF-1). Hipoksijom indukovani faktor 1 dovodi do transkripcije više od 60 gena koji su uključeni u fiziološke procese poput angiogeneze i eritropoeze, na taj način što povećava dopremanje kiseonika u regije sa smanjenom koncentracijom kiseonika. Kao faktor transkripcije, HIF- 1 se sastoji iz kiseonik senzitivne HIF-1 α subjedinice i HIF- 1 β subjedinice, pri čemu je HIF-1 α subjedinica specifična za masno tkivo. Smanjena ekspresija HIF-1 α subjedinice dovodi do hipoksije u

disfunkcionalnom masnom tkivu i do fibroze, što doprinosi lokalnoj inflamatornoj reakciji [67, 68].

Slika 3. Remodeling masnog tkiva u gojznosti, preuzeto iz Kai Sun et al. [65]



Nekroza adipocita uzrokovana hipertrofijom predstavlja stimulus za makrofage koji regulišu infiltraciju masnog tkiva. Makrofazi su u stanju da održavaju lokalnu homeostazu tkivno specifičnim mehanizmima, iako imaju različite funkcionalne karakteristike. Makrofazi masnog tkiva mogu se klasifikovati na M1 i M2, na osnovu ekspresije markera na svojoj površini, odnosno mogu se klasifikovati na osnovu sekretornog profila hemokina i citokina. U hiperalimentacionom tipu gojznosti i u gojznosti uzrokovanoj genetskim nasleđem, broj i

fenotip makrofaga je izmenjen. U gojznosti dolazi do povećanja broja M1 makrofaga koji imaju proinflamatornu ulogu, dok istovremeno dolazi do smanjenja M2 makrofaga [69, 70]. Inicijalni događaj u inflamaciji koja nastaje u gojznosti je upravo infiltracija masnog tkiva M1 makrofazima [71]. Jedna od osnovnih karakteristika M1 makrofaga je sekrecija proinflamatornih adipokina, kao što su TNF- α , IL-6, interleukin 1 beta (IL-1 β), dok M2 makrofazi sekretuju antiinflamatorne citokine kao što su interleukin 10 (IL-10) i interleukin 18 (IL-18) [70]. Studija Osborna i saradnika dokazala je da je stepen infiltracije masnog tkiva proinflamatornim M1 makrofazima u direktnoj pozitivnoj korelaciji sa progresijom IR. Takođe, pretpostavka je da M1 makrofazi nastaju iz monocita, pre nego iz vaskularne strome masnog tkiva [45], [72]. Tako, sa napredovanjem gojznosti fenotip makrofaga masnog tkiva u jednom dinamičnom procesu se menja, odnosno prelazi iz antiinflamatornog M2 fanotipa u proinflamatorni M1 fenotip [45]. Nekrotične adipocite okružuju M1 makrofazi i formiraju posebnu strukturu „sličnu kruni“ (*eng. Crown-like structure*) [73]. Infiltracija masnog tkiva M1 makrofazima će dovesti do povećane sekrecije proinflamatornih adipokina, malih molekula koji promovišu mobilizaciju makrofaga iz koštane srži u masno tkivo, koji u krajnjem dovode do nastanka IR.

Slobodne masne kiseline uskladištene u formi TGL oslobađaju se iz adipocita u periodima gladovanja, procesom lipolize. Neke od SMK se premeštaju u jetru i skladište se u lipidnim kapljicama, kao i u drugim organima, pri čemu se mnoge od njih ponovo reesterifikuju u adipocite [74, 75]. Sa druge strane, SMK mogu takođe da aktiviraju makrofage preko tzv. Toll like receptora 2 i 4 (TLR 2) i (TLR 4), indukujući ekspresiju MCP-1, IL-6 i IL-1 β [76]. Slobodne masne kiseline mogu da indukuju i makrofagnu sekreciju PAI-1, ali ovo se dešava samo ukoliko su prisutni LT3-L1 adipociti, sugerišući da zajednička sekrecija SMK i adipocita ima sinergističko delovanje na makrofagnu sekreciju. Pojedine studije su dokazale da se infiltracija masnog tkiva makrofazima javlja već nakon nedelju dana

ishrane bogate SMK i da se infiltracija progresivno povećava sa stepenom gojaznosti [77]. Sa povećanjem stepena gojaznosti makrofazi masnog tkiva mogu da se ponašaju i kao penaste ćelije, akumulirajući u sebe višak lipida, dok je gubitak na TM i smanjenje depoa masnog tkiva povezan sa smanjenjem broja makrofaga [78, 79]. Iako se makrofazi masnog tkiva smatraju ćelijama koje su povezane sa nastankom IR, postoji još jedna vrsta ćelija koje infiltrišu masno tkivo. To su T limfociti (*eng. T-Lym*). Tako subpopulacija T regulatornih limfocita (T_{reg}) koji čine oko 20% ćelijske populacije T limfocita imaju antiinflamatorni efekat. Oni sekretuju antiinflamatorne citokine, inhibiraju migraciju makrofaga i na taj način promovišu M2 tip makrofaga [45]. Istraživanja su pokazala da je smanjenje broja T_{reg} limfocita povezana sa povećanjem TM na animalnom modelu i kod ljudi [80, 81]. Takođe, subpopulacija antinflatornih $CD4^+$ T pomoćnih (T_H) 2 limfocita, sekretuje antiinflamatorne adipokine interleukin-4 (IL-4) i interleukin-13 (IL-13). Interleukin-4 stimuliše aktivaciju M2 makrofaga koji potom sekretuju IL-10, koji ima pozitivno delovanje na IR. Međutim populacija proinflamatornih T pomoćnih (T_H) 1 limfocita sekretuje IFN- γ , dovodeći do polarizacije proinflamatornih M1 makrofaga i do aktivacije IL-1, IL-6 i TNF- α . Količina SMK je u direktnoj pozitivnoj korelaciji sa brojem T_H 1 limfocita, pri čemu povećanje SMK smanjuje i sekreciju antiinflamatornih T_H 2 i T_{reg} limfocita [82]. Infiltracija masnog tkiva subpopulacijom $CD8^+$ limfocitima jedan od najranijih događaja koje prati uvećanje visceralnog masnog tkiva. Visceralno masno tkivo u stanju je da aktivise $CD8^+$ limfocite koji dovode do regrutovanja makrofaga [83]. Smanjenje količine visceralnog masnog tkiva dovodi do smanjenja koncentracije $CD8^+$ limfocita i do smanjenja M1 makrofaga, bez uticaja na koncentraciju antiinflamatornih M2 makrofaga.

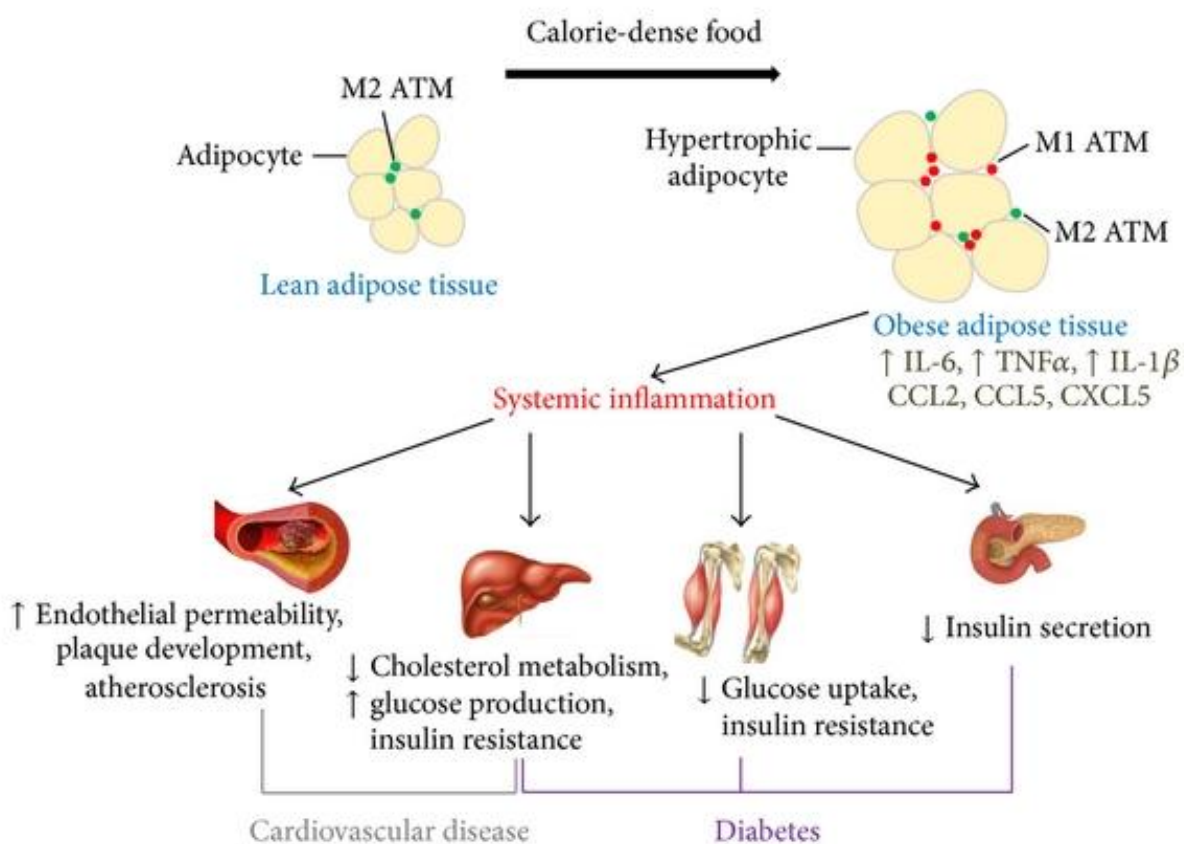
Gojaznost dovodi do morfoloških promena na mnogim organima uključujući jetru i mišiće. Nealkoholna masna bolest jetre (*engl. non- alcoholic fatty liver disease- NAFLD*) predstavlja složeni metabolički poremećaj, koji je strogo povezan sa gojaznošću, IR i DM tip

2. Ovo stanje se manifestuje steatozom koja može da dovede do steatohepatitisa, do ciroze jetre i jetrene insuficijencije [84]. U gojaznosti jetra pokazuje selektivnu IR. Inhibitorni efekat insulina na hepatičku glikoneogenezu je oštećen, dok je *de novo* poboljšán, što može dovesti do nastanka hiperglikemije i hipertrigliceridemije [85]. Jedan od najčešćih patofizioloških mehanizama odgovornih za nastanak IR je da povećana lipoliza u visceralnom masnom tkivu dovodi do priliva SMK u jetru, a sistemom portne vene dovodi do steatoze jetre. Povećanje hepatične produkcije SMK može indukovati IR translokacijom iz citosola u membranu hepatocita, preko enzima protein kinaza C δ (PKC δ). Uz to, povećanje visceralnog masnog tkiva dovodi do povećane sekrecije TNF- α i istovremene smanjene sekrecije adiponektina, koji imaju uticaj na nastanak jetrene IR. Kod gojaznih pacijenata sa NAFLD dolazi i do povećane *de novo* lipogeneze, što sprečava insulin da deluje u smislu smanjenja lipogeneze [86]. U jetri se nalazi i velika populacija rezidualnih makrofaga-Kupferovih ćelija. Nealkoholna masna bolest jetre je povezana sa povećanom inflamatornom aktivacijom Kupferovih ćelija. Adipozopatija povećava aktivnost Kupferovih ćelija, ali ne utiče na njihov broj, kao i na produkciju proinflamatornih adipokina uključujući TNF- α i reaktive azotne okside (ROS) [87]. Takođe, Kupferove ćelije imaju sposobnost da menjaju fenotip proinflamatornih M1 i antiinflamatornih M2 makrofaga, kao odgovor na specifično okruženje u kojem se nalaze [88]. Ablacija PPAR- δ dovodi do polarizacije Kupferovih ćelija i do aktivacije M1 makrofaga povećavajući hepatičku steatozu kroz redukciju beta oksidacije SMK, dok deplecija Kupferovih ćelija smanjuje ekspresiju i dovodi do supresije gena za hepatičku glukoza 6- fosfatazu, najvažnijeg gena u glikoneogenezi [89, 90].

Poprečno prugasti mišići predstavljaju ciljni organ nakupljanja glikoze jer se preko 80% glikoze iz krvi odlaže u skeletne mišiće. Sinteza glikogena je osnovni put kojim se odlaže glikoza, dok je defekt sinteze glikogena odgovoran za nastanak IR i DM tip 2.

Insulinska stimulacija u DM tip 2 ne dovodi do povećanja glikoza-6 fosfataze i sinteze glikogena. Povećanje koncentracije SMK i disregulacija metabolizma SMK u mišićima može da rezultuje smanjenju sinteze glikogena u mišićima za oko 50 % [91].

Slika 4. Mogući mehanizmi nastanka insulinske rezistencije i inflamacije u gojaznosti, Preuzeto i modifikovano prema Yao L et al. [91]



1.3. MASNO TKIVO KAO ENDOKRINA ŽLEZDA

Dugi niz godina se smatralo da je masno tkivo samo depo masnih kiselina. Međutim, danas se zna da je masno tkivo jedna velika endokrina žlezda sa mnogobrojnim heterogenim funkcijama u organizmu [92]. Masno tkivo ima centralnu ulogu u metabolizmu lipida i ugljenih hidrata. Takođe studije koje su rađene prethodnih decenija dokazale su da povećanje masne mase tela, na račun visceralnog masnog tkiva, povećava rizik za nastanak dislipidemije, IR, inflamacije niskog stepena (*engl. low grade inflammation*), nastanak MS, KVB, pojedinih tumora [93]. Belo masno tkivo predstavlja multifunkcionalni organ, koji pored centralne uloge u skladištenju lipida ima i značajnu endokrinu funkciju. Endokrina funkcija belog masnog tkiva ogleda se u sekreciji velikog broja hormona i drugih proteinskih faktora. Ovi različiti signalni molekuli se nazivaju adipokinima. Masno tkivo sekretuje veliki broj adipokina, od kojih velika većina spada u grupu proinflamatornih adipokina, koji dovode do stanja inflamacije niskog stepena i do IR, MS, DM tip 2 i KVB. Sa druge strane, masno tkivo proizvodi tek nekoliko antiinflamatornih adipokina koji imaju povoljan uticaj na homeostazu masnog tkiva u gojznosti i na prevenciju komplikacija koje prati gojznost.

Prve naznake da je masno tkivo nije samo depo SMK pojavile su se još 1987. godine kada je masno tkivo identifikovano kao glavno mesto metabolizma polnih hormona [94]. Prva pretpostavka u ulozi masnog tkiva kao endokrine žlezde pojavila se 1993. godine kada je grupa naučnika okupljena oko Hotamišligila (Hotamişligil) dokazala da povećana produkcija TNF- α kod gojaznih miševa dovodi do razvoja IR [58]. Identifikacija leptina (*grč- leptos- mršav*) kao prvog hormona masnog tkiva, 1994. godine, utemeljilo je ulogu masnog tkiva kao endokrine žlezde [95].

Slika 5. Vremenski kontinuum otkrića adipokina, preuzeto i modifikovano prema Zhang Y et al. [95]

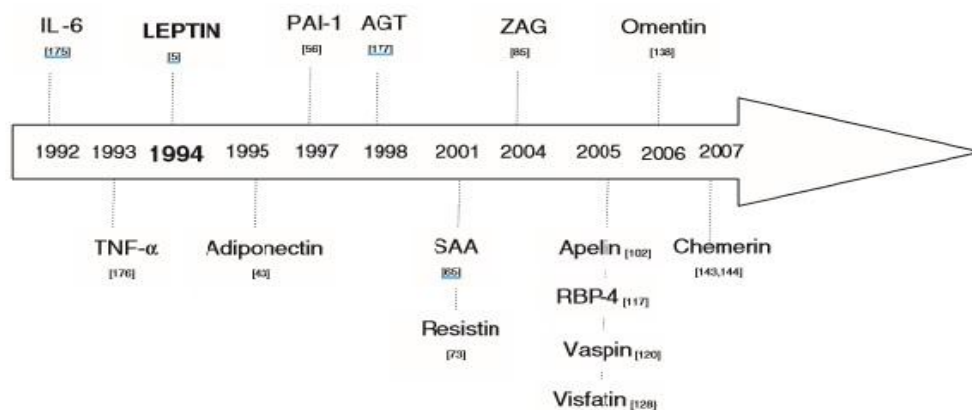


Tabela 1. Pojedini adipokini i njihova uloga

| ADIPOKIN | MESTO SEKRECIJE | ULOGA |
|---|---|---|
| Tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) | Masno tkivo Makrofazi | Insulinska rezistencija |
| Leptin | Masno tkivo | Inhibicija apetita Homeostaze glikoze Inflamacija |
| Makrofagni protein hemotakse- 1 | Masno tkivo | Inflamacija Insulinska rezistencija |
| Interleukin 6 (IL- 6) | Masno tkivo Skeletni mišići Jetra | Insulinska rezistencija Inflamacija |
| Angiopoetinu sličan protein 2 (ANGPTL 2) | Masno tkivo | Inflamacija Insulinska rezistencija |

| | | |
|--|--|---|
| Visfatin | Masno tkivo Kosna srž Jetra | Insulinska rezistencija Inflamacija |
| Retinol vezujući protein- 4 | Masno tkivo | Inflamacija |
| Inhibitor aktivacije plazminogena (PAI-1) | Masno tkivo Fibroblasti Endotelne ćelije | Insulinska rezistencija Inflamacija |
| Adiponektin | Masno tkivo | Antiinflamaorno dejstvo Povećanje insulinske senzitivnosti |
| Omentin | Masno tkivo | Antiinflamatorno dejstvo Povećanje insulinske senzitivnosti |
| Adipolin | Masno tkivo | Povećanje insulinske senzitivnosti Antiinflamatorno dejstvo |
| Interleukin 10 (IL- 10) | Monociti M2 makrofagi | Antiinflamatorno dejstvo |

1.4. HEMERIN

Hemerin (tazatoren- indukovani gen 2 ili responsivni protein 2 receptora retinoinske kiseline) je adipokin molekulske mase 16-kDa, inflamatorni hemokin, sa autokrinim, parakrinim i endokrinim ulogama, koji je prvi put opisan u literaturi još 1997. godine u psorijatičnim promjenama kože. Ovaj adipokin se sekretuje predominantno u belom masnom tkivu, a njegova ekspresija prisutna je i u drugim tkivima, kao što su jetra, pluća, imunske ćelije, placenta, trombociti i bubrezi [96, 97].

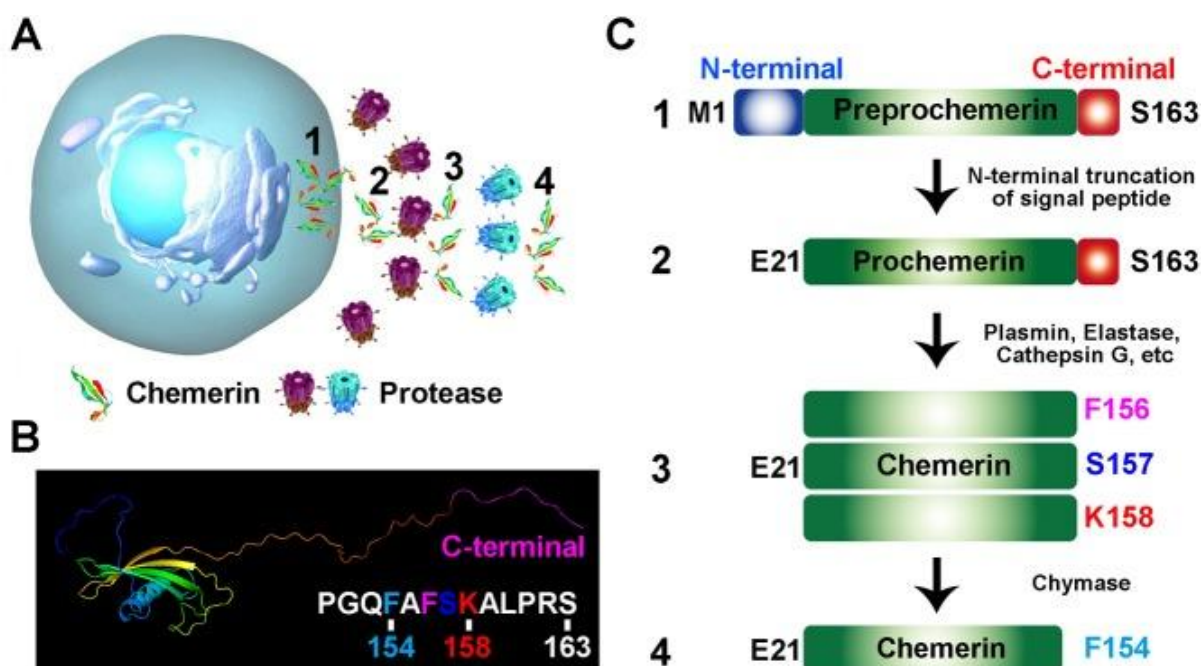
1.4.1. Hemerin- sinteza, struktura i metabolizam

Hemerin se sekretuje iz molekule preprohemerina (163 aminokiselina), a potom odvajanjem N terminalnog dela sa 20 aminokiselina, nastaje inaktivni prekursor (prohemerin - hemerin S-163 - proteina sastavljenog iz 143 aminokiseline), koji se oslobađa u ekstracelularnu tečnost i cirkulaciju. Dalje se odvaja C terminalni deo prohemerina, proteolitičkom razgradnjom u kojoj učestvuju enzimi iz grupe proteaza, uključujući katepsin G, plazmin i elastazu i stvaraju se različite biološke izoforme hemerina. Takođe je pokazano da cepanje molekule prohemerina mora biti strogo specifično u cilju nastanka aktivne forme hemerina [98]. Enzimi iz grupe proteaza (porekla koagulacijske, fibrinolitičke i inflamatorne kaskade) ne cepaju molekulu prohemerina na istim mestima, što ukazuje na postojanje različitih izoformi hemerina [99]. Izoforme hemerina su različite i prisutne su cirkulaciji (hemerin-K158, -S157 i -F156) i imaju različiti afinitet prema receptorima za hemerin. Izoforme hemerina su prisutne i u drugim telesnim tečnostima, cerebrospinalnoj tečnosti, ascitesu, sinovijalnoj tečnosti, prvenstveno u inflamatornim stanjima [100, 101]. Dalje cepanje bioaktivnog hemerina delovanjem himaze rezultuje stvaranjem izoforme hemerin F154. Stoga, proteolitička razgradnja C terminalnog dela prohemerina je ključni regulatorni

mehanizam koji determiniše lokalnu i sistemska koncentraciju aktivnog hemerina. Do sada je identifikovano 8 serumskih proteaza koje determinišu biološke efekte hemerina [102].

U masnom tkivu kod gojaznih osoba, izoforme hemerina imaju različite profile u plazmi, sa manjim količinama prekursora hemerina i značajnijim nivoima bioaktivnog hemerina S-157, što ukazuje da se proces stvaranja bioaktivnog hemerina odvija *in vivo*, u toku inflamacije [103].

Slika 6. Stvaranje hemerina – (A) slika objašnjava nastajanje biološki aktivne molekule hemerina od preprohemerina, proteolizu prohemerina u bioaktivni hemerin, kao i transformaciju aktivne forme izoforme u inaktivnu formu; (B) 3D struktura hemerina; (C) Razlaganje prohemerina proteazama. Preuzeto i modifikovano prema Helfer G et al. [104]



1.4.2. Receptori hemerina

Prisustvo raznih biološki aktivnih izoformi hemerina, njegova strukturalna različitost u odnosu na druge proteine, kao i prisustvo receptora na različitim ćelijama u organizmu čine ovaj protein raznovrsnim u smislu funkcija u organizmu. U krvi hemerin se vezuje za tri vrste G-protein vezujućih receptora: hemokinu sličan receptor 1 (CMKLR1), poznatiji kao ChemR23, zatim za okupirani G-protein receptor 1 (GPR1) i za C-C hemokinu sličan receptor 2 (CCRL2) [105, 106].

Ekspresija ChemR23, najvažnijeg receptora za hemerin, prisutna je u masnom tkivu – sa većom ekspresijom u belom u komparaciji sa braon masnim tkivom, imunskim ćelijama (monocitima, makrofazima, NK ćelijama, dendritičnim ćelijama), ćelijama kardiovaskularnog sistema (endotelnim ćelijama, ćelijama glatkih mišića, kardiomiocitima) [107, 108]. ChemR23 je receptor vezan za G protein koji vrši signalizaciju preko mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze, ekstracelularnim signalom regulisane kinaze (ERK) i fosfatidilinositol 3 kinaze (PI3K)-AKT puteva i reguliše angiogenezu i inflamaciju.

ChemR23 receptor se vezuje za dva liganda za molekulu hemerina i za lipidski medijator eikozapentanoične kiseline- resolvin E1 (RvE1). Hemerin kao ligand za ovaj receptor je prisutan u visokim koncentracijama u inflamatornim lezijama, ima antimikrobno dejstvo, vrši hemotaksu i ekspresiju na ChemR23 leukocitima i promovise adheziju makrofaga na ekstraćelijski matriks [109- 111]. Drugi ligand, RvE1 dovodi do stanja hronične inflamacije niskog stepena. Na ćelijskom nivou, RvE1 blokira TNF- α indukovanu signalizaciju. Na taj način poboljšava fagocitozu ostataka apoptoičnih neutrofilnih granulocita. RvE1 je jedan od medijatora koji imaju zaštitnu funkciju u stanjima hronične inflamacije [112]. Ekspresija ChemR23 je u visokim koncentracijama prisutna u M1 makrofazima, dok ista ekspresija nije dokazana u M2 makrofazima. Tako, M1 makrofazi

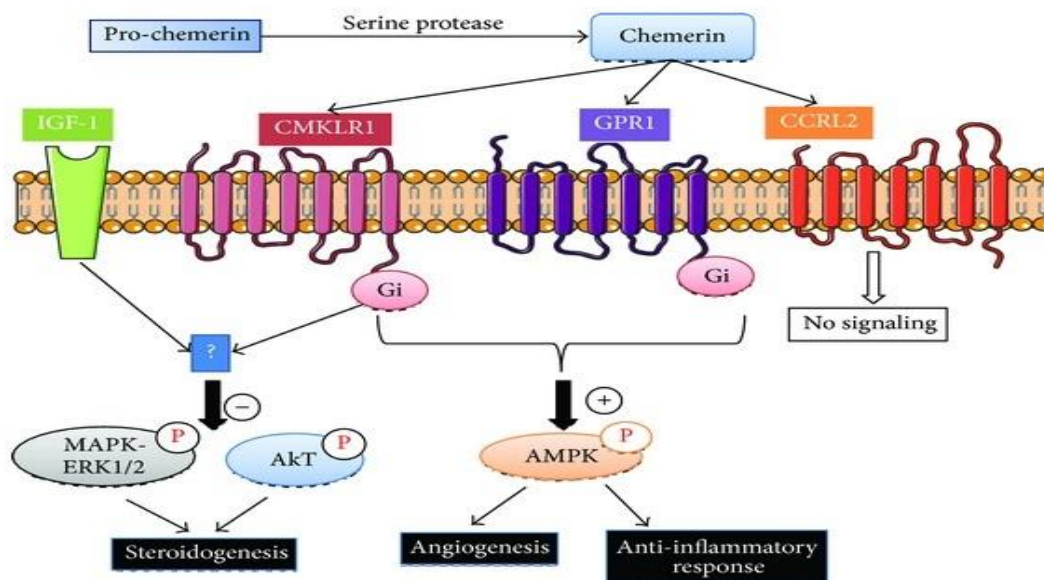
postaju hemotaktični za hemerin, smanjuju koncentraciju IL-10 i fagocitozu ostataka neutrofila u odgovoru na RvE1, što govori u prilog regulacije inflamatornog odgovora i antiinflamatorne stimulacije.

Ekspresija GPR1 receptora je prisutna u centralnom nervnom sistemu, koži i belom masnom tkivu, kao i u nekoliko tipova ćelija uključujući Leydigove ćelije [113, 114]. Pojedine studije su istraživale signalne mehanizme aktivacije hemerina preko GPR1 receptora. Kao i Chem R23, GPR1 aktivira ERK1/2-MAPK puteve [115, 116]. Nadalje, vezivanje hemerina za CMKLR1 i GPR1 promoviše RhoA/ROCK -zavisne puteve [115]. Hemerin koji se vezuje preko GPR1 receptora aktivira mobilizaciju kalcijuma slično kao i ChemR23. Ovo vezivanje izaziva brzu regulaciju hemerina, ukazujući da bi vezivanje hemerina za GPR1 mogao biti odgovoran za regulaciju serumskih nivoa hemerina [106].

C-C hemokinu sličan receptor 2- CCRL2 je protein iz familije CCR receptora. Njegova ekspresija je prisutna u makrofazima, dendritičkim ćelijama, dok se ekspresija CCRL2 povećava stimulacijom lipopolisaharidima ili INF- γ [117]. CCRL2 pokazuje sličnost sa Chem R23 i GPR1 receptorima. U više od 40 % aminokiselinskih sekvenci CCRL2 je sličan sa familijom citokina CCR1, CCR2 i CCR5 [118]. Istraživanja su potvrdila da vezivanje hemerina za CCRL2 receptor ne indukuje signalne puteve, mobilizaciju kalcijuma i internalizaciju liganda, te se smatra atipičnim, tihim ili ne-signalnim hemokinskim receptorom [119, 120]. Sadašnji model pretpostavlja da je CCRL2 atipični receptor za hemerin, koji bi mogao da dovede do povećanja lokalne koncentracije hemerina i da predstavlja ligand za leukocite koji svoje dejstvo ispoljavaju preko receptora ChemR23 [121].

Slika 7. Receptori za hemerin CMKLR1 (ChemR23), GPR1, CCRL2 i signalni putevi.

Preuzeto i modificirano prema Kaur et al. 2010. [108]



1.4.3. Uloga hemerina u patogenezi pojedinih oboljenja

Uloga hemerina kao hemokina, adipokina i faktora rasta, kao i različitost postojanja receptora za hemerin u tkivima, postavljaju ga među značajnim učesnicima u patogenezi inflamatornih i metaboličkih oboljenja u brojim organima, masnom tkivu, plućima, koži, kardiovaskularnom sistemu, reproduktivnom traktu, digestivnom sistemu, koštano zglobovnom sistemu. Biološke uloge hemerina kao proinflamatornog modulatora su predmet brojnih istraživanja. Na početku inflamatornih reakcija, polimorfonukleari se prvi regrutuju na mesto oštećenja, gde promovišu generaciju bioaktivnog hemerina putem proteaza. Dejstvo hemerina je da poboljša hemotaksu nezrelih dendritičnih ćelija i makrofaga, povezujući urođeni i stečeni imunski odgovor za inicijaciju inflamatorne reakcije.

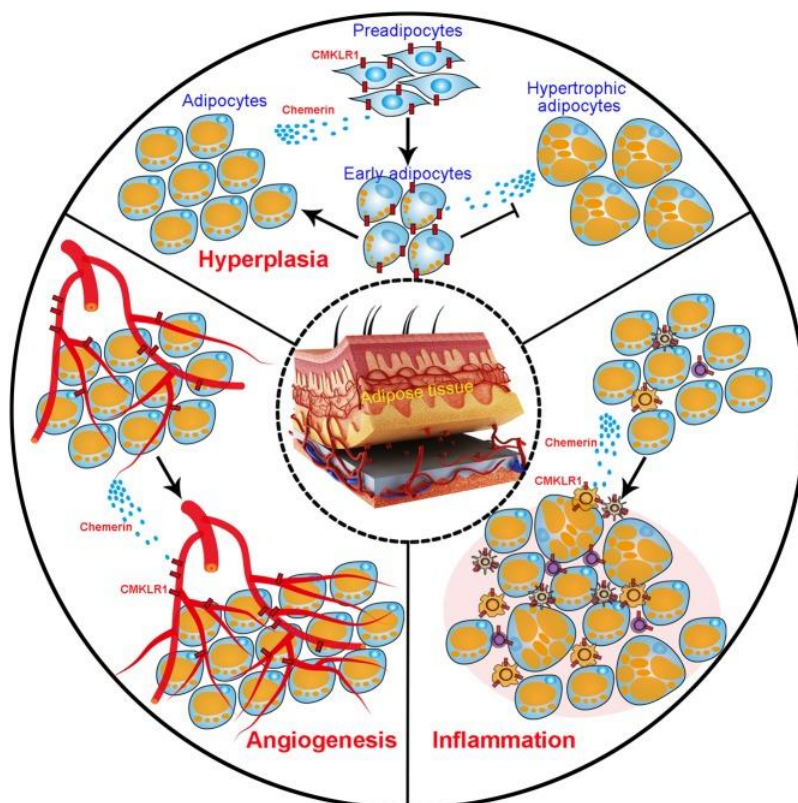
1.4.3.1. Efekti hemerina na metaboličke procese

Rezultati nekoliko studija upućuju na značajnu ulogu hemerina u regulaciji adipogeneze. U početku su studije na ljudima ukazale da su ekspresija i nivo cirkulacije gena hemerina u pozitivnoj korelaciji sa povećanim ITM i biomarkerima povezanim sa gojaznošću [96, 122-124]. Osim toga, pokazano je da hemerin igra glavnu ulogu u remodelovanju hipotalamusa, pokrećući dugoročne promene TM i regulaciju unosa hrane. Hemerin i njegov receptor CMKLR1 su takođe eksprimirani u beta ćelijama pankreasa, što implicira njihovu ulogu u modulaciji sekrecije insulina [125]. Iako prethodne studije daju određeni uvid u ulogu hemerina – CMKLR1 ili hemerin – GPR1 osovini u koordinaciji lučenja indukovane glukozom, precizni mehanizmi još uvek nisu jasni.

Povišene cirkulišuće koncentracije hemerina prisutne su u gojaznosti dečijeg i odraslog doba i pozitivno korelišu zajedno sa TGL, ITM, CRP, odnosno sa ICAM-1 i E-selektinom [126, 127], dok je HDL- holesterol u negativnoj korelaciji sa vrednostima hemerina [128]. Tesna veza koja postoji između hemerina i gojaznosti ogleda se i u tome da nakon naglog smanjenja TM, često posle barijatrijske hirurgije, dolazi do izrazitog pada serumskih koncentracija hemerina, zajedno sa vrednostima metaboličkih parametara, glikoze, TGL i HOMA-IR [128]. Porast u sekreciji hemerina može biti uzrok nastanka i drugih patoloških stanja, kao što je IR, jer je pokazano da redukcija ekspresije hemerina u masnom tkivu dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti i inflamacije [125]. Čest pratilac gojaznosti je DM tip 2. Pacijenti koji nisu gojazni, ali imaju DM tip 2 imaju povišene vrednosti hemerina i CRP-a, što govori o njegovoj inflamatornoj ulozi, pored uloge adipokina [129]. Hemerin pozitivno koreliše sa pojedinim parametrima MS, povišenim krvnim pritiskom (sistolnim i dijastolnim), dislipidemijom [130, 131]. Promene na glatkoj mišićnoj ćeliji su zajednička karakteristika za hipertenziju, aterosklerozu i druge kardiovaskularne

komponente MS. Skorašnja istraživanja pokazala su da se ChemR23 receptor nalazi na endotelu krvnog suda i na glatkoj mišićnoj ćeliji [132]. Ovo stanje ima dve posledice. Prva je da ChemR23 može da dovede do izmena u vaskularnom koritu, potencijalno dovodeći do hipertenzije, a druga je da stanja koja oštećuju vaskularni endotel mogu da budu izložena dejstvu ChemR23 na glatkoj mišićnoj ćeliji dovodeći do ateroskleroze. U prilog ovoj činjenici je i rezultat studije koja je pokazala da je ekspresija ChemR23 prisutna na penastim ćelijama u aterosklerotskim lezijama [133], odnosno da povišene vrednosti hemerina smanjuju relaksaciju glatke mišićne ćelije indukovane azot- monoksidom (NO) [134]. Ove činjenice pokazuju da je hemerin preko svojih receptora uključen u patogenezu ateroskleroze, hipertenzije i MS.

Slika 8. Multidimenzioni efekti hemerina u gojaznosti u regulaciji inflamacije, hiperplazije, angiogeneze u belom masnom tkivu, preuzeto i modifikovano prema Sell H et al. [123]



1.4.3.2. Efekti hemerina na faktore kardiovaskularnog sistema

Hemerin ima ulogu hemokina, adipokina, parakrinog i autokrinog činioca i faktora rasta. Svaka od ovih uloga hemerina indirektno je povezana sa promenama na kardiovaskularnom sistemu. Kao hemokin, hemerin omogućava privlačenje zapaljenskih ćelija [135], promenu nivoa endotelnih adhezivnih molekula [136]. Kao adipokin, hemerin prilagođava nivoe glikoze i lipida, najverovatnije smanjivanjem glikozne tolerancije, odnosno infiltracijom endotela krvnih sudova [97], [125]. Uloga hemerina kao faktora rasta ogleda se u promovisanju rasta krvnih sudova adipocita [137].

Uporedo sa stimulacijom diferencijacije preadipocita, prekomerna ekspresija hemerina reguliše vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) koji podstiče proliferaciju endotelnih ćelija, diferencijaciju i angiogenezu u kultivisanim ćelijama. Štaviše, vaskularna mreža u masnom jastuku povećava se prekomernom ekspresijom hemerina [138], što sugeriše da hemerin pojačava angiogeni potencijal masnog tkiva. Studija povezanosti genoma (*engl. genome wide associated study – GWAS*) na ljudskoj populaciji implicira da je nivo hemerina u serumu nasledan i značajno je povezan sa polimorfizmom jednog nukleotida u genu EIDL3, za koji se zna da reguliše angiogenezu [137]. Stoga, recipročna interakcija između adipocita i vaskularnih endotelnih ćelija može formirati pozitivnu povratnu vezu koja promovise adipogenezu i gojaznost.

Pacijenti sa hipertenzijom imaju značajno više nivoe hemerina u serumu [139, 140]. Uprkos potencijalnoj povezanosti hemerina sa metaboličkim karakteristikama, visok nivo hemerina može poslužiti kao nezavisni prediktor hipertenzije nakon prilagođavanja metaboličkim faktorima rizika kod ljudi [140]. Kako je abnormalna kontraktilnost glatkih mišića glavni uzrok hipertenzije, hemerin može delovati na CMKLR1 da promovise vazokonstrikciju ili proliferaciju ćelija glatkih mišića vaskularnih ćelija [141, 142]. Nedavno

istraživanje dalje otkriva da hemerin aktivira L-tip kalcijum (Ca^{++}) zavisnih kanala i izaziva dozno-zavisan priliv kalcijuma u ćelijama glatkih mišića [143]. Rezultati studija impliciraju i na druge potencijalne mehanizme efekta hemerina u arterijskoj hipertenziji. Tako se navodi da hemerin ima mogućnost delovanja preko dendritičkih ćelija i da na taj način, sekundarno, dovodi do vaskularnog oštećenja. U stanjima inflamacije niskog stepena, hemerin aktivira dendritičke ćelije i istovremeno intereaguje sa glatkom mišićnom ćelijom [132], [144]. Ateroskleroza i pridruženi komorbideti ateroskleroze su u tesnoj vezi sa serumskim koncentracijama hemerina i učestvuju na nekoliko različitih nivoa. Obzirom da su hemerinski receptori prisutni u makrofazima i da hemerin učestvuje u inflamatornoj kaskadi, verovatan mehanizam jeste da povećana aktivnost makrofaga u oštećenom tkivu dovodi do migracije zapaljenskih ćelija na mesto povrede [132]. U prilog ovome govori i podatak da hemerin smanjuje koncentraciju NO. Sa druge strane značaj hemerina u progresiji aterosklerotskog procesa ogleda se u sposobnosti da reguliše adipogenezu i metabolizam lipida. Sa napredovanjem aterosklerotskog plaka, da bi se formirala nekrotična kora, potreban je povećan dotok krvi. Regulacija MMP enzima i pojedinih faktora rasta je pod kontrolom hemerina, čime se objašnjava još jedan mogući patofiziološki mehanizam povezanosti hemerina i aterosklerotskog procesa [108].

Hemerin aktivira enzimi iz grupe proteaza koji su uključeni u mehanizme koagulacije, fibrinolize i druge inflamatorne kaskadne reakcije [99]. Hemotaksna uloga hemerina omogućava mu delovanje na mestu oštećenja i interakciju sa makrofazima, dendritičnim ćelijama i NK- ćelijama [99], [107], [145]. Slično, delovanje adhezionih molekula, ICAM-1 i E- selektina, na endotelnu ćeliju je indukovana hemerinom [127]. Takođe hemerin reguliše enzime iz grupe metaloproteoaza (MMP), tako što stimuliše indukovanje MMP2, MMP7 i MMP9 [146]. Regulisanje aktivnosti ovih enzima direktno utiče na rast i remodeling krvnih sudova, pre svih u adipogenezi [97]. Iako patofiziološki

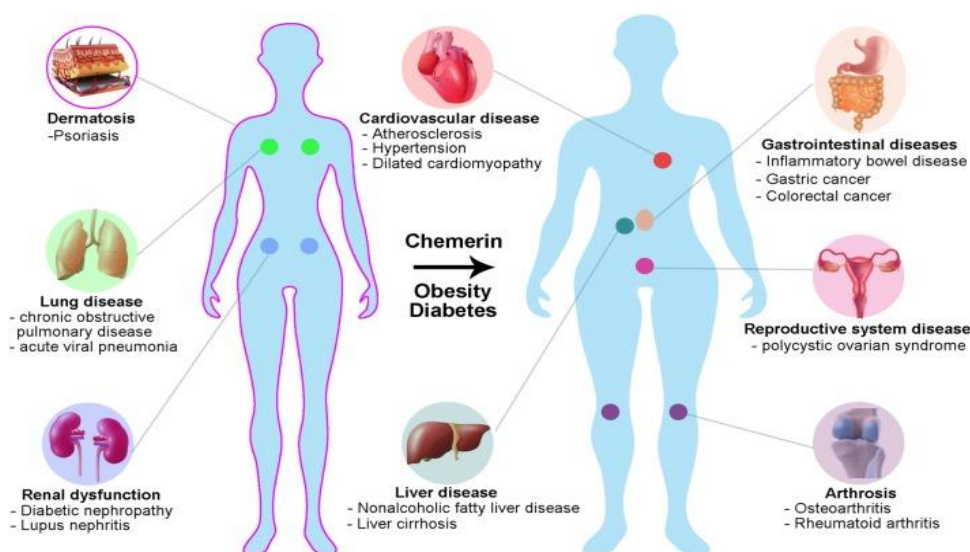
mehanizmi povezanosti hemerina i najčešćih kardiovaskularnih patoloških stanja, kao što su hipertenzija i koronarna arterijska bolest, nisu dovoljno istraženi, nesumnjivo postoji povezanost sa povišenim nivoom hemerina.

1.4.3.3. Efekti hemerina na druga patološka stanja

U NAFLD, narušena metabolička homeostaza i zapaljenje, kao osnovne karakteristike bolesti, dovode do steatoze, hepatitisa i ciroze. Pacijenti sa NAFLD imaju povišene vrednosti hemerina, odnosno hemerin može biti odgovoran za nakupljanje masnih kapljica u jetri, obzirom da učestvuje u patogenezi inflamacije i IR [147].

Reumatodini artritis (RA) i hemerin imaju uzročno- posledičnu vezu. Istraživanja su pokazala da je u sinovijalnoj tečnosti obolelih od RA eksrpesija hemerina i ChemR23 receptora povećana i da hemerin može biti biomarker za RA [148].

Slika 9. Patofiziološki mehanizam koji povezuje hemerin, pojedine maligne tumore i tumorske metastaze je angiogeneza. Hemerin ubrzava invaziju tumora povećava nivoe VEGF, MMP7 i IL-6, preuzeto prema Wang N et al. [149]



1.5. BESKRILNI N- TIP SINGALNI PUT

Disfunkcionalno masno tkivo je glavni pokazatelj gojaznosti povezane sa inflamacijom i IR. Međutim, različiti depoi masnog tkiva imaju uticaj na nastanak ovih stanja. Smatra se da je ekspanzija visceralnog depoa masnog tkiva odgovorna za nastanak metaboličkih komplikacija, dok ekspanzija subkutanog masnog tkiva nema toliki uticaj, što se objašnjava sekretnom sposobnošću visceralnog masnog tkiva i oštećenom adipogenezom.

Beskrilni N signalni put- WNT (*engl. Wingless N- type*) proteini su signalni molekuli koji imaju veoma važnu ulogu u embrionalnom razvoju i imaju kritičku ulogu u mnogim fiziološkim i patofiziološkim stanjima [150]. Wnt proteini kontrolišu ćelijsku proliferaciju, ćelijsku determinaciju i diferencijaciju tokom embrionalnog razvoja. Familija Wnt se sastoji iz 19 različitih članova, čije su aktivnosti međusobno isprepletane i koji ispoljavaju autokrinu i parakrinu aktivnost u mnogim signalnim putevima. Wnt signalni putevi se klasifikuju na kanonski (β^+ katein zavisni), nekanonski put (β^- katein nezavisni) i klacijumski put. Većina Wnt proteina (Wnt1, Wnt3a, Wnt10b...) aktiviraju kanonski put, dok tek nekoliko Wnt proteina (Wnt 5a i Wnt 11) aktiviraju nekanonski put. Wnt familija signalnih proteina ima važnu ulogu u homeostazi masnog tkiva inhibicijom diferencijacije progenitornih ćelija masnog tkiva [151, 152]. Wnt5a je jedinstven put koji ima ulogu u modulaciji imunog odgovora masnog tkiva [153, 154], aktivirajući nekanonski put koji dovodi do razvoja inflamacije u masnom tkivu i IR nezavisno od ekspanzije masnog tkiva. Indukcija Wnt5a signalnog puta posredovana je aktivacijom c-Jun N- terminalnom kinazom (JNK), koji je jedan od glavnih puteva za mitogen aktivirajući protein kinaza signalni put (MAPK). Mitogen aktivirajući protein kinaza signalni put učestvuje u kontroli brojnih ćelijskih procesa, uključujući proliferaciju, embrionalni razvoj i apoptozu. Efekat Wnt5a nekanonskog puta

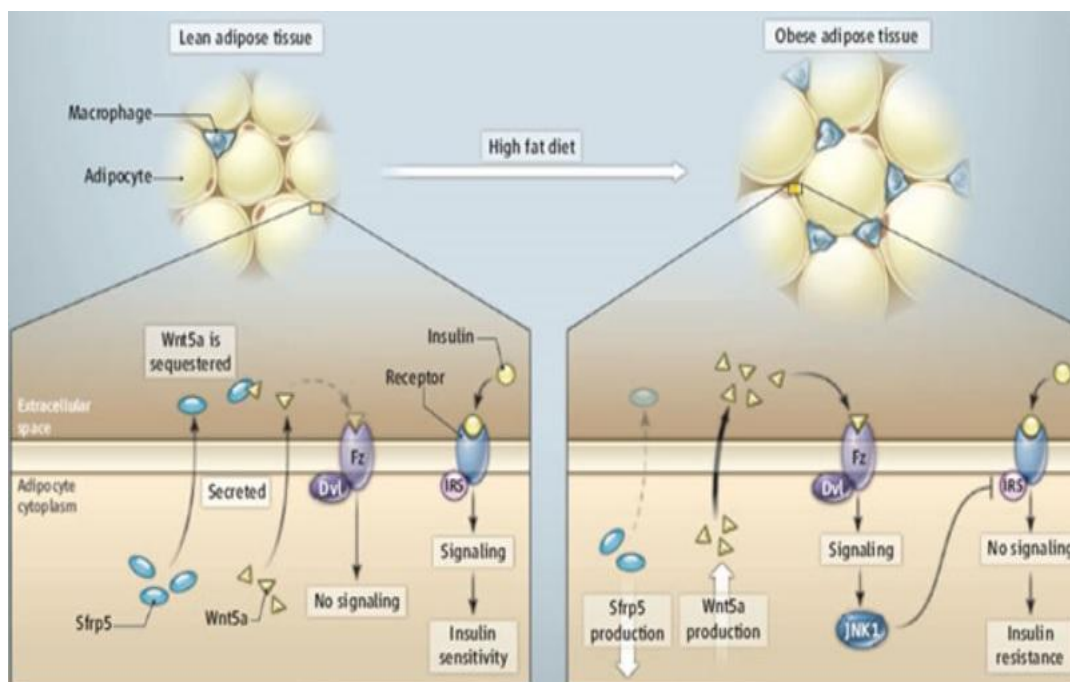
posredovana je aktivacijom JNK [155]. Makrofazi su najrasprostranjenije imunske ćelije visceralnog masnog tkiva, a istraživanja su dokazala da makrofazima aktivisan i posredovan JNK signalni put predstavlja glavni regulator inflamacije u masnom tkivu [156]. Ovo ukazuje da upravo Wnt5a indukuje aktivaciju JNK u makrofazima.

1.6. IZLUČENI FRIZZLEDU SLIČAN PROTEIN-5

Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 (*engl. Secreted Frizzled Related Protein- 5, SFRP- 5*) je jedan od poslednjih otkrivenih adipokina. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 spada u grupu antiinflamatornih adipokina i njegova osnovna uloga je inhibicija Wnt5a signalnog puta [157]. Istraživanja su pokazala da su zdravi adipociti u stanju da sekretuju SFRP-5 i na taj način su u mogućnosti da se zaštite od Wnt5a [158]. Zato SFRP-5 spada u grupu antiinflamatornih adipokina.

Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 se sastoji iz 5 identičnih glikoproteina, dok je gen za ovaj protein kodiran na 10. hromozomu. Svoje efekte, SFRP-5 ispoljava regulacijom prenosa signala koji je u kompeticiji sa membraniskim frizzled- receptorima, na vezujućem domenu za Wnt ligande [159]. Kao funkcionalni antagonista Wnt signalnog puta, SFRP-5 kontroliše mnoge biološke procese, kao što su embrioni razvoj, imunski odgovor i inflamacija [160]. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 blokira Wnt signalni put tako što onemogućava Wnt proteinima da se vežu za ciljane frizzled proteine i inhibiše prenos njihovog signala [161]. Takođe, SFRP-5 inhibiše i aktivaciju JNK singlnog puta [162]. Antagonizam serinske fosforilacije od strane SFRP-5 na substratu insulinskog receptora 1 (IRS- 1), inhibira signalni put za insulin. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 dovodi do smanjenja hronične inflamacije niskog stepena i dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti, čime dobija veoma značajnu ulogu u održavanju homeostaze glikoze [163].

Slika 10. Wnt vs. SFRP5, preuzeto prema Schulte MD et al. [162]



1.6.1. SFRP- 5 i gojaznost

Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 pomaže povećavanju akumulacije lipida u adipocitima kako bi se omogućilo širenje masnog tkiva. Ovi efekti su rezultat povećane mitohondrijalne aktivnosti izazvane supresivnim efektima na oksidativni metabolizam, što se ostvaruje blokiranjem Wnt signalizacije i sprečavanjem vezivanja Wnt proteina na svoje odgovarajuće receptore [164]. Uloga Wnt signala, kao prekidača, koji blokira Wnt ligande i inhibira adipogenezu i akumulaciju lipida u adipocitima je razjašnjena, dok su brojne hipoteze ukazivale na osovину SFRP-5 - Wnt5a u masnom tkivu, kao novi cilj u kontroli metaboličkih poremećaja [165]. Beskrilni N signalni put- Wnt5a se sekretuje iz makrofaga visceralnog masnog tkiva, dok je Wnt5a signalizacija u hroničnoj inflamaciji niskog stepena uravnotežena od strane glavnog inhibitora signalizacije- SFRP5 [166]. Proteini Wnt puta potiskuju diferencijaciju adipocita smanjenjem nivoa ekspresije preadipocitogenih

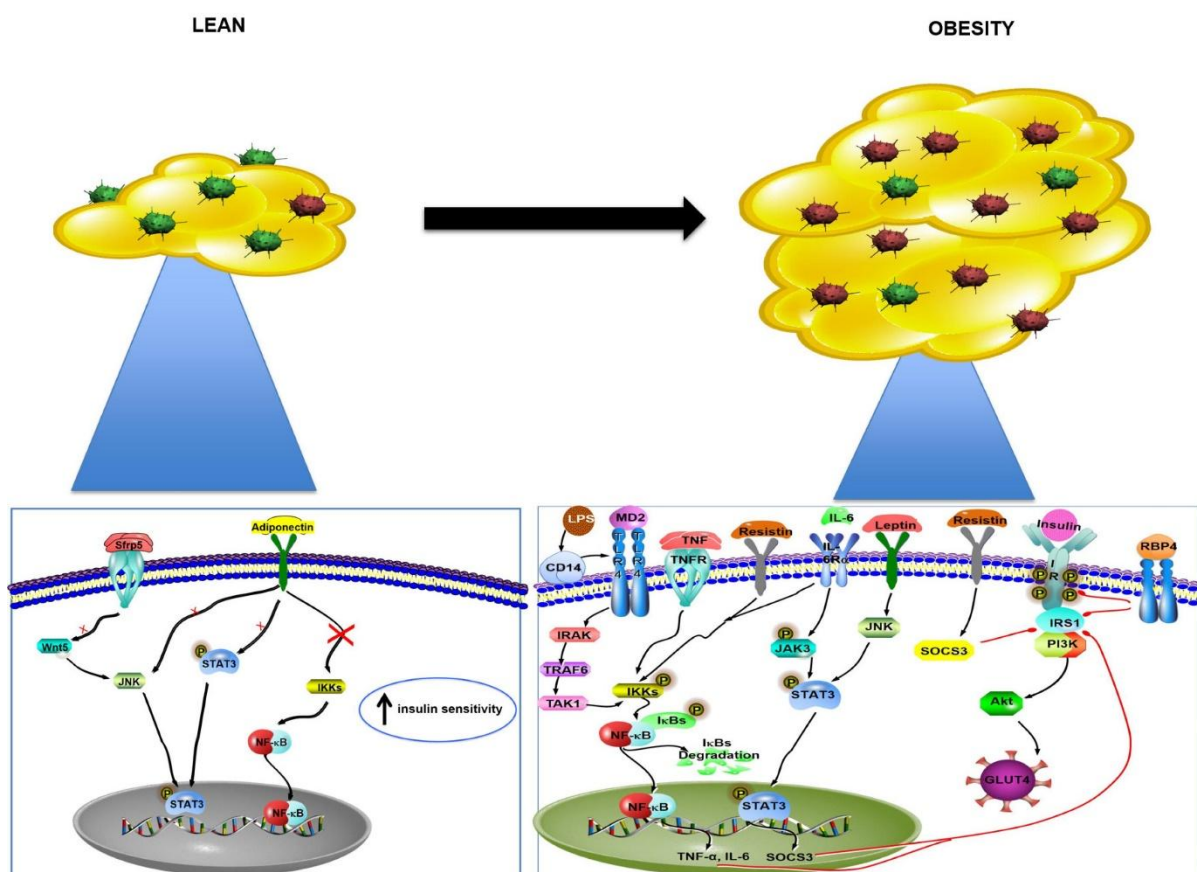
transkripcionih faktora, uključujući C/EBP familiju proteina i PPAR γ [167]. Peroksisomalni proliferišući-aktivisani receptori gama su receptori koji regulišu inicijalni stadijum preadipocitne diferencijacije u adipocite. Supresija Wnt signalizacije se ostvaruje i degradacijom β katein zavisnog puta. Blokada Wnt signalnog puta preko antiinflamatornog adipokina SFRP5, je ključni proces diferencijacije adipogeneze [168]. Ekspresija SFRP5 je slabo indukovana u procesu diferenciranja belog i braon masnog tkiva, dok su koncentracije SFRP5 visoke u zrelim adipocitima [169]. Istraživanja na animalnom modelu su pokazala da u nedostatku SFRP-5 dolazi do značajne makrofagne infiltracije M1 makrofazima, koja može uzrokovati nastanak IR i inflamacije u masnom tkivu [167]. Mnogobrojne studije dokazale su regulatornu ulogu SFRP-5 kao ekstraćelijskog antagonistu Wnt signalizacije u različitim procesima tokom adipogeneze [170, 171]. Takođe drugi signalni put, Wnt 10b, inhibiše diferencijaciju adipocita, smanjujući nivo transkripcionih faktora PPAR γ . Signalizacija Wnt puta, kao rezultat delovanja Wnt 10b posreduje u ravnoteži između adipogenih, osteoblastogenih i miogenih stanja, što rezultuje smanjenju adipogeneze [172]. Povećana ekspresija SFRP-5 dovodi do supresije Wnt signalizacije, čime se formira pozitivna povratna sprema. Mehanizam ove sprege uključuje neutralizaciju Wnt5a pomoću SFRP-5. U gojaznosti, ekspanzija masnog tkiva rezultuje aktivacijom JNK1 i dovodi do aktivacije makrofaga i metaboličkih poremećaja. Tako, niski nivoi SFRP-5 su verifikovani kod gojaznih ispitanika, u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicima gde je dokazana i korelacija sa ITM, WHR, procentom masnog tkiva i lipidskim statusom, odnosno da ekspresija SFRP-5, za razliku od Wnt5a, značajno varira između gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika [162, 173].

1.6.2. SFRP- 5 i insulinska rezistencija

Na nastanak IR i DM tip 2 značajno utiče hronična inflamacija niskog stepena, kao odgovor na metabolički stres [174]. Pojedina istraživanja su dokazala da su serumski nivoi SFRP-5 značajnije niži u populaciji gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike, pri čemu SFRP-5 može predstavljati nezavistan faktor koji utiče na metabolizam lipida, glikoze i na nastanak IR [175]. Ovo ukazuje na ključnu ulogu SFRP-5 u patogenezi gojaznosti i DM tip 2. Takođe serumski nivoi SFRP-5 su u bliskoj vezi sa HOMA-IR indeksom, ITM i dužinom trajanja DM tip 2 [176]. Međutim, druge studije su pokazale da su povišeni nivoi SFRP-5 prisutni kod novootkrivenih pacijenata sa DM tip 2 u poređenju sa kontrolnom grupom [177]. U prilog ovome govori studija koja je zaključila da su niski nivoi SFRP-5 u serumu doprinoseći činilac u patofiziologiji gojaznosti i DM tip 2, obzirom da su HOMA-IR, ITM i TGL nezavisni faktori koji utiču na plazmatske nivoe SFRP-5 [178]. Protektivna uloga SFRP-5 u nastanku IR i DM tip 2 ogleda se u povećanju insulinske senzitivnosti, smanjenju koncentracije proinflamatornih adipokina i smanjenju makrofagne infiltracije. Ekspresija SFRP-5 i njegova transkripcija su u negativnoj korelaciji sa IR, dok redukcija SFRP-5 može da rezultuje u povećanju Wnt5a, koji inhibira signalizaciju insulina [162]. Pojedine komponente Wnt puta, kao što su Wnt ligandi i glavni Wnt efektor- T ćelijski faktor 4 (TCF7L2), uključeni su u metabolizam glikoze i lipida i posledično utiču na razvoj IR i drugih metaboličkih stanja [179]. Aktivacija JNK dovodi do fosforilacije IRS-1 i do supresije stimulacije insulina dovodeći do IR [180]. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 smanjuje IR i inflamaciju aktivirajući Wnt signalni put u adipocitima i makrofazima. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 pozitivno deluje na glikoznu toleranciju. Štaviše istraživanja su sugerisala da aktivacija Wnt β - nekanoskog signalnog puta u skeletnim mišićima dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti na tri načina: smanjenjem lipidskih depozita u miocitima, povećanjem efekta insulina putem aktivacije adenozin mono fosfat aktivisane protein kinaze

(AMPK) i inhibicijom MAPK puta [181]. Ekspresija SFRP-5 tokom oralnog glikoza tolerans testa (OGTT) se smanjuje kao odgovor na hiperglikemiju [182]. Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 je antiinflamatorni, protektivni adipokin, koji vezivanjem za Wnt5a blokira Wnt signalni put i na taj način dovodi do poboljšanja insulinske senzitivnosti i do redukcije hroničnog inflamatornog odgovora u gojzarnosti.

Slika 11. Uticaj adipokina u masnom tkivu normalno uhranjenih i gojzarnih, preuzeto prema Abiola M et al. [182]



1.6.3. SFRP- 5 i inflamacija

Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 ubrzava diferencijaciju adipocita i skladištenje lipida, potiskivajući Wnt signalizaciju, što dovodi do otežanog vezivanja Wnt proteina za svoje receptore. Tako, supresija vezivanja Wnt5a proteina za receptor negativno koreliše sa inflamatornim odgovorom [182, 183]. Sa druge strane, smanjenje ekspresije SFRP-5 u masnom tkivu, dovodi do povećanja Wnt5a, što govori o potencijalnoj ulozi SFRP-5 u antiinflamatornom odgovoru masnog tkiva [184]. Ekspresija SFRP-5 je najveća u WAT-u, u poređenju sa drugim tkivima. Istraživanja su pokazala da postoji pozitivna korelacija SFRP-5 sa markerima oksidativnog stresa i IR u gojznosti, te u odgovoru na metabolički stres, produkcija SFRP-5 u adipocitima vrši antiinflamatorni efekat, regulacijom JNK signalnog puta, kako bi se poboljšala IR [185]. Kao antiinflamatorni adipokin, SFRP-5 deluje negativno na razvoj gojznosti, doprinoseći negativnom metaboličkom fenotipu [186]. Povećanje ekspresije Wnt5a signalnog puta istovremeno smanjuje ekspresiju SFRP-5 i na taj način može dovesti do nastanka proinflamatornog stanja u visceralnom masnom tkivu i do nastanka komorbiditeta povezanih sa gojznošću [183]. Štaviše, SFRP- 5 onemogućava vezivanje Wnt5a u ekstraćelijskom prostoru masnog tkiva, blokira aktivaciju JNK-1, redukuje Wnt signalni put, čime ublažava hronični inflamatorni odgovor što u krajnjem poboljšava insulinsku senzitivnost [186]. Funkcionalnost beta ćelije pankreasa je neophodna da se održi homeostaza glikoze, jer inflamatorni adipokini disfunkcionalnog masnog tkiva dovode do disfunkcije beta ćelija i nastanka IR i DM tip 2 u gojznosti [174]. Proinflamatorni adipokini igraju ključnu ulogu u disfunkciji beta ćelija, kao posledicu disfunkcionalnog adipocita. Istraživanja su dovela do zaključka da Wnt signalni put može biti regulator proliferacije beta ćelija pankreasa. Smanjenje SFRP-5 dovodi do proliferacije beta ćelija, preko aktivacije Wnt signalnog puta, a IGF vezujući protein 3, sintetisan u visceralnom masnom tkivu, posreduje ekspresiji SFRP-5 [187]. Koncentracije SFRP-5 u serumu u negativnoj su korelaciji sa IL-1 β ,

TNF- α , LDL- hol. i apo B lipoproteinom. Beskrilni N signalni put je u inverznoj korelaciji sa adipoznošću i direktno je povezan sa insulinskom sekrecijom.

1.6.4. SFRP- 5 i kardiovaskularni sistem

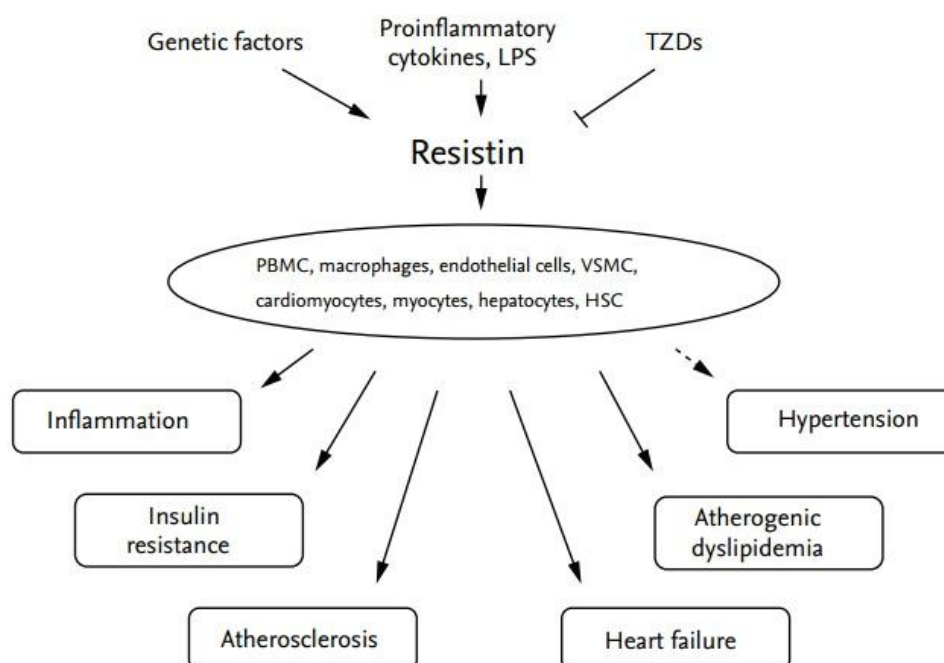
Pojedina istraživanja pružila su ubedljiv dokaz da su serumske vrednosti SFRP-5 niže kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolesti, ukazujući na činjenicu da postoji negativna korelacija između stepena koronarne arterijske bolesti i nivoa SFRP-5. Stoga određivanje nivoa SFRP-5 može biti koristan indikator određivanju stepena težine koronarne arterijske bolesti [188]. U makofazima, ekspresija SFRP-5, inhibira efekte Wnt5a signalnog puta i aktivaciju JNK1 u cilju povećanja ekspresije inflamatornih gena na srcu. Stoga se može zaključiti da SFRP-5 igra ključnu ulogu u antagonizovanju inflamatornog odgovora, praćenog ishemijskim i reperfuzionim promenama na srcu, najverovatnije preko mehanizma koji uključuje Wnt5a/JNK signalizaciju [189].

1.7. REZISTIN

Rezistin spada u grupu proinflamatornih adipkina i jedan je od prvih adipokina koji je pokazao povezanost sa gojaznošću, IR i DM tip 2 [190]. Novija istraživanja dovode u vezu rezistin sa aterosklerozom, kardiovaskularnim oboljenjima, NAFDL i pojedinim autoimunskim bolestima [191, 192]. Rezistin spada u familiju rezistin sličnih molekula (engl. *resistin like moleculs- RELMs*), pri čemu su kod čoveka identifikovana dva molekula: rezistin i rezistinu sličan molekul α (RELM- α). Kod ljudi rezistin je prisutan u većim koncentracijama kod žena u odnosu na muškarce [193]. Primarno mesto ekspresije rezistina je masno tkivo. Pored masnog tkiva, ekspresija molekula rezistina je prisutna u koštanoj srži i

plućima [194], kao i u makrofazima i monocitima gde je transkripcija gena za rezistin indukovana IL-1, IL-6 i TNF- α [195]. Hormoni, kao što su insulin i hormon rasta, glikoza i glikokortikoidi mogu imati uticaj na ekspresiju i na funkciju rezistina.

Slika 12. Rezistin i pojedina patofiziološka stanja. Preuzeto i modifikovano prema Jamaluddin MS et al. [191]



1.7.1. Rezistin i insulinska rezistencija

Prva ispitivanja rezistina bila su upravo uključena u pravcu njegove povezanosti sa IR. Tako su ranije studije ispitivale povezanost rezistina i IR kod gojaznih osoba sa i bez DM tip 2 [196], pri čemu su pojedine studije dokazale povezanost rezistina i IR, dok druge studije nisu uspele tu povezanost da dokažu [197, 198]. Rezistin predstavlja sponu između IR i inflamacije u masnom tkivu, i dokazano je da inflamatorno okruženje u disfunkcionalnom

masnom tkivu može da predstavlja osnovu za nastanak IR. Takođe, povišene vrednosti rezistina inhibišu nakupljanje glikoze u miocitima, odnosno mogu da otežaju insulinsku signalizaciju u miocitima tako što vrše njihovu supresiju i indukuju IR AMPK zavisnih i nezavisnih mehanizama u hepatocitima [199]. Prospektivne studije su dokazale i da povišene bazalne vrednosti rezistina dovode do povećanog rizika za razvoj tip 2 DM, u odsustvu drugih faktora rizika [200].

1.7.2. Rezistin i inflamacija

Rezistin igra glavnu regulatornu ulogu u inflamatornom odgovoru, pri čemu su makrofazi i endotelne ćelije primarna mesta delovanja rezistina [191]. Rezistin povećava ekspresiju proinflamatornih citokina, kao što su TNF- α , IL-6, IL-12 i MCP-1 u makrofazima i hepatocitima preko nuklearnog faktora kapa B (NF- κ B) [201]. Ekspresija rezistina je takođe prisutna i u vaskularnoj stromi WAT-a i aterosklerotskim lezijama [202]. Takođe rezistin pozitivno koreliše sa proinflamatornim markerima kao što su CRP, broj leukocita i fibrinogen u opštoj populaciji, odnosno kod osoba sa DM tip 2, aterosklerozom koronarnih arterija, RA, hroničnom bubrežnom bolesti (HBB) [196]. Osim toga, rezistin značajno učestvuje i u procesima promocije ekspresije proinflamatornih vaskularnih i intraćelijskih adhezionih molekula (VCAM1, ICAM1 i P-selektin), kao i smanjenja antiinflamatornih efekata adiponektina na endotelnu vaskularnu ćeliju [203, 204].

1.7.3. Rezistin i dislipidemija

Pojedina istraživanja dokazala su pozitivnu korelaciju rezistina i TGL, lipoproteina veoma niske gustine (VLDL), kao i negativnu korelaciju sa HDL- holesterolom [205, 206]. Sa druge strane pokazano je da je rezistin u obrnutoj korelaciji sa nivoom holesterola niske

gustine (LDL- hol.) u opštoj populaciji [207], odnosno da je u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima LDL- hol. kod osoba sa DM tip 2 [208]. Potencijalni patofiziološki mehanizam koji objašnjava pozitivnu povezanost rezistina i TGL je da dolazi do povećane stimualcije i sinteze apolipoproteina B100 (apoB 100) i do povećane aktivnosti mikrozomalnih triglicerid transfer proteina, kao i do *de novo* lipogeneze preko puteva sterol regulatornih elemenata vezujućih proteina 1 i 2 (SREBP 1) i (SREBP 2) [209]. Takođe, rezistin povećava aktivnost proproteina subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) u hepatocitima, što za posledicu ima degradaciju i smanjenje ekspresije LDL- receptora [210]. Povećane vrednosti rezistina dovode do signifikantne redukcije nivoa LDL- receptora. Povećana hepatička stimulacija VLDL lipoproteina, povećana hepatička lipogeneza i supresija LDL- receptora do kojih dovode povišene vrednosti rezistina objašnjavaju njegovu potencijalnu ulogu u nastanku dislipdemijских aterogenih poremećaja.

1.7.4. Rezistin i kardiovaskularni sistem

U endotelnim ćelijama rezistin povećava ekspresiju različitih proinflamatornih faktora, kao što si MCP-1, endotelin- 1 i matriks metaloproteinaze, kao i adhezionih molekula ICAM- 1, VCAM- 1 i P- selektin. Rezistin takođe povećava proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija i na taj način povećava njihovu permeabilnost dovodeći do adhezije i infiltracije endotela krvnog suda monocitima [211, 212]. Štaviše, rezistin inhibiše iNOS, pospešujući stvaranje penastih ćelija u makrofazima. Na ovaj način indukuje se protrombotski fenotip u endotelnim ćelijama i aktivacija trombocita preko povećane ekspresije P- selektina [213]. Zato, rezistin može igrati značajnu ulogu u interakciji između endotelnih ćelija, monocita, makrofaga i glatkih mišićnih ćelija u patogenenzi i progresiji ateroskleroze. Pojedini zaključci u istraživanjima govore da su povišene vrednosti rezistina

povezane sa koronarnim bolestima, inzultom i srčanom insuficijencijom, kao i da visoke serumske vrednosti rezistina mogu imati prediktivnu ulogu za nastanak ateroskleroze, kod asimptomatskih ispitanika sa koronarnom arterijskom bolesti, pri čemu su više vrednosti rezistina korelisale sa lošijim ishodom kardiovaskularnog događaja [196, 214]. Takođe, studije su pokazale da su povišene vrednosti rezistina povezane sa akutnim koronarnim sindromom, kao i sa ishemijskim inzultom kod prethodno klinički zdravih osoba [215, 216]. Povišene vrednosti rezistina su povezane sa razvojem i težinom srčane insuficijencije, pa se može smatrati da rezistin ima prediktivnu vrednost za ishod same srčane insuficijencije. Međutim uloga rezistina kao jednog od etioloških faktora u razvoju srčane insuficijencije ostaje i dalje nepoznata. Studije na ogleđnim životinjama su dokazale da povišene vrednosti rezistina smanjuju kontraktilnost i dovode do hipertrofije leve komore [217]. Sa druge strane povišene vrednosti rezistina kod ljudi mogu biti povezane sa smanjenjem ejekezione frakcije (EF) srca [218].

1.8. GOJAZNOST I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

1.8.1. Gojaznost i faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti

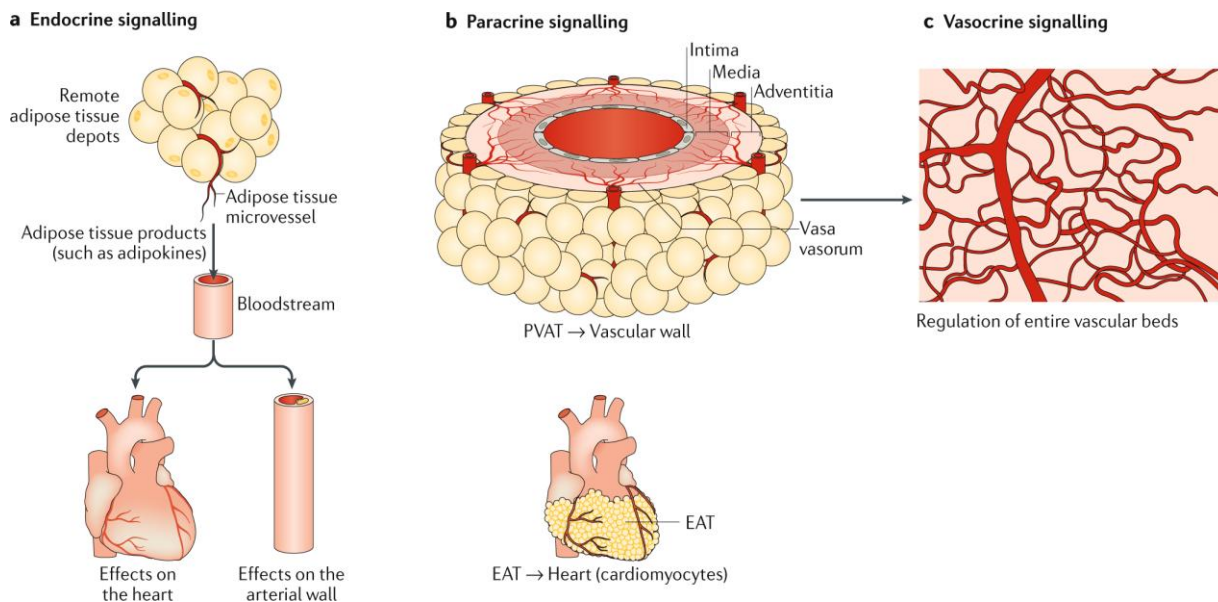
Gojaznost kao hronično oboljenje predstavlja faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, kao što su hipertenzija, srčana insuficijencija i atrijska fibrilacija. Takođe, gojaznost ima negativan uticaj na nastanak dislipidemijskih poremećaja, IR, DM tip 2 i sistemske inflamacije. U Framingamskoj studiji, više od trećine muškaraca i čak preko 60 % žena, koji su imali povišen krvni pritisak, imali su istovremeno i ITM >25 kg/m² [219]. Druga istraživanja su potvrdila da sa svakim porastom ITM, povećava se rizik za nastanak hipertenzije za 8%. [220]. Kao što je poznato, gojaznost je povezana sa razvojem IR i MS, koji povećavaju rizik za nastanak DM tip 2 i kardiovaskularnih oboljenja.

Metabolički sindrom, hipertenzija, IR, proinlamatorno i protrombotičko stanje povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti za dva puta, pri čemu su MS i dislipidemija glavni činioci na nastanak kardiovaskularnih oboljenja u gojznosti [221]. Iako se povezanost gojznosti i rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja može objasniti povećanjem poznatih riziko faktora (hipertenzija, IR, dislipidemija) i brojni drugi faktori povezani sa hormonima masnog tkiva (adipokini), imaju uticaj na nastanak ovih oboljenja. Inflamacija niskog stepena, kao pratilac disfunkcionalnog masnog tkiva, ogleda se u povećanju proinlamatornih adipokina i istovremenom smanjenju antiinlamatornih adipokina, koji u kranjem dovode do ubrzane ateroskleroze i kardiovaskularnih događaja. Regionalna distribucija masnog tkiva ima ključnu ulogu u nastanku kardiovaskularnih oboljenja. Tako, postojanje depoa epikardijalnog i perikardijalnog masnog tkiva smatra se nezavisnim faktorom rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija, uključujući mortalitet, srčanu insuficijenciju i inzult [222]. Gojznost dovodi do nastanka hemodinamskih promena koje doprinose promenama u morfologiji srca. Ove promene na srcu će se manifestovati kao oštećenje funkcije leve i desne komore [223]. Ovakva maladaptacija srca je čest pratilac ekstremne gojznosti, ali se u manjem procentu opisuje i u predgojznosti i početnoj gojznosti (ITM 30-35 kg/m²), kao i u gojznosti u dečijem i adolescentnom dobu [224]. Gojznost je povezana i sa povećanjem srčane kontrakcije. Međutim protok krvi kroz masno tkivo je mali u poređenju sa drugim organima i kao takav nije dovoljan da poveća srčanu kontrakciju [225]. Istraživanja na ovu temu su dokazala da ekcesivno nakupljanje masnog tkiva doprinosi povećanju ukupnog volumena krvi i centralnog volumena krvi, koji dovodi do povećanja srčane kontrakcije [224].

U gojznosti, frekvencija srca ostaje nepromenjena ili se blago ubrzava. Zato, povećanje srčane kontrakcije se pripisuje povećanoj snazi kontrakcije leve komore (LK), zbog smanjenja sistemskog vaskulnog otpora.

Slika 13. Efekti masnog tkiva na kardiovaskularni sistem, preuzeto prema Oikonomou et al.

[226]

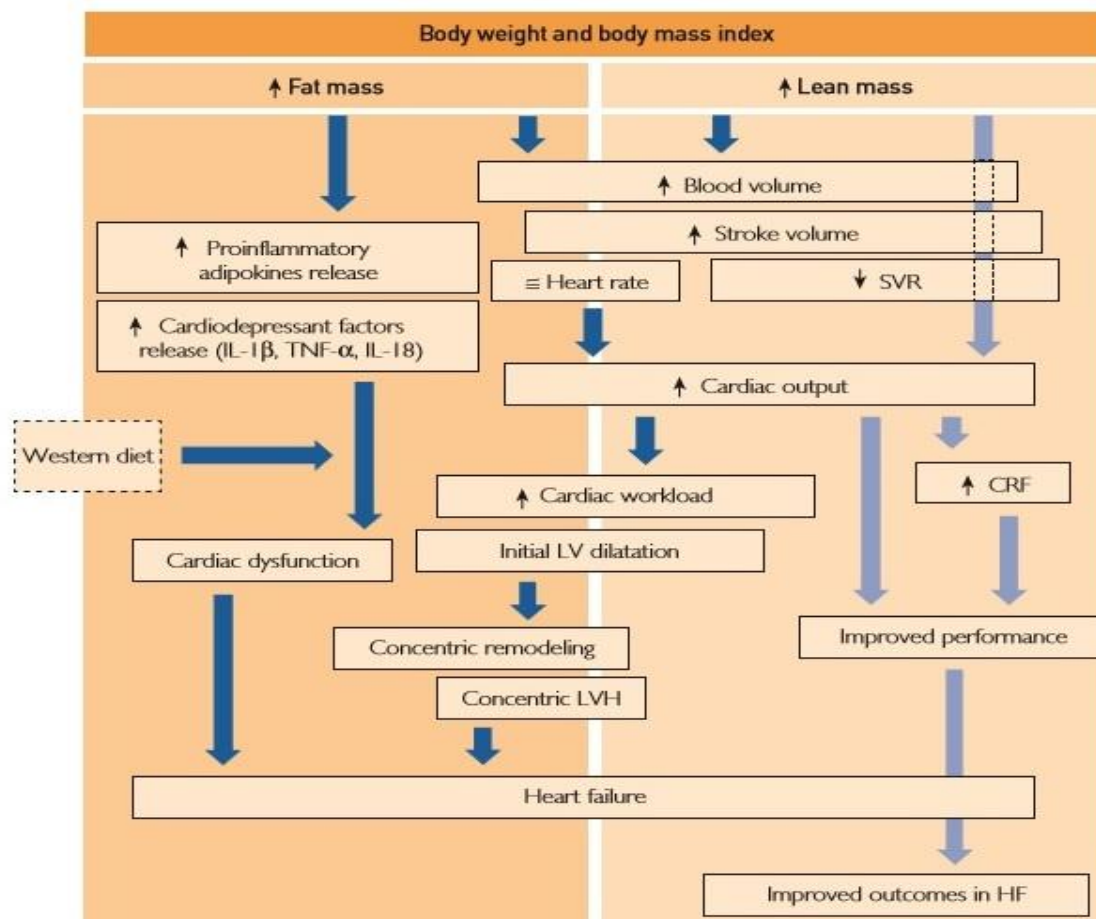


1.8.1.1. Gojaznost i srčana insuficijencija

Srčana insuficijencija u gojaznosti manifestuje se promenama strukture i funkcije LK. Prevalencija srčane insuficijencije u gojaznosti se povećava za 6% sa svakim povećanjem ITM za 1kg/m^2 . Međutim inicijalna dijagnoza srčane insuficijencije u gojaznosti je otežana, obzirom da gojazni pacijenti mogu da imaju najrazličitije simptome, kao što su dispneja nesrčanog porekla, restriktivne bolesti plućnog parenhima, edeme donjih ekstremiteta uzrokovane venskom insuficijencijom, kao i povećan volumen krvi u poređenju sa normalno uhranjenim osobama. Gojazni pacijenti imaju povišeni krvni pritisak i dijastolnu disfunkciju, koja može dovesti do povećane prevalencije srčane insuficijencije, kao i niži funkcioni kapacitet od normalno uhranjenih pacijenata [227]. Oko polovine pacijenata sa srčanom insuficijencijom ima redukciju EF LK- sistolnu disfunkciju, dok ostatak ima dijastolnu disfunkciju, odnosno ima očuvanu EF, pri čemu različiti patofiziološki mehanizmi dovode do nastanka ovih poremećaja [228, 229].

Patofiziološki mehanizmi u nastanku srčane insuficijencije su veoma složeni. Remodeling LK rezultuje u strukturnim, hemodinamskim, neurohumoralnim, sistemskim, inflamatornim promenama tokom razvoja srčane insuficijencije, pri čemu su strukturne promene na srcu i hemodinamske promene najčešće u gojaznosti [223, 230, 231]. Hemodinamske promene uključuju povećanje volumena krvi i povećanje srčane kontrakcije proporcionalno stepenu gojaznosti, a ne površini tela [232]. Iako su oštećenje dijastolne funkcije i povećanje pritiska punjenja komore smatrani uzrokom povećanja mase LK, srčana insuficijencija se može razviti i bez hipertrofije LK [233], što ukazuje na druge moguće patofiziološke mehanizme. Gojazni pacijenti sa srčanom insuficijencijom i sa očuvanom EF imaju zadebljanje zida LK i smanjenje srčane šupljine što dovodi od koncentričnog remodelinga LK sa lošijim prognostičkim ishodom [234]. Ove strukturne i hemodinamske promene mogu biti odraz kompenzatornih mehanizama, koji imaju paradoksalni efekat.

Slika 14. Mehanizmi nastanka srčane insuficijencije u gojaznosti, preuzeto prema Shah AM et al. [234]



Većina pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom LK su gojazni pacijenti ili imaju određene metaboličke komplikacije, kao što su IR i DM tip 2. Mehanizmi koji dovode do nastanka dijastolne disfunkcije LK i dalje su nepoznati, ali se smatra da povećana i neadekvatna produkcija adipokina mogu imati direktan efekat na nastanak dijastolne disfunkcije. Tako, masno tkivo produkuje veliki broj proinflammatory adipokina, koji mogu da indukuju dijastolnu disfunkciju, a pokazalo se da antiinflammatory terapija može imati pozitivan uticaj na srčanu insuficijenciju [235]. Sa druge strane, dijeta bogata ugljenim hidratima i mastima može da ošteti sistolnu i dijastolnu funkciju praveći vezu između dijetom

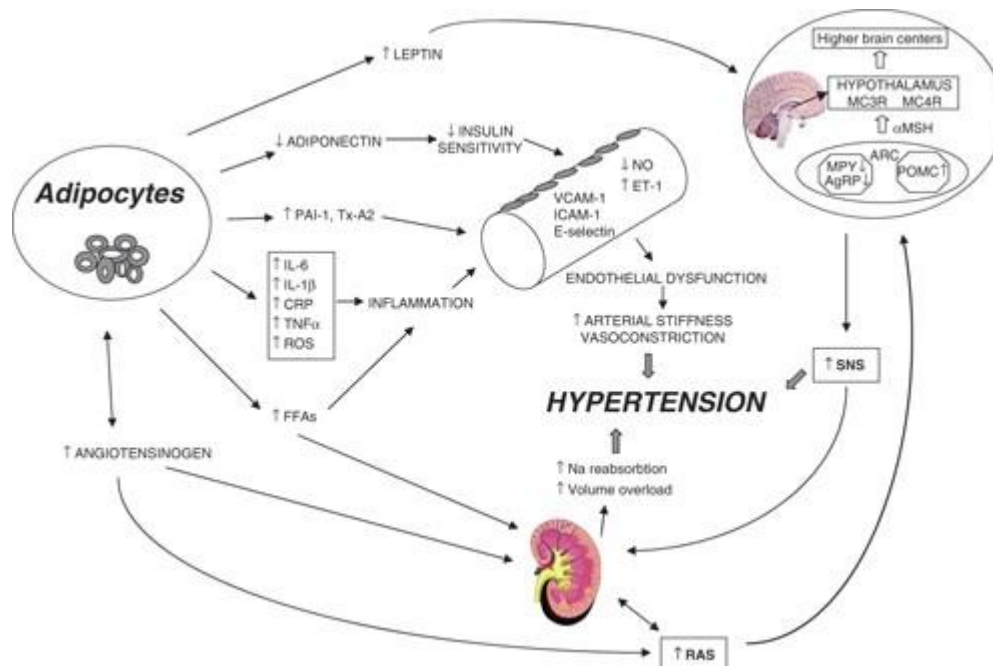
indukovane inflamacije i srčane insuficijencije. Ugljeni hidrati aktiviraju proinflamatorne puteve koji dovode do povećanja produkcije IL-1 i IL-18, koji imaju kardiodepresivno dejstvo [237]. Iako se rizik za nastanak srčane insuficijencije povećava sa porastom ITM, pacijenti sa sistolnom disfunkcijom koji su predgojazni ili gojazni često imaju bolji ishod bolesti u poređenju sa normalno uhranjenim ili pothranjenim ispitanicima [237, 238]. Ova fenomen se naziva „paradoks gojaznosti“. Mogući patofiziološki mehanizmi koji dovode do ovog paradoksa se pripisuju nemogućnosti ITM u cilju procene stepena gojaznosti. Zato su masna masa, bezmasna masa i mršava masa tela ključne u razvoju i progresiji kardiovaskularnih bolesti, uključujući i srčanu insuficijenciju [239]. Još jedan od mogućih mehanizama koji objašnjavaju paradoks gojaznosti je i povećanje mišićne mase kod gojaznih. Karakteristika srčane insuficijencije je smanjena srčana kontrakcija i povećana sistemska vaskularna rezistencija. Štaviše, normotenzivni gojazni pacijenti imaju sniženu sistemska vaskularnu rezistenciju, što dovodi do smanjenja afterload opterećenja srca i do bolje srčane kontrakcije [240].

1.8.1.2. Gojaznost i hipertenzija

Hipertenzija zahvata skoro trećinu ukupne svetske populacije, pri čemu hipertenzija urokovana gojaznošću predstavlja poseban entitet. Čak i u odsustvu hipertenzije, gojaznost pozitivno koreliše sa neoptimalnim vrednostima krvnog pritiska. Modifikacija strukture i geometrije LK nastaje u početnim fazama nastanka hipertenzije, čak i kod prehipertenzije [241], pri čemu je hipertrofija LK ključni biomarker hipertenzivne bolesti srca, udružena sa sistolnom i dijastolnom disfunkcijom LK i sa povećanim rizikom za nastanak srčane insuficijencije i mortaliteta [242]. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka hipertenzije u gojaznosti su mnogobrojni i kompleksne su etiologije. Višak masnog tkiva

utiče na samo srce preko hemodinamskih, metaboličkih i inflamatornih komponenti dovodeći do nakupljanja masnog tkiva u epikardu i unutar mišićnog zida samog srca, hipertrofije LK i/ili uvećanja volumena LK [243]. Patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju vezu između gojaznosti i hipertrofije LK kod normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata su povećanje intravaskularnog volumena, aktivacija simpatičkog sistema i sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), abnormalna produkcija miokardih faktora rasta iz abdominalnog masnog tkiva i srčanog masnog tkiva i metabolička oštećenja koja dovode do povećanja krutosti arterija i periferne vaskularne rezistencije. Doprinos bubrega u nastanku hipertenzije u gojaznosti je mnogostruk i obuhvata povećanu aktivnost simpatikusa, aktivaciju RAAS i intrarenalne depozite masnog tkiva i ekstraćelijskog matriksa [244]. Gojaznost ima različite efekte na simpatički nervni sistem. Signifikantno povećanje simpatičke aktivnosti bubrega kod gojaznih normotenzivnih ispitanika pokazuje supresiju simpatičke aktivnosti srca, dok hipertenzivni gojazni pacijenti imaju povećanu simpatičku aktivnost i srca i bubrega [245]. Step en simpatičke stimulacije bubrega u gojaznosti je isti i kod normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenta, što ukazuje na postojanje drugih doprinosećih faktora, kao što je supresija simpatičke aktivnosti srca kod normotenzivnih gojaznih ispitanika. Takođe pojačana centralna simpatička aktivnost može biti uzrok nastanka hipertenzije u gojaznosti, a objašnjava se povišenim nivoima oksidativnog stres markera, kao što je nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza (NADPH oksidaza), koja na nivou mozga može da dovede do povećanja tonusa simpatikusa i do nastanka hipertenzije [246].

Slika 15. Mehanizam nastanka hipertenzije u gojaznosti, preuzeto iz Kotsis et al. [247]



Sistem RAAS je veoma značajan u nastanku hipertenzije u gojaznosti. Adipociti su u stanju da sekretuju angiotenzinogen (ANG), čiji su nivoi povišeni u gojaznosti. Povećane plazamtske koncentracije aldosterona u gojaznosti pozitivno korelišu sa visceralnom adipoznošću i sa WHR [248]. Povišeni nivoi aldosterona dovode do povećane reapsorpcije natrijuma (Na), povećanja volumena i do povećanja nivoa reaktivnih kiseoničnih produkata-RKP (*engl. ROS*). Aldosteron aktivira NADPH- oksidazu, povećavajući nivo RKP. Reaktivni kiseonični produkti reaguju sa NO i redukuju biološku raspoloživost peroksinitrita, doprinoseći nastanku endotelne disfunkcije. Takođe, RKP stimulišu i mineralokortikoidne receptore stvarajući začaran krug. Aldosteron takođe smanjuje i aktivnost glukoza-6- fosfat dehidrogenaze (G6PD) u endotelu krvnih sudova, koji je glavni izvor za unutarćelijsku produkciju NADPH [249]. Za sada nije jasno u kojoj meri je smanjenje krvnog pritiska posledica smanjenog volumena krvi i srčane kontrakcije, zbog smanjene reapsorpcije Na ili

zbog smanjenja aktivnosti simpatikusa direktnim delovanjem aldosterona na centralni nervni sistem (CNS).

Reapsorpcija Na u bubrezima je glavni faktor u progresiji hipertenzije u gojznosti. Povećanje angiotenzinogena II (ANG II) u gojznosti dovodi do vazokonstrukcije eferentne arteriole i do povećanja reapsorpcije Na. Hiperinsulinemija i IR su čest pratilac gojznosti, a insulin, takođe ima uticaj na tubulsku funkciju bubrega u smislu povećanja reapsorpcije Na i zadržavanja vode što dovodi do povećanja volumena krvi i posledične hipertenzije [247].

1.8.1.3. Gojznost i poremećaj srčanog ritma

Poremećaj srčanog ritma u gojznosti ogleda se na prvom mestu kao atrijalna fibrilacija (AF). Atrijalna fibrilacija je najčešći poremećaj ritma, pratilac je brojnih patoloških stanja i predstavlja čest uzrok mortaliteta i morbiditeta [250, 251]. Gojznost i MS su povezani sa nastankom AF [251]. Mnoge studije došle su do zaključka da je prevalencija AF povišena u gojznosti, kao multifaktorijalnog stanja i da može biti povezana sa povećanom prevalencijom hipertenzije, povećanjem veličine i volumena leve pretkomore [252]. Praktično sve KVB povećavaju rizik za nastanak AF, pri čemu su poremećaj geometrije LK i dijastolne disfunkcija LK najčešći u populaciji gojznih [253, 254]. Istraživanja na velikom uzorku potvrdila su da se u gojznosti prevalencija AF povećava za oko 50 %, odnosno da se sa svakim povećanjem ITM za 1 kg/m² rizik za nastanak AF povećava za 4% [255, 256]. Međutim pojedine studije su dokazale i paradoks gojznosti, odnosno da je mortalitet urokovan AF bio niži u grupi gojznih u poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicima [257]. Bez obzira, redukcija TM za najmanje 10% i povećanje fizičke aktivnosti mogu dovesti do 6 puta veće verovatnoće za bolji ishod ove bolesti srca u poređenju sa ispitanicima koji nisu redukovali svoju TM [251, 258].

1.8.2. Geometrija leve komore u gojaznosti

Postojala su različita mišljenja o remodelingu LK i geometrije LK u gojaznosti. Komparativna klasifikacija poremećaja LK zasnovana na osnovu ehosonografskog pregleda srca prvi put se pojavljuje u literaturi 90-ih godina i deli se na četiri podtipa: 1. normalna geometrija: masa leve komore (MLK) i relativna debljina zida leve komore (RWT) su očuvani, 2. koncentrični remodeling leve komore: povećanje RWT, a MLK je očuvana, 3. ekscentrična hipertrofija leve komore: MLK je povećana, a RWT je očuvan i 4. koncentrična hipertrofija leve komore: MLK i RWT su povećani [259]. Ranije se smatralo da je gojaznost povezana sa ekscentričnom hipertrofijom LK, što se može pripisati uvećanoj TM [260]. Međutim današnja shvatanja poremećaja geometrije LK su se promenila. Tako, istraživanja su pokazala da postoji niska prevalencija hipertrofije LK, sa preovlađujućom prevalencijom koncentričnog remodelinga, koji je obično povezan sa visokom perifernom rezistencijom. Drugi radovi su istakli visoku prevalenciju koncentrične hipertrofije LK u gojaznosti [261, 262, 263].

Remodeling srca se definiše kao promena oblika, veličine ili strukture jedne ili više srčanih komora. Ovaj termin praktično je sinonim i najčešće se upotrebljava za opis LK. Remodeling komore može biti fiziološki i patološki. Patološki remodeling komore može dovesti do nastanka disfunkcije leve ili ređe desne komore (DK), odnosno može dovesti do njihove insuficijencije. Gojaznost kao oboljenje u stanju je da dovede do promena u morfologiji i funkciji komora i može dovesti do srčanog zastoja u odsustvu komorbiditeta, kao što su hipertenzija ili koronarna arterijska bolest. Ovako nastao srčani zastoj u literaturi se opisuje i kao „kardiomiopatija gojaznih“ [264, 265]. Ranije studije ukazivale su na činjenicu da su promene strukture i funkcije LK u gojaznih povezane sa hemodinamskim oštećenjima, ali danas je evidentno da je remodeling LK u gojaznosti multifaktorijalan proces

[224, 266, 267]. Hemodinamske promene u srcu čine važnu komponentu, međutim brojni dokazi ukazuju da neurohumoralna i metabolička oštećenja povezana sa gojaznošću igraju ključnu ulogu u promenama strukture i funkcije srca [264, 268].

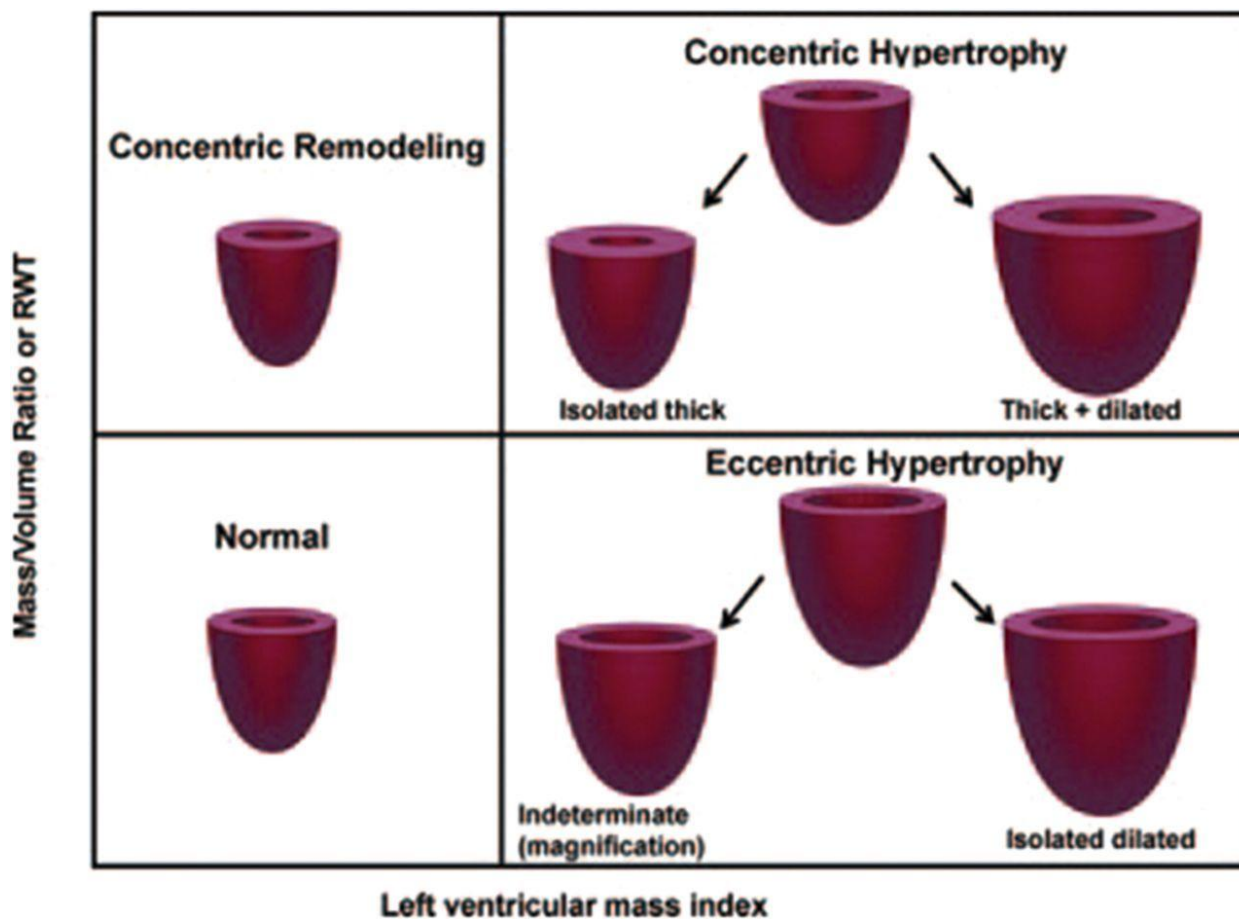
Gojaznost je često povezana sa povećanim srčanim radom, čak i u odsustvu hipertenzije. Ovo povećanje dovodi do povećanog rada srca, snažnog stimulusa za nastanak hipertrofije LK [269]. Gojaznost i hipertenzija često koegzistiraju, pri čemu gojaznost predstavlja i nezavistan faktor rizika za nastanak arterijske hipertenzije, dok istovremeno postojanje gojaznosti i hipertenzije povećava prevalenciju hipertrofije LK, bez obzira na stepen ITM [270]. Kod gojaznih često postoji čak i blaga hipertenzija, koja može da generiše povećanje periferne rezistencije i da dovede do nastanka koncentrične hipertrofije LK. Sa druge strane, u gojaznosti može da dođe i do nastanka ubrzane srčane frekvencije, sa minimalnim ili čak bez povećanja periferne rezistencije koja može dovesti do ekscentrične hipertrofije LK. Takođe, u gojaznih pacijenata često kao prva manifestacija može da se javi koncentrični remodeling LK, obzirom da gojazni mogu imati i normalno ili blago povišenu perifernu rezistenciju, koja upravo zavisi od dužine trajanja gojaznosti. Progresivno povećanje preload opterećenja LK i volumena krvne plazme može dovesti do prelaska iz koncentričnog remodelinga u ekscentričnu ili koncentričnu hipertrofiju LK [271].

1.8.2.1. Mehanizam promene geometrije leve komore u gojaznosti

Ehokardiografska istraživanja dokazala su da je koncentrična hipertrofija LK predominanta u odnosu na ekscentričnu hipertrofiju, kako se smatralo prethodnih decenija [272]. Gojazni pacijenti izloženi su većoj srčanoj kontrakciji u odnosu na normalno uhranjene individue. Tako je povećanje prevalencije koncentrične u odnosu na ekscentričnu hipertrofiju prisutno češće u gojaznih [271]. Važno je naglasiti da gojazni pacijenti klasifikovani kao

normotenzivni, imaju više vrednosti krvnog pritiska u odnosu na normalno uhranjene. Pojedine komponente krvi koje utiču na ukupnu perifernu rezistenciju deluju i na krvni pritisak dovode i do nastanka koncentrične promene geometrije LK [273], jer je opterećenje pritiskom u gojaznosti konstantno povećano. Dva dodatna faktora su uključena u mehanizam geometrije LK. Prvo, uobičajeni krvi pritisak ne isključuje u potpunosti prisustvo arterijske hipertenzije i drugi je da je hipertenzija često zamaskirana u gojaznosti [274].

Slika 16. Oblici remodelinga leve komore, preuzeto prema Khouri et al. [271]



1.8.2.2. Remodeling leve pretkomore u gojaznosti

U gojaznosti uvećanje leve pretkomore često je prisutno. Mnoge studije koje su upoređivale veličinu leve pretkomore u grupi gojaznih i normalno uhranjenih dovele su do zaključka da je volumen leve pretkomore mnogo veći u grupi gojaznih, odnosno da postoji pozitivna korelacija između gojaznosti i veličine leve pretkomore [266, 267, 276]. Međutim i dalje je nejasno da li je ova povezanost usled povećanja masne mase tela, ukupne mase tela ili sadejstvom ovih faktora. Prevalencija promena leve pretkomore u gojaznosti otežana je zbog pridruženih komorbiditeta kao što je hipertenzija i ona iznosi od 33-56 %. Hipertenzija i hipertrofija LK mogu da dovedu do uvećanja leve pretkomore, ali ne postoji jasna korelacija između mase LK i veličine leve pretkomore. Povećanje epikardnog masnog tkiva, koje zahvata zadnji zid leve pretkomore takođe može da utiče na remodeling leve pretkomore putem parakrinih i inflamatornih mehanizama koji dovode do fibroze i hipertrofije. Kod gojaznih hipertenzivnih pacijenata, hipertenzija i gojaznost predstavljaju nezavisne faktore rizika za nastanak dilatacije leve pretkomore. Gojaznost, se međutim pokazala kao najdominatniji faktor rizika za uvećanje leve pretkomore [276]. Koncentrični remodeling LK uvek je povezan sa remodelingom i geometrijom leve pretkomore. Povećanje leve pretkomore u gojaznosti je prisutno bez obzira na primenjeni metod normalizacije [277]. Anteriorno- posteriorna dimenzija leve pretkomore i volumen leve pretkomore se povećavaju sa progresijom gojaznosti. Istraživanja su dovela do zaključka da je veličina leve pretkomore najbliža u korelaciji sa hipertenzijom i da tokom vremena može da dođe do dilatacije leve pretkomore, odnosno da volumen leve pretkomore najbolje koreliše sa indikatorima veličine tela [277, 278, 279].

1.8.2.3. Sistolna (dis)funkcija leve komore u gojaznosti

Oštećena kontraktilnost prisutna u hipertrofiji LK povezana je sa strukturnim i funkcionalnim poremećajima (ekstraćelijski matriks i fibrozno tkivo, vaskulatura i kardiomiociti). Kod velikog broja gojaznih hipertenzivnih ispitanika, kod kojih nije prisutno povećanje mase LK, sistolna funkcija procenjena preko EF u miru može biti lako povišena. Globalna procena sistolne funkcije LK izražava se preko EF, dok se u prisustvu hipertrofije LK ehokardiografska procena sistolne funkcije izražava kao skraćenje zida LK [280]. Podaci iz pojedinih studija koje su invazivnim i neinvazivnim tehnikama procenjivale EF u gojaznosti, ukazuju na nedostatak pozitivne povezanosti između ITM i EF, odnosno da EF može biti u granicama referentnih vrednosti čak i kod ekstremno gojaznih pacijenata ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) [281, 282]. Skraćenje zida LK je mera regionalne sistolne funkcije i delimično je korisna kada je koncentrična geometrija LK u pitanju, međutim ovaj indeks u gojaznosti nije adekvatan [283], iako su podaci u istraživanjima različiti [284, 285]. Ovi različiti podaci mogu se interpretirati i objasniti tako da je promena geometrije LK u bliskoj vezi sa skraćanjem zida LK srca.

1.8.2.4. Dijastolna (dis)funkcija leve komore u gojaznosti

Dijastolna funkcija LK je složen kompleks dinamskih procesa koji je shematski podaljen u četiri faze. Prva dijastolna faza odgovara izovolemijskoj relaksaciji i nema uticaja na punjenje LK. Druga faza je rana faza ili faza brzog punjenja LK koja obezbeđuje između 60-85 % ukupnog punjenja. Na nju se nastavlja treća, spora faza punjenja LK i zatim poslednja faza, pretkomorski buster, koja čini oko 5-30 % ukupnog punjenja LK. Dijastolna relaksacija i punjenje LK su aktivni procesi koji zahtevaju jone kalcijuma preuzete iz citosola endoplazmatskog retikuluma pomoću proteina kalcijum vezujućih ATP-aza, u prisustvu

ATP-a [286]. Dijastolna disfunkcija zahvata proces ponovnog preuzimanja jona kalcijuma. U gojaznosti, ukoliko je ista udružena i sa hipertenzijom, mnogobrojni faktori uključujući sam krevi pritisak, promene strukture miokarda (povećanje kolagenog matriksa, reorganizacija kolegenih vlakana) i oštećena mikrocirkulacija miokarda doprinose oštećenju relaksacije LK i povećanju tvrdoće zida LK. Prevalencija dijastolne disfunkcije u gojaznosti može biti povezana sa stepenom hipertrofije miokarda LK, pri čemu su IR, sleep apnea sindrom i DM tip 2 doprinoseći faktori za nastanak dijastolne disfunkcije, čak i u odsustvu iste [287]. Pored navednog, dijastolne disfunkcija LK može biti povezana i sa koncentričnim remodelingom LK, dok svako povećanje mase LK za 1 gr povećava relativni rizik za nastanak dijastolne disfunkcije za 1,3% [288]. Izolovana dijastolna disfunkcija u gojaznosti, u odsustvu hipertenzije kao čestog pratilaca gojaznosti i dalje je tema oprečnih mišljenja [289]. U gojaznosti, a na osnovu ehokardiografskog pregleda, može doći do manjih ili većih abnormalnosti u smislu smanjenog dijastolnog punjenja LK, kao i produžene aktivne relaksacije LK. Odnos između ITM i abnormalnosti u parametrima dijastolne funkcije su prisutne u grupi predgojaznih i gojaznih ispitanika [233]. Odnos između ITM i pritiska u levoj komori (E/e') ukazuje da gojazni ispitanici sa brojnim drugim značajnim riziko faktorima, imaju viši pritisak u LK tokom relaksacije (faze odmora) [233]. Jasno je da je samo prisustvo gojaznosti, (bez postojanja DM; hipertenzije, uz normalnu masu LK), često povezano sa produženom relaksacijom i dijastolnom disfunkcijom.

1.8.2.5. Mehanizam nastanka sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore u gojaznosti

Sistolna funkcija LK često može biti očuvana, čak i kod ekstremno gojaznih ljudi. Međutim, postoje suptilne i verovatne kliničke abnormalnosti u sistolnoj funkciji, kada postoji koncentrična promena geometrije LK i kada je stepen gojaznosti ozbiljan. Mehanizmi koji dovode do ovih promena su sledeći. Kao prvo, sistolno opterećenje srca se povećava u gojaznosti, čak i kad hipertenzija nije prisutna. Drugo, promene geometrije LK su povezane sa poremećajem mehanike samog srca. U meri u kojoj se koncentrična geometrija LK najčešće susreće, kod ekstremno gojaznih ljudi, ne dolazi istovremeno do abnormalnosti u smislu skraćivanja zidova LK. Da li postoji neka uzročno- posledična veza između relativne debljine zida LK i subkliničke disfunkcije ili se disfunkcija dešava uporedo sa remodelingom srca, za sada nije razjašnjeno. Zaključci pojedinih studija govore da koncentrični remodeling LK komore učestvuje u očuvanju funkcije LK, kada su oštećeni zidovi komore [290, 291], ukazujući da miokardna disfunkcija može da inicira ova stanja.

Dijastolna disfunkcija LK je po obimu slična veličini sistolne disfunkcije, što pokazuje prisustvo blage subkliničke disfunkcije LK u relaksaciji i kod povećanog pritiska punjenja koji može postojati u ekstremnoj gojaznosti. Može se reći da je abnormalnost punjenja LK proporcionalna povećanju ITM [292]. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do dijastolne disfunkcije, su slično kao i kod sistolne disfunkcije, za sada nerazjašnjeni. Isti faktori koji doprinose sistolnoj disfunkciji, povezani su sa poremećenom relaksacijom komore, povišen arterijskim pritiskom i koncentričnom geometrijom, koja može dovesti do dijastolne disfunkcije [283].

1.8.2.6. Remodeling desne komore u gojaznosti

U gojaznosti takođe može doći do hipertrofije DK srca, ali dobijene informacije o morfologiji i debljini zida DK su tehnički teške za izvođenje. Gojazni ispitanici imaju veću debljinu DK u poređenju sa normalno uhranjenima. Druge studije su pokazale da predgojazni i gojazni pacijenti, bez kardiovaskularnih oboljenja imaju veću masu DK i enddiastolni volumen DK u odnosu na normalno uhranjene ispitanike [293, 294]. Povećanje mase DK prisutno je udruženo sa povećanjem ITM, ali ovo povećanje nije linearno, najverovatnije zbog nezavisnih efekata koji utiču na morfologiju DK.

2. RADNA HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje odnosa geometrije miokarda leve komore i fenotipskih karakteristika masnog tkiva kod gojaznih osoba imalo je sledeće ciljeve:

2.1. CILJEVI

1. Ispitati povezanost veličine subkutanih i visceralnih abdominalnih masnih depoa, cirkulišućih koncentracija hemerina i Sfrp5 i geometrije miokarda leve komore kod gojaznih bolesnika sa kardiometaboličkim sindromom.
2. Utvrditi da li porast stepena kardiometaboličkog sindroma doprinosi većoj učestalosti poremećaja geometrije miokarda leve komore kod gojaznih ispitanika.

Radi ostvarenja navedenih ciljeva postavljene su sledeće hipoteze

2.2. HIPOTEZE

1. U gojaznih bolesnika sa kardiometaboličkim sindromom postoji povezanost veličine subkutanih i visceralnih masnih depoa, cirkulišućih koncentracija hemerina i SFRP-5 i geometrije miokarda leve komore.
2. Prisustvo arterijske hipertenzije je značajan faktor koji nezavisno od stepena kardiometaboličkog sindroma doprinosi poremećaju geometrije miokarda leve komore kod gojaznih ispitanika

3. MATERIJAL I METODE

3.1. ISPITANICI

3.1.1. Konstrukcija i način izbora uzorka

Istraživanje je koncipirano kao studija preseka i sprovedeno je u Kliničkom centru Vojvodine u Novom Sadu i na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu od aprila 2017 do aprila 2019. godine. Istraživanje je sprovedeno na Klinici za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, gde je vršeno uključivanje pacijenata u ispitivanje. Laboratorijsko ispitivanje uzoraka biološkog materijala, krvi i urina je urađeno u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine, ultrazvučni pregled abdomena sa merenjem depoa masnog tkiva urađeno je u Centru za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine, dok je ehosonografski pregled srca urađen na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine.

Uključujući kriterijumi za istraživanje su bili ispitanici oba pola 18 – 50 godine života, žene u generativnom periodu, koji u poslednjih šest meseci nemaju promene u načinu ishrane, promene u dotadašnjem nivou fizičke aktivnosti i promene u navici pušenja cigareta.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja su bili sledeći:

1. Pacijenti sa dokazanim postojanjem dijabetes melitusa (glikemija našte ≥ 7 mmol/l i / ili nivo glikoziliranog hemoglobina ≥ 42 mmol/mol)
2. Pacijentkinje tokom trudnoće ili perioda laktacije
3. Pacijenti sa oboljenjem jetre i bubrega

-
4. Pacijenti sa infektivnim i inflamatornim bolestima
 5. Pacijenti sa malignim bolestima
 6. Pacijenti sa amputacijama ekstremiteta
 7. Pacijenti sa dokazanim kardiovaskularnim bolestima (koronarna arterijska bolest dokazana neinvazivnim dijagnostičkim procedurama ili preboleli akutni koronarni događaj, hemodinamski značajne valvularne mane (aortna stenoza i insuficijencija, mitralna stenoza i insuficijencija), prethodna kardiohirurška operacija
 8. Periferna okluzivna arterijska bolest, poremećaj ritma srca kao što je atrijalna fibrilacija sa apsolutnom aritmijom komora, srčana insuficijencija
 9. Tehnička nemogućnost izvođenja pregleda, nesaradnja pacijenta (odbijanje potpisivanja informisanog pristanka i nemogućnost izvođenja ultrasonografskih pregleda)

Ispitivana grupa od 60 gojaznih bolesnika, podeljena je u tri podgrupe u odnosu na kriterijume za postojanje kardiometaboličkog sindroma (stadijum I, stadijum II i stadijum III) [295].

Tabela 2. Stadijumi kardiometaboličkog rizika, preuzeto i modifikovano prema Guol F et al. 2014. [295].

| Stadijumi kardiometaboličkog rizika | | |
|--|--------------------------------------|---|
| Stadijum I | 1 ili 2 faktora rizika | <ul style="list-style-type: none"> • Obim struka (≥ 102 cm za muškarce; ≥ 88 cm za žene) • Povišen krvni pritisak (≥ 130 mmHg sistolni i/ili ≥ 85 mm Hg dijastolni) • HDL holesterol ($\leq 1,0$ mmol/l za muškarce; $\leq 1,3$ mmol/l za žene) • Trigliceridi ($\geq 1,7$ mmol/l) |
| Stadijum II | Metabolički sindrom ili predijabetes | <p>Postoji samo jedan od tri faktora rizika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom baziran na tri ili više faktora rizika: povećan obim struka, povišen krvni pritisak, smanjen HDL holesterol i povišeni trigliceridi • Oštećena glikemija našte • Intolerancija na glikozu |
| Stadijum III | Metabolički sindrom i predijabetes | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom • Oštećena glikemija našte • Intolerancija na glikozu |

3.2. PROTOK ISPITIVANJA

Klinički tok ispitivanja obuhvatio je antropometrijska merenja, analizu telesne kompozicije, merenje krvnog pritiska i elektrokardiogram u dvanaest odvođa. Samo izvođenje pregleda zahtevalo je pripremu u vidu dvanaestočasovnog gladovanja. U jutarnjim časovima, sa uzorkom prvog jutarnjeg urina i nakon mirovanja u ležećem položaju od trideset minuta, svim ispitanicima urađeno je uzorkovanje krvi iz kubitalne vene. Vađenje krvi je vršeno u 4 epruvete. Nakon uzorkovanja, plazma je odvajana centrifugiranjem u trajanju od 10 minuta na 3000 obrtaja u minuti. Serum se, nakon perioda potrebnog za kolagulaciju, odvajao centrifugiranjem u trajanju od 15 minuta, na 3000 obrtaja u minuti. Sve analize iz uzorka plazme i seruma su određivane istog dana, unutar nekoliko časova, osim serumskih vrednosti za hemerin, SFRP-5 i rezistin koji su alikvotirani i čuvani na temperaturi od -73 °C, najduže do mesec dana do izvođenja analiza. Dalji tok ispitivanja obuhvatio je određivanje dvočasovnog glikoza tolerans testa (opterećenje 75 gr glikoze rastvorene u 300 ml vode), a potom je uzet još jedan uzorak krvne plazme za određivanje glikemije i insulinemije. Unutar 14 dana od uzorkovanja krvi svim pacijentima je urađeno ultrasonografsko merenje debljine kompartmana masnog tkiva i ehosonografski pregled srca.

3.3. METODE ISPITIVANJA

3.3.1. Antropometrijska merenja

Analiza antropometrijskih karakteristika obuhvatila je merenje telesne visine (TV), koje je vršeno antropometrom po Martinu, sa preciznošću od 0,1 cm, koje je rađeno u stojećem stavu, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, sa rukama uz telo. Položaj glave tokom merenja TV je horizontalan, a vrednosti su izražavane u centrimetrima. Telesna masa

(TM) je određivana na medicinskoj vagi sa preciznošću od 0,1 kg. Merenje obima struka vršeno pomoću fleksibilne merne trake, preciznosti 0,1 cm, u stojećem stavu, na sredini između najniže tačke rebarnog luka i prednje gornje bedrene bodlje ilijačne kosti. Postojanje abdominalne gojaznosti vršeno je na osnovu NCEP ATP III kriterijuma, prema kojima je vrednost OS > 102 cm za muškarce, odnosno OS > 88 cm žene definiše postojanje abdominalne gojaznosti [296]. Obim vrata (OV) urađen je mernom trakom, sa preciznošću od 0,1 cm, koji je rađeno u stojećem stavu, na sredini vrata u projekciji laringealne hrskavice. Merenje obima kukova vršeno je mernom trakom u stojećem stavu na sredini između gornje bedrene bodlje ilijačne kosti i pubične kosti. Odnos obima struka i kuka (WHR) vršen je na osnovu formule OS (cm) / OK (cm). Indeks telesne mase prikazan je kao odnos TM i kvadrata TV izražene u metrima- $ITM (kg/m^2) = TM (kg) / TV (m^2)$. Prema parametrima SZO za procenu stepena gojaznosti korišćene su sledeće referentne vrednosti (gojaznost I stepena – $ITM \geq 30 - 34,9$ kg/m, gojaznost II stepena - $ITM \geq 35 - 39,9$ kg/m i gojaznost III stepena - $ITM \geq 40 - 44,9$ kg/m² [1].

Za analizu parametara telesne kompozicije korišćena je metoda bioelektrične impedancne analize (BIA), koja se zasniva na merenju protoka otpora tkiva prolasku jednosmerne struje, na aparatu Tanita Body Composition Analyzer BC – 418 MA III. Aparat indukuje jednosmernu struju frekvencije 50mHz i jačine 800 mA, poseduje dve elektrode sa senzorom, na kojima ispitivana osoba stoji, što omogućava analizu telesne kompozicije. Senzori na aparatu registruju pad napona pri prolasku struje kroz pojedine segmente tela, te na osnovu te razlike se indirektno izračunava masna masa tela (eng. FAT – kg) i procenat masne mase tela (eng. FAT –%) [297]. U cilju određivanja ovih vrednosti koristili smo referentne vrednosti po Bray-u, gde normalne vrednosti FAT % za muškarce 12-20 %, a za žene 20-30%, dok su patološke vrednosti za muškarce >25 % i za žene >33 % [298].

Krvni pritisak je određivan sfingomanometrom, metodom po Riva Rocciju, pri čemu su dobijene vrednosti izražavane u militerima živinog stuba (mmHg). Hipertenzijom se smatra svaka vrednost sistolnog krvnog pritiska iznad 140 mm Hg, ili dijastolnog pritiska iznad 90 mm Hg, odnosno vrednost ispod ovih granica, ukoliko ispitanik uzima antihipertenzivnu terapiju [299, 300].

3.3.2. Laboratorijske analize

Za određivanje parametara metabolizma glikoze rađeni su glikemija i inuslinemija našte i nakon 2 sata od oralnog opterećenja sa 75 gr glikoze i glikozilirani hemoglobin (HbA1c) iz bazalnog uzorkovanja pune venske krvi. A) Koncentracija glikoze određivana je standardnim enzimskim UV testom (hekoskinaza metoda), na biohemijskom analizatoru, Advia 1800 (Siemens, SAD), korišćenjem komercialnih kitova. Referentne vrednosti iznose od 4,0 - 6,1 mmol/L. B) Koncentracija HbA1c određivana je enzimskim imuninhibicionim testom na analizatoru Architect ci 4100 (Abbot SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za HbA1c su 20 - 42 mmol/mol. C) Koncentracija insulina vršena je hemiluminiscentnom metodom (CMIA) na automatizovanom analizatoru ADVIA Centaur XP, (Siemens, SAD). Referentne vrednosti za insulin su 3,0 – 25,0 mIU/l. Vrednosti izmerenih koncentracija glikoze i insulina korišćene su za izračunavanje indeksa za procenu sekretorne sposobnosti i insulinske rezistencije pomoću sledećih matematičkih modela:

HOMA-IR (homeostasis model assessment) indeks izračunavan je iz vrednosti bazalne koncentracije glikoze i insulina, na osnovu formule: $HOMA-IR = G_0 \times I_0 / 22,5$. Insulinska rezistencija definisana je na osnovu $HOMA-IR \geq 2,5$ [301].

MATSUDA index izračunavan je na osnovu vrednosti glikoze i insulina, a na osnovu formule

$ISI_{(MATSUDA)} = 1000/\sqrt{G_0 \times I_0 \times G_{mean} \times I_{mean}}$, gde je G_0 - koncentracija glikoze našte, I_0 - koncentracija insulina našte, G_{MEAN} - srednja koncentracija glikoze tokom OGTT I_{MEAN} - srednja koncentracija insulina tokom OGTT. Normalna vrednost za ovaj indeks iznosi $<2,5$ i predstavlja insulinsku senzitivnost jetre i perifernih tkiva [302].

Za određivanje parametara lipidskog i lipoproteinskog statusa urađene su sledeće laboratorijske analize. A) parametri lipidskog statusa (ukupni holesterol i trigliceridi) određivani su standardnom enzimskom metodom na biohemijskom analizatoru Architect ci 4100 (Abbot SAD), sa komercijalnim setovima istog proizvođača. Serumske koncentracije HDL- holesterola određivane su direktnim enzimskim putem, dok su vrednosti LDL- holesterola dobijene računskim putem (metoda po Friedwaldu i sar.). Referentne, odnosno poželjene vrednosti parametara lipidskog i lipoproteinskog statusa dobijene su iz Odeljenja za specijalizovanu laboratorijsku dijagnostiku, Centra za laboratorijsku medicinu, Kliničkog centra Vojvodine. Referentne vrednosti za ukupan holesterol iznose $< 5,2$ mmol/l, za trigliceride $< 1,7$ mmol/l, HDL- holesterol $> 1,6$ mmol/l, LDL- holesterol $< 3,4$ mmol/l, indeks ateroskleroze (LDL / HDL) $< 3,0$ mmol/l. B) Serumske koncentracije apolipoproteina A-I i B- (apo A I i apo B) i lipoproteina a (Lp (a)), određivane su imunoturbidimetrijskom metodom na analizatoru Architect ci 4100 (Abbot SAD), sa korišćenjem komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za apo A-I i apo B iznose za žene: 1,18-1,86 g/L (apoA-I) i 0,38-0,9 g/L (apo B), odnosno za muškarce: 1,03-1,83 g/L (apoA-I) i 0,35-1,07 g/L (apo B). C). Referentne vrednosti Lp(a) u serumu su u koncentracijama do 0,3 g/l, dok se patološkim povišenim vrednostima smatraju od 0,3-0,5 g/l [303].

Za određivanje parametara inflamacije kod ispitanika urađene su sledeće laboratorijske pretrage: A) Kompletna krvna slika (KKS), sa diferencijalnom krvnom slikom određivana je standardnom metodom protočne citometrije, na hematološkom brojaču ABX Pentra XL (Horiba, Japan), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. B) Sedimentacija eritrocita (SE), rađena je metodom po Westerginu. C) Koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), rađena je imunoturbidimetrijskom metodom na automatizovanom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za CRP su 0 - 5 mg/L. D) Koncentracija fibrinogena u plazmi izračunavana je po Klausovoj metodi u citriranoj plazmi na ACL sistemu, proizvođača Instrumentation Laboratory (Milano, Italija). Referentni opseg za fibrinogen iznosi 2,2 - 4,96 g/L.

Preostale laboratorijske analize u cilju isključenja funkcijskih oboljenja bubrega i jetre obuhvatile su sledeće: A) određivanje uree, kreatinina, cistatina C i mokraćne kiseline određivane su kinteičkim UV testom (urea), kinetičkim kolor testom- metoda po Jaffeu (kreatinin) i standardnim enzimskim kolor testom- PAP metod sa urikazom i peroksidazom (mokraćna kiselina), na biohemijskom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentni opseg vrednosti za ureu iznosi: 2,5 - 7,5 mmol/l, za kreatinin iznosi: 50 - 115 $\mu\text{mol/L}$, za cistatin C iznosi 0,62 - 1,15 mg/l i za mokraćnu kiselinu iznosi: za muškarce 208,3 - 428,4 $\mu\text{mol/L}$, odnosno za žene 154,7 - 357,0 $\mu\text{mol/L}$. B) određivanje koncentracije bilirubina, AST, ALT i GGT određivane su kinetičkim UV testom na biohemijskom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentni opseg vrednosti za bilirubin je 3 - 21 $\mu\text{mol/L}$, za AST je 5 - 37 U/L, za ALT je 5 - 48 U/L i za GGT je 1 - 64U/L. C) Serumaska koncentracija ukupnog kalcijuma i jonizovanog kalcijuma, određivana je spektrofotometrijskom metodom sa Arsenazo II, na biohemijskom analizatoru Advia 1800

(Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentni opseg za kalcijum iznosi 2,2 – 2,6 mmol/l, dok za jonizovani kalcijum iznosi 1,0 - 1,35 mol/l. D) Serumske koncentracije magnezijuma (Mg), gvožđa (Fe) i fosfora (P) određivaće se fotometrijskim UV testom, na biohemijskom analizatoru Advia 1800 (Siemens, SAD), uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za Mg su 0,68 - 1,06 mmol/l, za P su 0,74 - 1,52 mmol/l, za Fe 11,6 - 31,3 µmol/L. E) Mikroalbuminurija i kreatininurija određivale su se pomoću sendvič-imunometrijske metode na NycoCard čitaču, uz korišćenje komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za mikroalbuminuriju iznose 0 - 2,5 mg/L, odnosno 0 - 2,5 mmol/L za kreatininuriju.

U cilju isključivanja sekundarnih, hormonskih uzroka gojaznosti određivane su: A) serumske koncentracije hormona rasta i insulinu sličnog faktora rasta- 1 (IGF-1) hemiluminiscentnom tehnologijom (CMIA), na aparatu Liaison XL, korišćenjem komercijalnih setova istog proizvođača. B) serumske koncentracije tireostimulićeg hormona (TSH) i kortizola, metodom hemiluminiscentne tehnologije (CLIA), na aparatu ADVIA Centaur XP (Siemens, SAD), korišćenjem komercijalnih setova istog proizvođača. Referentne vrednosti za hormon rasta su 0,11 - 5,5 ng/ml, za IGF-1 su 151 - 185 ng/ml, za TSH su 0,5 - 4,9 mIU/ml i za kortizol 101,2 - 535,7 nmol/l.

3.3.3. Određivanje serumskih koncentracija hemerina i rezistina

Serumska koncentracija proinflamatornih adipokina, hemerina i rezistina su određivane ELISA tehnikom (Enzyme-linked immunosorbent Assay), proizvođača R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA. Princip testa je „sendvič“ ELISA imunoesej tehnika. Čašice mikrotitarskih pločica su obložene čvrsto vezanim monoklonalnim antitelima specifičnim za humani hemerin i rezistin. Nakon što se uzorci i standardi odpipetiraju u ove

čашice, prisutni hemerin i rezistin se vezuje za antitela. Nakon toga se ispiranjem otklanjaju sva nevezana antitela, a dodavanjem konjugata dodaju se druga monoklonalna antitela specifična za drugu antigenu determinantu humanog hemerina i rezistina vezana za enzim peroksidazu i na taj način se formira „sendvič“ preko dve različite antigene determinante vezane za dve vrste monoklonalnih antitela. Nakon ovog sledi ispiranje i dodaje se novi reagens koji sadrži stabilizovani hromogen (tetrametilbenzidin), kao supstrat za pomenutu peroksidazu u prisustvu vodonik peroksida. Formira se plava boja koja se potom stopira sa jakim kiselinom a intenzitet stvorene žute boje koji se očitava na 450 nm je direktno proporcionalan koncentracijama hemerina i rezistina u uzorku. Tako obrađeni uzorci su alikvotirani i čuvani na -73 C° do momenta samog analiziranja, dok su vrednosti izražavane u jedinicama ng/ml [304].

3.3.4. Određivanje serumske koncentracije SFRP5

Serumska koncentracija SFRP-5 je određivana DuoSet ELISA tehnikom (Enzyme-linked immunosorbent Assay), proizvođača R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA. Princip testa je „sendvič“ ELISA imunoesej tehnika. U prvom aktu se vrši oblaganje mikrotitarskih čašica monoklonalnim antitelima specifičnim za humani SFRP-5. Nakon što se uzorci i standardi odpipetiraju u ove čašice, prisutan SFRP-5 se vezuje za antitela. Nakon toga se ispiranjem otklanjaju sva nevezana antitela i dodaju se detekciona antitela specifična za drugu antigenu determinantu SFRP-5. Nakon ponovnog ispiranja dodaje se steptavidin koji je konjugovan za enzim peroksidazu i na taj način se formira „sendvič“ preko dve različite antigene determinante SFRP-5 vezane za dve vrste monoklonalnih antitela. Nakon ovog sledi ispiranje i dodaje se novi reagens koji sadrži stabilizovani hromogen (tetrametilbenzidin) kao supstrat za pomenutu peroksidazu u prisustvu vodonik peroksida. Formira se plava boja koja

se potom stopira sa jakom kiselinom, a intenzitet stvorene žute boje koji se očitava na 450 nm je direktno proporcionalan koncentraciji SFRP-5 u uzorku. Tako obrađeni uzorci su alikvotirani i čuvani na -73 C° do momenta samog analiziranja, dok su vrednosti izražavane u jedinicama ng/ml [305].

3.3.5. Određivanje ehokardiografskih parametara srca

Ehokardiografski dvodimenzionalni transtorakalni pregledi srca (2D, pulsni, tkivni i kolor Doppler) izvođeni su u Kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, na ultrazvučnom aparatu Vivid 9, proizvođača “General Electrics Co”, korišćenjem sonde niske frekvencije od 2,5 MHz. Pregled je urađen u ležećem položaju ispitanika (levi lateralni dekubitus), a merenja i izračunavanja morfoloških i funkcionalnih pokazatelja LK komore prema standardima Američkog udruženja za ehokardiografiju i Evropske asocijacije za kardiovaskularni imidžing [306]:

- debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PLWd, cm)
- debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd, cm)
- stepen hipertrofije miokarda leve komore izračunavan je na osnovu formule:
$$SHMLK = (IVSDd + PLWd) / 2.$$
Prisustvo hipertrofije LK na osnovu vrednosti debljine zida (HLMK zid): bez hipertrofije $<1,1\text{ cm}$; sa hipertrofijom LK $>1,2\text{ cm}$
- dimenzije LK: end-sistolni (LVIDs) i end-dijastolni (LVIDd) dijametar
- relativna debljina zida LK (RWT) izračunavana je iz formule:
$$RWT = 2 \times PLWd / LVIDd;$$
normalna vrednost je 0,42

-
- end-dijastolni (EDVLV) i end-sistolni (ESVLV) volumen LK; volumeni su indeksirani na telesnu površinu, odnosno na telesnu visinu pacijenta prema alometričkoj metodi

Kontrolna grupa: normalne vrednosti EDVLV indeksa su 74 ml/m^2 ♂ i 61 ml/m^2 ♀, ESVLV indeksa su 31 ml/m^2 ♂ i 24 ml/m^2 ♀

Ispitivana grupa: LVEDV/visina ^{1.44}

- udarni volumen krvi LK (eng. stroke volume) $\text{SVLV} = \text{EDVLV} - \text{ESVLV}$ i indeks udarnog volumena LK (eng. stroke volume index) $= \text{SVLVI} = \text{SVLV} / \text{BSA}$ za procenu globalne sistolne funkcije miokarda LK
- minutni volumen (eng. cardiac output- CO) je računat po formuli: $\text{CO} = \text{SV} \times \text{SF} / 1000$; normalne vrednosti su od 4 - 8 l/min
- srčani indeks (eng. cardiac index - CI) je minutni volumen indeksiran prema površini tela: $\text{CI} = \text{CO} / \text{BSA}$; normalne vrednosti su od 2,5 - 4 l/min/m²
- udarni rad LK (eng. left ventricle stroke work - LVSW) je računat po formuli: $\text{LVSW} = \text{SVI} \times \text{MAP} \times 0,0144 \text{ kg/m}^2$; normalne vrednosti su 50 - 62 g/m²/otkucaju
- srčani rad LK (eng. left cardiac work - LCW) je računat prema formuli: $\text{CW} = \text{CO} \times \text{MAP} \times 0.0144 \text{ kg/m}^2$
- e젝ciona frakcija leve komore (EF %) izračunavana je prema modifikovanoj Simpsonovoj Metodi disca $\text{EF} = ((\text{EDVLV} - \text{ESVLV}) / \text{EDVLV}) \times 100 \%$; normalne vrednosti: 55-69 %

-
- masa leve komore (MLK) izračunata je iz ehosonografskih parametara po Devereux formuli, automatski u softverskom sistemu: $Lv_{mass} = 0,8 \times (1,04 \times ((LVIDd + IVSd + PLWd) \times 3 - LVIDd \times 3) + 0,6$. Indeks mase LK izračunavan indeksiranjem na telesnu površinu pacijenta (BSA), odnosno u odnosu na telesnu visinu (MLK / BSA , $MLK / TV^{1,7}$, $MLK / TV^{2,7}$). Kod normalno uhranjenih ispitanika primenjivana je normalizacija na telesnu površinu – MLK / BSA , a kod gojaznih ispitanika primenjivana je normalizacija na telesnu visinu – $MLK / TV^{2,7}$

Geometrija LK je definisana na osnovu RWT i indeksa MLK:

Normalna geometrija: $RWT < 0,42$ i indeks MLK $\text{♂} \leq 115 \text{g/m}^2$ ($50 \text{g/m}^{2,7}$) i $\text{♀} \leq 95 \text{g/m}^2$ ($47 \text{g/m}^{2,7}$)

Koncentričan remodeling: $RWT \geq 0,42$ i indeks MLK $\text{♂} \leq 115 \text{g/m}^2$ ($50 \text{g/m}^{2,7}$) i $\text{♀} \leq 95 \text{g/m}^2$ ($47 \text{g/m}^{2,7}$)

Koncentrična hipertrofija: $RWT \geq 0,42$ i indeks MLK $\text{♂} > 115 \text{g/m}^2$ ($50 \text{g/m}^{2,7}$) i $\text{♀} > 95 \text{g/m}^2$ ($47 \text{g/m}^{2,7}$)

Ekscentrična hipertrofija: $RWT < 0,42$ i indeks MLK $\text{♂} > 115 \text{g/m}^2$ ($50 \text{g/m}^{2,7}$) i $\text{♀} > 95 \text{g/m}^2$ ($47 \text{g/m}^{2,7}$)

Procena dijastolne funkcije LK vršena je na osnovu određivanja brzine pokretanja mitralnog anulusa tkivnim dopplerom sa određivanjem sledećih parametara:

- brzina ranog pokreta mitralnog prstena septalno “e’s” ($< 0,08 \text{ m/s}$);
- brzina ranog pokreta mitralnog prstena lateralno “e’l” ($< 0,10 \text{ m/s}$);

-
- odnos brzina ranog transmitralnog utoka i ranog pokreta mitralnog prstena srednja vrednost - $E/E'_{av} \leq 8$). Vrednost parametra $E/E'_{av} \leq 8$ udružena sa normalnim pritiskom punjenja LK je isključivala poremećaj dijastralne funkcije LK.

3.3.6. Ultrasonografsko određivanje debljine masnog tkiva

Za ultrasonografsko merenje debljine visceralnog i subkutanog masnog tkiva koristio se aparat General Electric (GE) Logic 7. Za merenje debljine subkutanog masnog tkiva koristila se linearna sonda visoke frekvencije od 12 MHz, dok se za merenje debljine visceralnog masnog tkiva koristila konveksna sonda niske frekvencije od 5 MHz. Za definisanje parametara debljine subkutanog i visceralnog masnog tkiva koristili su se sledeći parametri dobijeni standardnim pregledom: Minimalno potkožno masno tkivo (*eng. minimal subcutaneous fat tissue*- Min SFT) - određivano je merenjem distance od površine kože do linee albe, ispod ksifoidnog nastavka. Maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a (*eng. maximal subcutaneous fat tissue*- Max SFTa) određivana je merenjem distance od površine kože do linee albe, 2 cm iznad umbilikusa. Maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b (*eng. maximal subcutaneous fat tissue*- Max SFTb)- određivana je merenjem distance od površine kože do linee albe, 2 cm ispod umbilikusa. Debljina intraabdominalnog masnog tkiva (*eng. intra abdominal fat tissue*- IAFT) određivana je merenjem distance od zadnjeg zida mišića rectusa abdominis do prednjeg zida aorte, 2 cm iznad umbilikusa. Visceralno masno tkivo (*eng. visceral fat*- VF)- određivano je merenjem distance od zadnjeg zida mišića rectusa abdominis do paravertebralnih mišića, na nivou ispod umbilikusa, dok je maksimalno preperitonealno masno tkivo (*eng. maximal preperitoneal fat tissue*- Max PFT), određivano merenjem distance od linee albe do levog režnja jetre ispod ksifoidnog nastavka. Ultrazvučne

preglede su izvodila dva lekara specijalisti radiologije sa 15 godina odnosno sa 7 godina profesionalnog iskustva. U ultrasonografskim pregledima abdomena su se radili nezavisna tzv. „slepa“ merenja (IAFT, Max SFTa, Max SFTb i VF) pri čemu lekari nisu bili upoznati sa kliničkim podacima ispitanika. Reproducibilnost merenja je analizirana u grupi od 20 gojaznih ispitanika. Koeficijent varijacije (intraobserver i interobserver) za Max SFTa bio je 2,7 %, i 3,6 %, Max SFTb 4,1 % i 3,3 %, IAFT 3,6 % i 4,2 %, Max PFT 2,9 % i 3,2 % i VF 4,6 % i 6,2 %.

3.4. STATISTIČKE METODE

Osnovna kvantitativna analiza podataka je rađena primenom metoda deskriptivne statistike. Podaci (varijable) su pre primene statističke obrade razvrstani na kontinuirane (intervalna skala i skala merenja razmere- ratio) i kategorijske (ordinalne i nominalne) varijable. Podaci su dalje razvrstavani na varijable sa normalnom distribucijom (parametrijski podaci) i varijable koji nemaju normalnu distribuciju (neparametrijski podaci). Za utvrđivanje normalnosti distribucije korišten je Shapiro Wilkin's test, i dodatno je normalnost potvrđivana grafičkom analizom QQ grafikona. Utvrđivana je asimetrija (engl. skewness) i zaobljenost (engl. kurtosis) krive distribucije podataka. Asimetrija $\pm 1,96$ smatrana je prihvatljivim za tumačenje normalnosti distribucije s obzirom na simetriju. Zaobljenost $\pm 1,96$ smatrana je prihvatljivim za tumačenje normalnosti distribucije s obzirom na zaobljenost vrha. Srednja vrednost distribucije varijabli je prikazivana kao aritmetička sredina (\bar{X}) ili geometrijska sredina (medijana, Me). Vrednost disperzije varijabli je prikazivana kao standardna devijacija (SD), varijansa (CV) i interval poverenja za Me (95% CI za Me). U deskriptivnoj statistici kontinuirane parametrijske varijable su prikazivane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija dok su kontinuirane neparametrijske varijable prikazivane

kao medijana i interval poverenja za medijanu. Kategorijski podaci su prikazivani kao učestalost kategorije u okviru ispitivane grupe. Podaci su grafički prikazani korišćenjem pravougaonog grafikona ili B-P grafikona (engl. *Box plot*). Statističke analize su rađene korišćenjem programa SPSS (version 23, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA).

Antropometrijski parametri (sem pripadnost polu), parametri debljine viscelarnog i subkutanog masnog tkiva, laboratorijski parametri (koji se odnose na metabolizam ugljenih hidrata, metabolizam lipida, postojanje inflamacije, i merene koncentracije jona), parametri ultrasonografskog pregleda srca su bili kontinuirane varijable. Kategorijske varijable su bili pripadnost polu i ispitivanoj (i podgrupama u okviru ispitivane grupe) i kontrolnoj grupi. Na osnovu indeksa telesne mase, i laboratorijskih testova (OGT testa, vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i HLD holesterola) u okviru ispitivane grupe (gojazni ispitanici) utvrđene su 3 kategorije (podgrupe): stadijum I, II i III kardiometaboličkog rizika. Takođe, na osnovu vrednosti parametara ultrasonografskog pregleda srca određene su i kategorije: a) RWT (engl. *Relative Wall Thickness*) 2 kategorija: 0-nema poremećaja i 1-postoji koncentrični remodeling u ispitanoj populaciji pacijenata; b) MLK/TV (masa leve komore / telesna visina) 3 kategorije: 0-nema poremećaja, 1-poremećaj geometrije leve komore, 2-poremećaj geometrije leve komore.

Za poređenje postojanja statistički značajne razlike za poređenje kontinuiranih varijabli dve grupe korišteni su: Studentov T test za podatke koji pokazuju normalnu distribuciju i Mann Whitney U test za podatke koji ne pokazuju normalnu distribuciju (neparametrijski test). Za poređenje postojanja statistički značajne razlike između kontinuiranih podataka korišćeni su: ANOVA za parametrijske podatke i Kruskal Wallis H test za neparametrijske podatke sa odgovarajućim post hoc testovima. Razlike su smatrane statistički značajnim ako je $p \leq 0,05$.

Za poređenje kategorijskih nominalnih varijabli korišćen je χ^2 test. Statistička značajnost je utvrđivana korišćenjem likelihood ratio asiptotičke p vrednosti. Razlike su smatrane statistički značajnim ako je $p \leq 0,05$. Ukoliko bi se utvrdio statistički značajan uticaj, efekat posmatranog faktora na pripadnost kategoriji je utvrđivan Phi (2 x 2 kategorije) ili Cramer's V (za više od 2 kategorije) vrednostima.

Rađena je i korelacija radi utvrđivanja postojanja povezanosti zavisnih varijabli (y) od nezavisnih varijabli (x). Pre primena metode korelacije rađeno je određivanje normalnosti podataka, utvrđivanje outlier vrednosti i kreirani su grafički matriksi korelacije (radi utvrđivanja linearne povezanosti). Za parametrijske podatke korišćena je Pearson-ova korelacija (gde su obe varijable normalne distribucije i postoji linearna povezanost), a za neparametrijske podatke korišćena je Spearman-ova korelacija (nema pretpostavke o normalnoj distribuciji i ne mora biti linearna povezanost). Stepen korelacije je meren Pearson-ovim koeficijentom korelacije (r) i Spearman-ovim koeficijentom korelacije (ρ). Korelacija je smatrana statistički značajnom ako je $p \leq 0,05$.

Poremećaj geometrije leve komore utvrđivan je na osnovu RWT vrednosti i ispitanici kontrolne i ispitivane grupe su razvrstavani na kategorije: 0-nema poremećaja ili 1-postojanje koncentričnog remodelinga. Određivanje povezanosti gojaznosti (pripadnost kontrolnoj ili ispitivanoj grupi) kao i vrednosti visceralnih i abdominalnih masnih depoa i koncentracija cirkulišućih adipokina (hemerina i Sfrp5) na pripadnosti jednoj od navedenih kategorijskih varijabli (zavisnih varijabli) poremećaja geometrije LK srca, rađena je primenom multinominalne logističke regresije. Kontinuirani podaci su standardizovani primenom z-scora. Regresioni model je smatran statistički značajnim ako je $p \leq 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA U ISPITIVANOJ I KONTROLNOJ GRUPI

4.1.1. Demografski podaci ispitivane i kontrolne grupe

U Tabeli 3 T- testom dokazali smo da ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj strukturi između ispitivane i kontrolne grupe, dok χ^2 testom smo pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u polnoj strukturi. Shapiro- Wilk testom je utvrđena normalna distribucija ispitivanih parametara.

Tabela 3. Demografski podaci.

| | Ispitivana grupa N=70 | Kontrolna grupa N=26 | P |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------|
| Godine života | 38,39±7,87 (20-55)* | 37,35±5,03 (28-46)* | ** 0,448 |
| Pol (n): muški/ženski | 24/46 | 13/13 | *** 0,160 |

Legenda: *-Shapiro- Wilk test; P- 0,860 (ispitivana grupa), P-0,359 (kontrolna grupa)
- T-test; *- χ^2 test.

4.1.2. Antropometrijske karakteristike ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 4 su prikazani antropometrijski parametri u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri nemaju normalnu distribuciju, osim masne mase tela (FAT kg i %).

Tabela 4. Antropometrijski parametri ispitanika u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|--------------------------|-------|------|------|------|-------|----------------|------|
| ITM (kg/m ²) | 35,7 | 3,8 | 30 | 42 | 35,3 | 34,8-36,6 | 0,00 |
| OS (cm) | 111,6 | 14,3 | 89 | 153 | 108,5 | 108,3-115,1 | 0,01 |
| OK (cm) | 119,4 | 15,3 | 99 | 178 | 116,6 | 115,8-123,1 | 0,00 |
| WHR | 0,98 | 0,13 | 0,74 | 1,72 | 0,95 | 0,95-1,01 | 0,00 |
| OV (cm) | 40,6 | 4,5 | 34 | 54 | 39 | 39,5-41,6 | 0,00 |
| FAT (%) | 47,7 | 9,7 | 28 | 68 | 47,5 | 45,3-50,0 | 0,6 |
| FAT (kg) | 51,5 | 14,7 | 25,2 | 96,4 | 51 | 48-55 | 0,08 |

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, P -* Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 5 su prikazani antropometrijski parametri u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da većina analiziranih parametara, osim OS, OK i OV imaju normalnu distribuciju.

Tabela 5. Antropometrijski parametri ispitanika u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|--------------------------|------|-----|------|------|------|----------------|------|
| ITM (kg/m ²) | 22,6 | 1,9 | 18,5 | 25 | 22,9 | 22-23 | 0,08 |
| OS (cm) | 80,6 | 8,6 | 68 | 97 | 81 | 77-84 | 0,03 |
| OK (cm) | 88,3 | 8,2 | 63 | 100 | 87,5 | 85-92 | 0,03 |
| WHR | 1 | 0,1 | 0,8 | 1,3 | 1 | 1-1,1 | 0,09 |
| OV (cm) | 36 | 3,9 | 31 | 43 | 35 | 34-38 | 0,01 |
| FAT (%) | 23 | 5,7 | 12 | 38 | 22,1 | 21-25 | 0,46 |
| FAT (kg) | 16,3 | 4,1 | 8,6 | 27,4 | 15,6 | 15-18 | 0,54 |

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, P - * Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 6 smo pokazali da postoji statistički značajno viša vrednost pojedinih antropometrijskih parametara u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu, osim WHR parametra (ITM- $35,7 \pm 3,8$ vs $22,6 \pm 1,9$ kg/m², P= 0,00; OS- $111,6 \pm 14,3$ vs $80,6 \pm 8,6$ cm, P= 0,00; OK $119,4 \pm 15,3$ vs $88,3 \pm 8,2$ cm P= 0,00; OV $40,6 \pm 4,5$ vs $36 \pm 3,9$ cm, P= 0,00; FAT% $47,7 \pm 9,7$ vs $23 \pm 5,7$ %, P= 0,00; FATkg $51,5 \pm 14,7$ vs $16,3 \pm 4,1$, P= 0,00).

Tabela 6. Poređenje antropometrijskih parametara između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD Median (interquartile range) | Kontrola grupa N=26 X±SD Median (interquartile range) | P |
|--------------------------|---|---|--------|
| ITM (kg/m ²) | 35,7±3,8 | 22,6±1,9 | 0,00* |
| OS (cm) | 111,6±14,3 | 80,6±8,6 | 0,00* |
| OK (cm) | 119,4±15,3 | 88,3±8,2 | 0,00* |
| WHR | 0,98±0,13 | 1±0,1 | 0,051* |
| OV (cm) | 40,6±4,5 | 36±3,9 | 0,00* |
| FAT (%) | 47,7±9,7 | 23±5,7 | 0,00** |
| FAT (kg) | 51,5±14,7 | 16,3±4,1 | 0,00** |

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, P- * Mann Whitney; P- ** -T-test nezavisnih uzoraka.

U Tabeli 7 je prikazano poređenje antropometrijskih parametara između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Grupe su poredene T-testom i Kruskal Wallis testom u zavisnosti da li su podaci parametrijski ili neparametrijski. Obim struka, OV i WHR su poredeni Kruskal Wallis testom i utvrđeno je da nema razlike među grupama sa OS (P= 0,061) i OV (P= 0,064), dok WHR istim testom pokazuje da postoji statistički značajna razlika među grupama (I vs. III P= 0,025; I vs II, P= 0,013; II vs III, P= 0,033). T- testom dokazali smo da postoji statistički značajna razlika u antropometrijskim parametrima FAT% i FATkg između podgrupa I i III (P(FAT%))

0,004; (P(FATkg) 0,03)). U ostalim antropometrijskim parametrima nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. Takođe, uočeno je da postoji trend rasta pojedinih parametara (ITM, OS, WHR, OV) sa rastom faktora za KM rizik.

Tabela 7. Poređenje antropometrijskih parametara u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ITM (kg/m ²) | 35,1±3,8 | 35,9±3,9 | 36,6±3,7 |
| OS (cm) | 107,8±12,6 | 112,2±13,9 | 117,6±16,1 |
| OK (cm) | 116,8±12,6 | 123,5±19 | 118±12,4 |
| WHR | 0,9±0,9 | 1±0,2 # | 1±0,8 # # |
| OV (cm) | 39,3±4,5 | 40,7±4 # | 42,5±4,6 # # |
| FAT (%) | 50,5±9,2 | 47,7±10,4 | 42,3±7,4 ** |
| FAT (kg) | 52,4±13,4 | 51,3±17,5 | 49,9±12,5 ** |

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela. * T-test: Grupa I vs Grupa II; ** T-test: Grupa I vs Grupa III; *** T-test Grupa II vs Grupa III; # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III; ### Kruskal Wallis test: Grupa II vs Grupa III.

4.1.3. Parametri metabolizma glikoze u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 8 su prikazani parametri metabolizma glikoze u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 8. Parametri metabolizma glikoze u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|------------------------|------|------|-----|-------|------|----------------|-------|
| Glikoza našte (mmol/L) | 5,3 | 0,7 | 4,2 | 6,0 | 5,2 | 5,1-5,4 | 0,03* |
| Glikoza 2h (mmol/L) | 6 | 1,8 | 3 | 9,8 | 5,8 | 5,6-6,5 | 0,02* |
| Insulin našte (mU/ml) | 17,1 | 16,3 | 4,7 | 134,6 | 13,4 | 13,2-21 | 0,00* |
| Insulin 2h (mU/ml) | 57,1 | 49,5 | 4,7 | 271,6 | 43,3 | 45,3-69 | 0,00* |
| HbA1c (mmol/l) | 34,9 | 4,3 | 27 | 47,1 | 34,4 | 33,9-35,9 | 0,03* |
| HOMA-IR | 3,2 | 1,9 | 0,7 | 9,6 | 2,5 | 2,7-3,6 | 0,00* |
| MATSUDA | 3,5 | 1,9 | 0,5 | 9,1 | 3,1 | 3,1-4 | 0,00* |

Legenda: Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze), MATSUDA index, P - *Shapiro-Wilk test.

U Tabeli 9 su prikazani parametri metabolizma glikoze u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri imaju normalnu distribuciju, osim HOMA-IR.

Tabela 9. Parametri metabolizma glikoze u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|------------------------|------|-----|-----|------|------|----------------|-------|
| Glikoza našte (mmol/L) | 4,8 | 0,5 | 4,2 | 5,9 | 4,7 | 4,6-5 | 0,13* |
| Glikoza 2h (mmol/L) | 4,8 | 1,2 | 3 | 8 | 4,6 | 4,3-5,3 | 0,13* |
| Insulin našte (mU/ml) | 6 | 2,4 | 2,7 | 12,7 | 5,5 | 5,1-7 | 0,05* |
| Insulin 2h (mU/ml) | 20,1 | 9,8 | 4,9 | 38,4 | 22,6 | 17-25 | 0,16* |
| HbA1c (mmol/l) | 33,2 | 2,8 | 28 | 41,2 | 32,7 | 32-34,3 | 0,28* |
| HOMA-IR | 0,9 | 0,2 | 0,5 | 1,6 | 0,8 | 0,8-0,9 | 0,04* |
| MATSUDA | 8,7 | 3,1 | 4 | 16 | 8,4 | 7,5-10 | 0,36* |

Legenda: Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze), MATSUDA indeks, P *- Shapiro-Wilk test.

U Tabeli 10 smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima metabolizma glikoze između ispitivane i kontrolne grupe, osim HbA1c gde nije dokazana statistički značajna razlika ($P=0,07$). Gojazni ispitanici imaju statistički značajno više vrednosti glikoza našte ($5,3 \pm 0,7$ vs $4,8 \pm 0,5$, $P=0,02$), glikoza 2h ($6 \pm 1,8$ vs $4,8 \pm 1,2$, $P=0,01$), insulin našte ($17,1 \pm 16,3$ vs $6 \pm 2,4$, $P=0,00$), insulin 2h ($57,1 \pm 49,5$ vs $20,1 \pm 9,8$, $P=0,00$), i HOMA-IR ($3,2 \pm 1,9$ vs $0,9 \pm 0,32$, $P=0,00$), kao i statistički značajno niže vrednosti MATSUDA indeksa ($3,5 \pm 1,9$ vs $8,7 \pm 3,1$, $P=0,00$).

Tabela 10. Poređenje parametara metabolizma glikoze između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD Median (interquattile range) | Kontrola grupa N=26 X±SD Median (interquattile range) | P |
|------------------------|--|--|-------|
| Glikoza našte (mmol/L) | 5,3±0,7 | 4,8±0,5 | 0,02* |
| Glikoza 2h (mmol/L) | 6±1,8 | 4,8±1,2 | 0,01* |
| Insulin našte (mU/ml) | 17,1±16,3 | 6±2,4 | 0,00* |
| Insulin 2h (mU/ml) | 57,1±49,5 | 20,1±9,8 | 0,00* |
| HbA1c (mmol/l) | 34,9±4,3 | 33,2±2,8 | 0,07* |
| HOMA-IR | 3,2±1,9 | 0,9±0,32 | 0,00* |
| MATSUDA | 3,5±1,9 | 8,7±3,1 | 0,00* |

Legenda: Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze), MATSUDA, P * - .Mann Whitney test.

U Tabeli 11 je prikazano poređenje parametara metabolizma glikoze između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Insulin našte, insulin nakon 2h i HOMA-IR poređeni Kruskal Wallis testom i utvrđeno je da nema razlike među grupama (Insulin našte P= 0,116 , Insulin nakon 2h P= 0,653 i HOMA- IR P= 0,185). T- testom dokazali smo da postoji statistički značajna razlika u HbA1c između grupa I i II (P= 0,005), I i III (P=0,000), Glikoza nakon 2h

između grupa I i II (P= 0,002); grupa I i III (P= 0,043). Gojazni ispitanici sa KM rizikom II i III imaju statistički značajno više vrednosti glikoza našte, glikoza 2h, insulin našte i insulin 2h. U ostalim parametrima metabolizma glikoze nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa.

Tabela 11. Poređenje parametara metabolizma glikoze u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N= 29 X±SD | Grupa II KM rizik N= 25 X±SD | Grupa III KM rizik N= 16 X±SD |
|------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|
| Glikoza našte (mmol/L) | 5,1±0,7 | 5,4±0,6 | 5,5±0,5 |
| Glikoza 2h (mmol/L) | 5,3±1,1 | 6,9±2,4 * | 6±1,3 ** |
| Insulin našte (mU/ml) | 15,5±7,8 | 18,5±25,4 | 17,8±7,4 |
| Insulin 2h (mU/ml) | 49,6±37,9 | 63,3±62,2 | 61±47 |
| HbA1c (mmol/l) | 32,2±2,9 | 36,8±4, 5* | 36,6±3,6 ** |
| HOMA-IR | 3,3±1,7 | 2,9±2,2 | 3,5±1,8 |
| MATSUDA | 3,7±2,1 | 3,8±2 | 2,7±1,3 |

Legenda: Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze). * T-test: Grupa I vs Grupa II; ** T-test: Grupa I vs Grupa III; *** T-test Grupa II vs Grupa III; # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III; ### Kruskal Wallis test: Grupa II vs Grupa III.

4.1.4. Parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 12 su prikazani parametri metabolizma lipida i lipoproteina u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri nemaju normalnu distribuciju, osim odnosa Apo B/ Apo A-I koji ima normalnu distribuciju.

Tabela 12. Parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|----------------------------|-----|-----|------|-----|-----|----------------|-------|
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 5,3 | 1,1 | 3 | 8,1 | 5,1 | 5,1-5,6 | 0,03 |
| TGL (mmol/L) | 1,6 | 0,7 | 0,5 | 3,9 | 1,4 | 1,4-1,8 | 0,00 |
| HDL- hol (mmol/L) | 1,2 | 0,3 | 0,8 | 2,1 | 1,2 | 1,2-1,3 | 0,03 |
| LDL-hol (mmol/l) | 3,4 | 1 | 1,7 | 6,3 | 3,2 | 3,1-3,6 | 0,00 |
| IA | 2,9 | 1,3 | 1,1 | 8,1 | 2,6 | 2,6-3,2 | 0,001 |
| Apo A-I (g/L) | 1,4 | 0,2 | 0,9 | 2,5 | 1,3 | 1,3-1,4 | 0,001 |
| Apo B (g/L) | 1,1 | 0,3 | 0,6 | 1,9 | 1 | 1-1,1 | 0,00 |
| Apo B/ Apo A-I | 1,4 | 0,4 | 0,5 | 2,6 | 1,3 | 1,3-1,5 | 0,54 |
| Lp (a) (g/L) | 0,2 | 0,2 | 0,01 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,00 |

Legenda: TGL – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein –a , P *- Shapiro- Wilk.

U Tabeli 13 su prikazani parametri metabolizma lipida i lipoproteina u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da LDL- holesterol, Lp(a), kao i odnos Apo B/ Apo A-I i IA nemaju normalnu distribuciju. Ostali ispitivani parametri su pokazali postojanje normalne distribucije.

Tabela 13. Parametri lipidskog i lipoproteinskog statusa u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|----------------------------|-----|-----|------|-----|-----|----------------|-------|
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 4,8 | 0,9 | 3,4 | 7,4 | 4,6 | 4,5-5,2 | 0,18 |
| TGL (mmol/L) | 0,9 | 0,4 | 0,3 | 1,9 | 0,8 | 0,7-1 | 0,09 |
| HDL- hol (mmol/L) | 1,6 | 0,3 | 1 | 2,1 | 1,6 | 1,4-1,7 | 0,51 |
| LDL-hol (mmol/l) | 2,9 | 0,9 | 1,8 | 5,5 | 2,7 | 2,5-3,2 | 0,01 |
| IA | 2 | 0,8 | 0,9 | 4,1 | 1,7 | 1,7-2,3 | 0,001 |
| Apo A-I (g/L) | 1,5 | 0,2 | 1,1 | 2 | 1,5 | 1,4-1,6 | 0,99 |
| Apo B (g/L) | 0,9 | 0,2 | 0,5 | 1,3 | 0,9 | 0,8-1 | 0,39 |
| Apo B/ Apo A-I | 1,9 | 0,6 | 0,9 | 4 | 1,8 | 1,6-2,1 | 0,02 |
| Lp (a) (g/L) | 0,1 | 0,2 | 0,01 | 0,8 | 0,1 | 0,07-0,2 | 0,00 |

Legenda: TGL – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein –a, P *- Shapiro- Wilk.

U Tabeli 14 smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima metabolizma lipida i lipoproteina između ispitivane i kontrolne grupe, osim Lp(a) gde nije dokazana statistički značajna razlika ($0,2 \pm 0,2$ vs $0,1 \pm 0,2$, $P= 0,54$). Gojazni ispitanici imaju statistički značajno više koncentracije ukupnog holesterola ($5,3 \pm 1,21$ vs $4,8 \pm 0,9$ mmol/L, $P= 0,04$), triglicerida ($1,6 \pm 0,7$ vs $0,9 \pm 0,4$ $P= 0,00$), LDL-holesterola ($3,4 \pm 1$ vs $2,9 \pm 0,9$, $P=0,03$), IA ($2,9 \pm 1,3$ vs $2 \pm 0,8$, $P=0,00$), apoB ($1,1 \pm 0,3$ vs $0,9 \pm 0,2$, $P=0,00$), a statistički značajno niže koncentracije HDL- holesterola ($1,2 \pm 0,3$ vs $1,6 \pm 0,3$, $P=0,00$) i apo A- I ($1,4 \pm 0,2$ vs $1,5 \pm 0,2$, $P=0,00$).

Tabela 14. Poređenje parametara lipidskog i lipoproteinskog statusa između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD Median (interquartile range) | Kontrola grupa N=26 X±SD Median (interquartile range) | P |
|-------------------------------|---|---|--------|
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 5,3±1,21 | 4,8±0,9 | 0.04** |
| TGL (mmol/L) | 1,6±0,7 | 0,9±0,4 | 0.00* |
| HDL- hol (mmol/L) | 1,2±0,3 | 1,6±0,3 | 0.00** |
| LDL-hol (mmol/l) | 3,4±1 | 2,9±0,9 | 0.03* |
| IA | 2,9±1,3 | 2±0,8 | 0.00* |
| Apo A-I (g/L) | 1,4±0,2 | 1,5±0,2 | 0.00* |
| Apo B (g/L) | 1,1±0,3 | 0,9±0,2 | 0.00* |
| Apo B/ Apo A-I | 1,4±0,4 | 1,9±0,6 | 0.00* |
| Lp (a) (g/L) | 0,2±0,2 | 0,1±0,2 | 0.54* |

Legenda: TGL – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein - a, P- * - Mann Whitney test, **- T-test.

U Tabeli 15 je prikazano poređenje parametara metabolizma lipida i lipoproteina između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Ispitivani parametri, TGL, LDL-hol, IA, Apo-A, Apo-B su poređeni Kruskal Wallis testom kojim je utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između grupa I, II i III (TGL $P=0,00$: I vs II $P=0,07$, I vs III $P=0,00$, II vs III $P=0,00$; LDL-hol $P=0,03$: I vs II $P=0,01$, I vs III $P=0,06$; IA $P=0,00$: I vs II $P=0,09$, I vs III $P=0,00$, II vs III $P=0,05$; Apo-A $P=0,01$; I vs II $P=0,47$, I vs III $P=0,01$, II vs III $P=0,00$; Apo-B $P=0,00$, I vs II $P=0,02$, I vs III $P=0,00$, II vs III $P=0,17$). Parametri koncentracije ukupnog holesterola i HDL-hol, kao i odnos Apo-A/ Apo-B poređeni su T-testom. Koncentracije ukupnog holesterola statistički se značajno razlikuju između grupa I i II ($P=0,03$). Vrednosti HDL-hol se razlikuju između grupa I i III ($P=0,00$) i grupa II i III ($P=0,00$). Odnos Apo-A/Apo-B se razlikuju između grupa I i II i II i III ($P=0,00$ za sve). Sa porastom stepena kardiometaboličkog rizika rastu koncentracije triglicerida, LDL-hol, apo B i IA. U ostalim parametrima metabolizma lipida i lipoproteina nije pokazano postojanje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa.

Tabela 15. Poređenje parametara lipidskog i lipoproteinskog statusa u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|----------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Ukupni holesterol (mmol/L) | 5±1,1 | 5,6±1 * | 5,6±0,9 |
| TGL (mmol/L) | 1,3±0,7 | 1,4±0,4 ### | 2,4±0,5 ## |
| HDL- hol (mmol/L) | 1,3±0,3 | 1,3±0,3 ** | 1±0,2 *** |
| LDL-hol (mmol/l) | 3±0,9 | 3,7±1 # | 3,6±1,1 |
| IA | 2,5±1,3 | 2,9±1,2 ### | 3,6±1,2 ## |
| Apo A-I (g/L) | 1,4±0,2 | 1,5±0,3 ### | 1,2±0,1 ## |
| Apo B (g/L) | 1±0,3 | 1,1±0,3 # | 1,2±0,2 ## |
| Apo B/ Apo A-I | 1,6±0,5 | 1,4±0,4 *** | 1,1±0,3 ** |
| Lp (a) (g/L) | 0,2±0,2 | 0,1±0,2 | 0,2±0,2 |

Legenda: TGL – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein - a, * T-test: Grupa I vs Grupa II; ** T-test: Grupa I vs Grupa III; *** T-test Grupa II vs Grupa III; # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III; ### Kruskal Wallis test: Grupa II vs Grupa III.

4.1.5. Parametri inflamatornog odgovora kod ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 16 su prikazani parametri inflamatornog odgovora u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 16. Parametri inflamacije u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-------|-----|----------------|-------|
| Leukociti ($n \times 10^9$) | 6,9 | 1,9 | 3,9 | 15,9 | 6,8 | 6,4-7,4 | 0,001 |
| hs CRP (mg/l) | 4,8 | 3,9 | 0,2 | 18,1A | 3,4 | 3,8-5,7 | 0,000 |
| Fibrinogen (g/L) | 3,5 | 1,7 | 2,1 | 15,9 | 3,3 | 3,1-3,9 | 0,000 |

Legenda: hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, P - Shapiro- Wilk.

U Tabeli 17 su prikazani parametri inflamatornog odgovora u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da analizirani parametri nemaju normalnu distribuciju, osim broja leukocita.

Tabela 17. Parametri inflamacije u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|------|
| Leukociti ($n \times 10^9$) | 5,4 | 1,6 | 3,2 | 9,1 | 5,4 | 4,9-6,1 | 0,1 |
| hs CRP (mg/l) | 1,3 | 1,4 | 0,1 | 7,6 | 1,1 | 0,8-1,9 | 0,00 |
| Fibrinogen (g/L) | 2,5 | 0,4 | 1,9 | 4 | 2,3 | 2,3-2,6 | 0,00 |

Legenda: hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, P - Shapiro- Wilk.

U Tabeli 18 smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u svim ispitivanim parametrima inflamatornog odgovora između ispitivane i kontrolne grupe. Gojazni ispitanici imaju statistički značajno više parametre broj leukocita ($6,9 \pm 1,9$ vs $5,4 \pm 1,6$, $P=0,00$), hs CRP ($4,8 \pm 3,9$ vs $1,3 \pm 1,4$, $P=0,00$) i fibrinogen ($3,5 \pm 1,7$ vs $2,5 \pm 0,4$, $P=0,00$).

Tabela 18. Poređenje parametara inflamacije u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD Median (interquattile range) | Kontrola grupa N=26 X±SD Median (interquattile range) | P* |
|-------------------------------|---|---|------|
| Leukociti ($n \times 10^9$) | $6,9 \pm 1,9$ | $5,4 \pm 1,6$ | 0,00 |
| hs CRP (mg/l) | $4,8 \pm 3,9$ | $1,3 \pm 1,4$ | 0,00 |
| Fibrinogen (g/L) | $3,5 \pm 1,7$ | $2,5 \pm 0,4$ | 0,00 |

Legenda: hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, P- * - Mann Whitney test.

U Tabeli 19 je prikazano poređenje parametara inflamacije između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe u odnosu na postojanje kardiometaboličkog rizika. Grupe su poredene Kruskal- Wallis testom kojim je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u ovim parametrima između grupa (Leukociti $P=0,96$, hsCRP $P= 0,18$; fibrinogen $P= 0,08$).

Tabela 19. Poređenje parametara inflamacije u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD Median (interquattile range) | Grupa II KM rizik N=25 X±SD Median (interquattile range) | Grupa III KM rizik N=16 X±SD Median (interquattile range) |
|----------------------------------|---|--|---|
| Leukociti (n x 10 ⁹) | 6,7±1,5 | 7±1,9 | 7,1±2,8 |
| hs CRP (mg/l) | 5,6±4,8 | 4,8±3,5 | 3,1±2,2 |
| Fibrinogen (g/L) | 3,5±0,7 | 3,8±2,6 | 3,1±0,9 |

Legenda: hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, P - Kruskal- Wallis.

4.1.6. Ispitivanje vrednosti ultrazvučnih merenja visceralnog i subkutanog masnog tkiva u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 20 su prikazani parametri pojedinih kompartmana masnog tkiva u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da vrednosti ispitivanih parametra nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 20. Ispitivanje vrednosti debljina pojedinih kompartmana masnog tkiva u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P |
|---------------|-------|------|------|------|------|-------------|------|
| Max SFTa (mm) | 38,4 | 12,6 | 17,9 | 78,2 | 35,2 | 35,4-41,4 | 0.00 |
| Max SFTb (mm) | 43 | 14,1 | 16,5 | 85,1 | 40,8 | 39,6-46,3 | 0.00 |
| IAFT (mm) | 57,5 | 25,4 | 24,7 | 125 | 53,9 | 51,4-63,6 | 0.00 |
| Max PFT (mm) | 25 | 27,3 | 10,8 | 200 | 19,6 | 18,5-31,5 | 0.00 |
| VF (mm) | 113,9 | 36,6 | 42,4 | 212 | 124 | 105,2-122,6 | 0.03 |

Legenda: Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, P - Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 21 su prikazani parametri pojedinih kompartmana masnog tkiva u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da vrednosti ispitivanih parametra imaju normalnu distribuciju, osim parametra VF.

Tabela 21. Ispitivanje vrednosti debljina pojedinih kompartmana masnog tkiva u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P |
|---------------|------|------|------|-------|------|----------------|------|
| Max SFTa (mm) | 17,3 | 5,2 | 7 | 28,9 | 17,2 | 15,2-19,4 | 0.73 |
| Max SFTb (mm) | 18,9 | 6,7 | 7,3 | 36,1 | 18,3 | 16,2-21,6 | 0.40 |
| IAFT (mm) | 25,7 | 9,8 | 10,4 | 46,1 | 23,9 | 21,8-29,7 | 0.5 |
| Max PFT (mm) | 9,2 | 4,5 | 2,1 | 17,8 | 8,4 | 7,4-11 | 0.7 |
| VF (mm) | 50,6 | 21,2 | 27,7 | 113,2 | 44,8 | 42-59,2 | 0.1 |

Legenda: Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, P - Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 22 je prikazano poređenje vrednosti debljine pojedinih kompartmana masnog tkiva između ispitivane i kontrolne grupe, gde je utvrđena statistički značajna razlika u svim ispitivanim parametrima. Gojazni ispitanici imaju statistički značajno više vrednosti parametara Max SFTa ($38,4 \pm 12,6$ vs $17,3 \pm 5,2$, $P=0.00$); Max SFTb ($43 \pm 14,1$ vs $18,9 \pm 6,7$, $P=0.00$); IAFT ($57,5 \pm 25,4$ vs $25,7 \pm 9,8$, $P=0.00$); Max PFT ($25 \pm 27,3$ vs $9,2 \pm 4,5$, $P=0.00$); VF ($113,9 \pm 36,6$ vs $50,6 \pm 21,2$, $P=0.00$).

Tabela 22. Poređenje vrednosti debljina pojedinih kompartmana masnog tkiva između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD | Kontrola grupa N=26 X±SD | P* |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------|------|
| Max SFTa (mm) | 38,4±12,6 | 17,3±5,2 | 0.00 |
| Max SFTb (mm) | 43±14,1 | 18,9±6,7 | 0.00 |
| IAFT (mm) | 57,5±25,4 | 25,7±9,8 | 0.00 |
| Max PFT (mm) | 25±27,3 | 9,2±4,5 | 0.00 |
| VF (mm) | 113,9±36,6 | 50,6±21,2 | 0.00 |

Legenda: Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, P *- Mann Whitney test.

U Tabeli 23 je prikazano poređenje vrednosti pojedinih kompartmana masnog tkiva između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. T- testom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u Max SFTb između grupa I vs III (P= 0,02). Ostali parametri su ispitani Kruskal Wallis testom koji je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u parametrima Max SFTa (P= 0,53); MaxPFT (P=0,29); VF (P=0,49), dok se IAFT statistički značajno razlikuje između grupa I i II (P= 0,03), I i III (P=0,00), II i III (P=0,04). Takođe, zaključili smo da se Max SFTb i IAFT povećavaju sa stepenom KM rizika.

Tabela 23. Poređenje vrednosti debljina pojedinih kompartmana masnog tkiva u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|---------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Max SFTa (mm) | 35,9±10,5 | 38,8±12,3 | 42,4±16 |
| Max SFTb (mm) | 38,7±10,9 | 44,2±14,8 | 48,6±16,5 ** |
| IAFT (mm) | 48±23,2 | 58,4±23,1 ### | 73,6±25,8 ## |
| Max PFT (mm) | 19,2±4,8 | 28,2±36,4 | 30,6±33,8 |
| VF (mm) | 119,2±34,7 | 109,8±41,6 | 110,7±32,6 |

Legenda: Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, P - * T-test: Grupa I vs Grupa II; ** T-test: Grupa I vs Grupa III; *** T-test Grupa II vs Grupa III; # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III; ### Kruskal Wallis test: Grupa II vs Grupa III.

U Tabeli 24 su prikazani koeficijenti korelacije između ultrazvučnog merenja debljine pojedinih kompartmana masnog tkiva i antropometrijskih parametara. Statistički značajna povezanost visokog stepena utvrđena je između koncentracije IAFT i indeksa telesne mase ($r=0,715$; $P=0,00$) i obima struka ($r=0,796$; $P=0,001$), dok su statistički značajne korelacije srednjeg stepena utvrđene između IAFT i obima kuka ($r=0,654$; $P=0,00$), obima vrata ($r=0,662$; $P=0,00$), količine masne mase tela (kg) ($r=0,615$; $P=0,000$) i količine masne mase tela (%) ($r=0,344$; $P=0,004$). Statistički značajna korelacija srednjeg stepena utvrđena je između VF i indeksa telesne mase ($r=0,543$; $P=0,00$), obima struka ($r=0,566$; $P=0,001$), obima kuka ($r=0,523$; $P=0,00$), obima vrata ($r=0,401$; $P=0,001$), količine masne mase tela (kg) ($r=0,535$; $P=0,000$) i količine masne mase tela (%) ($r=0,467$; $P=0,000$).

Tabela 24. Korelaciona analiza između visceralnog masnog tkiva, intraabdominalnog masnog tkiva i antropometrijskih parametara

| Parametar | IAFT* (cm) | | VF* (cm) | |
|--------------------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|
| | r | p | r | p |
| ITM (kg/m ²) | 0,715** | 0,000 | 0,543** | 0,000 |
| OS (cm) | 0,796*** | 0,001 | 0,566** | 0,001 |
| OK (cm) | 0,654*** | 0,000 | 0,523** | 0,000 |
| WHR | -0,089*** | 0,469 | -0,204** | 0,096 |
| OV (cm) | 0,662*** | 0,000 | 0,401** | 0,001 |
| FAT (%) | 0,344** | 0,004 | 0,467** | 0,000 |
| FAT (kg) | 0,615** | 0,000 | 0,535** | 0,000 |

Legenda: IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, VF - visceralno masno tkivo, ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, *sve vrednosti logaritmovane, P **Spearman test . ***Pearson test.

4.1.7. Ispitivanje vrednosti parametara ehosonografskog pregleda srca

U Tabeli 25 su prikazani parametri ehokardiografskog pregleda u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da vrednosti ispitivanih parametara nemaju normalnu distribuciju, osim parametara LVIDs, LVIDd, E/e'av i puls.

Tabela 25. Vrednosti parametara ehosonografskog pregleda srca u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-----------------------------------|--------|-------|-------|--------|-------|-------------|--------|
| IVSd (cm) | 1,08 | 0,14 | 0,8 | 1,5 | 1,0 | 1,04-1,11 | 0,000 |
| PLWd (cm) | 1,09 | 0,14 | 0,8 | 1,5 | 1,1 | 1,05-1,12 | 0,000 |
| LVIDs (cm) | 2,86 | 0,40 | 2,0 | 4,0 | 2,8 | 2,76-2,95 | 0,2 |
| LVIDd (cm) | 4,69 | 0,42 | 3,7 | 5,8 | 4,7 | 4,58-4,79 | 0,343 |
| RWT (cm) | 0,47 | 0,07 | 0,34 | 0,75 | 0,46 | 0,45-0,48 | 0,001 |
| EDVLV (ml) | 90,65 | 20,94 | 60 | 136 | 90 | 75,4 - 99,6 | 0,170 |
| ESVLV (ml) | 34,52 | 9,76 | 22,5 | 67 | 34 | 29,2 - 37 | 0,003 |
| EDVLV indeks (ml/ visina 1.44) | 16,88 | 4,68 | 9,87 | 31,910 | 90,0 | 75,4 - 99,6 | 0,007 |
| SVLV (ml) | 56,13 | 12,48 | 36 | 88 | 55 | 47,6 - 63,6 | 0,601 |
| SVLVI (ml/ visina 1.44) | 56,13 | 5,14 | 18,64 | 27,7 | 26,1 | 24,5 - 31,3 | 0,62 |
| CO (l/min) | 4,61 | 1,16 | 3,078 | 6,984 | 4,212 | 3,8 - 5,1 | 0,0860 |
| CI (l/min/ visina 1.44) | 2,09 | 0,71 | 1,96 | 3,351 | 2,018 | 1,7 - 2,4 | 0,0985 |
| LCW (kg*m) | 5,75 | 1,21 | 5,31 | 9,12 | 5,76 | 5,12-6.23 | 0,641 |
| EF (%) | 62,56 | 2,83 | 51 | 70 | 62 | 61,88-63,24 | 0,000 |
| MLK (gr) | 159,97 | 41,85 | 97 | 325,9 | 150 | 149-170 | 0,002 |
| MLK/BSA | 72,96 | 14,63 | 50,98 | 120 | 70,53 | 69,08-76,84 | 0,000 |
| MLK/TV ^{2,7} | 36,26 | 7,56 | 23,31 | 53,7 | 35,50 | 34,29-38,23 | 0,000 |
| MLK/TV ^{1,7} | 62,62 | 13,21 | 40,56 | 104,72 | 60,64 | 59,18-66,07 | 0,003 |
| e's | 0,1 | 0,02 | 0,01 | 0,14 | 0,09 | 0,09-0,1 | 0,000 |

| | | | | | | | |
|------------|-------|-------|------|------|------|-------------|--------|
| e'l | 0,12 | 0,07 | 0,04 | 0,7 | 0,11 | 0,1-0,14 | 0,000 |
| E/e'av | 8,75 | 1,81 | 5 | 13,6 | 8,8 | 8,31-9,19 | 0,571 |
| Puls (min) | 76,25 | 10,61 | 56 | 100 | 76 | 73,68-78,82 | +0,403 |

Legenda: IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli, PLWd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli, LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli, RWT- Relativna debljina zida leve komore, EDVLV - end-dijastolni volumen leve komore; ESVLV - end-sistolni volumen leve komore ; SVLV- udarni volumen krvi leve komore; CO- minutni volumen; CI- srčani indeks; LCW- srčani rad leve komore, MLK – masa leve komore, MLK/BSA – odnos mase leve komore i površine tela, MLK/TV^{2,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 2,7, MLK/TV^{1,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 1,7, e's - brzina ranog punjenja leve komore, e'l - brzina anulusa ranog punjenja leve komore, E/e'av - odnos E (transmitralni protok) /E' septalni-medijalni mitralni anulus, P - *Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 26 su prikazani pojedini parametri ehokardiografskog pregleda u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da za razliku od ispitivane grupe više ispitivanih parametara ima normalnu distribuciju.

Tabela 26. Vrednosti parametara ehosonografskog pregleda srca u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-----------------------------------|-------|-------|------|-------|------|-------------|-------|
| IVSd (cm) | 0,98 | 0,13 | 0,7 | 1,20 | 1,0 | 0,92-1,03 | 0,097 |
| PLWd (cm) | 0,85 | 0,12 | 0,7 | 1,1 | 0,8 | 0,81-0,9 | 0,016 |
| LVIDs (cm) | 2,66 | 0,39 | 2,2 | 3,8 | 2,6 | 2,5-2,81 | 0,010 |
| LVIDd (cm) | 4,51 | 0,33 | 4 | 5 | 4,5 | 4,37-4,65 | 0,034 |
| RWT (cm) | 0,38 | 0,05 | 0,29 | 0,46 | 0,37 | 0,36-0,4 | 0,298 |
| EDVLV (ml) | 85,67 | 16,45 | 56 | 116 | 87 | 71,2 - 91,6 | 0,25 |
| ESVLV (ml) | 31,24 | 8,57 | 21,3 | 61 | 32 | 29,1-34 | 0,001 |
| EDVLV indeks (ml/m ²) | 15,48 | 3,26 | 9,14 | 30,97 | 87 | 71,2-93,4 | 0,003 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|--------|-------|-------|-------|-------|---------------|-------|
| SVLV (ml) | 54,61 | 11,32 | 35 | 83 | 52 | 48,3 – 61,2 | 0,56 |
| SVLVI (ml/ m2) | 53,45 | 5,09 | 17,45 | 26,9 | 25,3 | 22,3 – 30,9 | 0,58 |
| CO (l/min) | 4,34 | 1,09 | 3,02 | 6,35 | 4,12 | 3,2-4,9 | 0,075 |
| CI (l/min/ m2) | 2,06 | 0,69 | 1,83 | 3,12 | 2,01 | 1,54 – 2,31 | 0,085 |
| LCW (kg*m) | 5,12 | 2,13 | 4,97 | 8,45 | 5,34 | 5,12-6-43 | 0,42 |
| EF (%) | 63,84 | 2,56 | 60 | 70 | 64,5 | 62,81-64,88 | 0,043 |
| MLK (gr) | 119,96 | 22,42 | 87 | 176 | 115 | 110,91-129,02 | 0,129 |
| MLK/BSA | 64,84 | 9,22 | 51,1 | 93,62 | 64,84 | 61,12-68,57 | 0,045 |
| MLK/TV ^{2,7} | 26,08 | 4,03 | 20,11 | 40,07 | 25,98 | 24,46-27,71 | 0,005 |
| MLK/TV ^{1,7} | 45,81 | 7,13 | 36,63 | 69,32 | 45,01 | 42,93-48,69 | 0,012 |
| e's | 0,12 | 0,02 | 0,08 | 0,17 | 0,12 | 0,11-0,13 | 0,535 |
| e'l | 0,13 | 0,02 | 0,9 | 0,18 | 0,12 | 0,12-0,13 | 0,202 |
| E/e'av | 6,64 | 1,08 | 4,4 | 8,4 | 6,68 | 6,21-7,08 | 0,265 |
| Puls (min) | 65,03 | 8,04 | 47 | 80 | 62,5 | 61,79-68,28 | 0,258 |

Legenda: IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli, PLWd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli, LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli, EDVLV - end-dijastolni volumen leve komore; ESVLV - end-sistolni volumen leve komore, SVLV- udarni volumen krvi leve komore; SVLVI- indeks udarnog volumena leve komore, CO- minutni volumen; CI- srčani indeks; LCW- srčani rad leve komore, MLK – masa leve komore, MLK/BSA – odnos mase leve komore i površine tela, MLK/TV^{2,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 2,7, MLK/TV^{1,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 1,7, e's - brzina ranog punjenja leve komore, e'l - brzina anulusa ranog punjenja leve komore, E/e'av - odnos E (transmitralni protok) /E' septalni-medijalni mitralni annulus, P - *Shapiro-Wilk test .

4.1.8. Ispitivanje vrednosti merenja arterijskog krvnog pritiska u ispitivanoj grupi

U Tabeli 27 su prikazani parametri arterijskog krvnog pritiska u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 27. Vrednosti parametara krvnog pritiska u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------|--------|---------|------|--------|------|---------------|---------|
| SKP (mm Hg) | 131,41 | 14,59 | 90 | 160 | 135 | 127,88-134,94 | 0,006 |
| DKP (mm Hg) | 81,79 | 9,53 | 60 | 100 | 80 | 79,49-84,1 | 0,008 |
| SDKP (mmHg) | 96,36 | 15,3068 | 69,9 | 114,85 | 99,8 | 98,1 - 103,10 | <0,0001 |

Legenda: SKP – sistolni krvni pritisak, DKP – dijastolni krvni pritisak, SDKP – srednji dinamski krvni pritisak P - Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 28 su prikazani parametri arterijskog krvnog pritiska u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da ispitivani parametri imaju normalnu distribuciju.

Tabela 28. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------|--------|-------|------|-------|------|---------------|--------|
| SKP (mm Hg) | 108,84 | 10,89 | 90 | 125 | 11 | 104,45-113,24 | 0,011 |
| DKP (mm Hg) | 68,85 | 8,63 | 60 | 80 | 70 | 65,36-72,33 | 0,000 |
| SDKP (mmHg) | 82,05 | 9,01 | 69,9 | 94,85 | 83,2 | 74,1 - 88,1 | 0,0062 |

Legenda: SKP – sistolni krvni pritisak, DKP – dijastolni krvni pritisak, SDKP – srednji dinamski krvni pritisak P - Shapiro- Wilk test.

U Tabeli 29 je prikazano poređenje vrednosti pojedinih parametara ehokardiografskog nalaza između ispitivane i kontrolne grupe, gde je utvrđena statistički značajna razlika u svim ispitivanim parametrima, osim u parametrima LVIDd, EF i RDZLK. Gojazni ispitanici su imali statistički značajno više vrednosti parametara IVSDd ($1,08 \pm 0,14$ vs $0,98 \pm 0,13$, $P=0,006$); PLWd ($1,09 \pm 0,02$ vs $0,85 \pm 0,12$, $P=0,000$); LVIDs ($2,86 \pm 0,4$ vs $2,66 \pm 0,39$, $P=0,012$); RWT ($0,47 \pm 0,07$ vs $0,38 \pm 0,05$, $P=0,000$); SHMLK ($1,08 \pm 0,14$ vs $0,97 \pm 0,13$, $P=0,002$); MLK ($159,97 \pm 41,86$ vs $119,96 \pm 22,41$, $P=0,000$); MLK/BSA ($72,96 \pm 14,63$ vs $64,84 \pm 9,22$, $P=0,012$); MLK/TV^{2.7} ($36,26 \pm 7,65$ vs $26,08 \pm 4,03$, $P=0,00$); MLK/TV^{1.7} ($62,62 \pm 13,22$ vs $45,81 \pm 7,13$, $P=0,00$); E/e'av ($8,75 \pm 1,81$ vs $6,64 \pm 1,08$, $P=0,00$); SKP ($131,41 \pm 14,59$ vs $108,84 \pm 10,89$, $P=0,00$); DKP ($81,79 \pm 9,53$ vs $68,85 \pm 8,36$, $P=0,00$) i puls ($76,25 \pm 10,61$ vs $65,03 \pm 8,04$, $P=0,00$). Takođe gojazni ispitanici su imali statistički značajno niže vrednosti parametara e's ($0,1 \pm 0,02$ vs $0,12 \pm 0,02$, $P=0,00$).

Tabela 29. Poređenje parametara ehosonografskog pregleda srca između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N= 70 X±SD | Kontrola grupa N= 26 X±SD | P*/** |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|
| IVSd (cm) | $1,08 \pm 0,14$ | $0,98 \pm 0,13$ | 0,006 |
| PLWd (cm) | $1,09 \pm 0,02$ | $0,85 \pm 0,12$ | 0,000 |
| LVIDs (cm) | $2,86 \pm 0,4$ | $2,66 \pm 0,39$ | 0,012 |
| LVIDd (cm) | $4,69 \pm 0,42$ | $4,51 \pm 0,33$ | 0,110 |
| RWT (cm) | $0,47 \pm 0,07$ | $0,38 \pm 0,05$ | 0,000 |
| EDVLV (ml) | $90,65 \pm 20,94$ | $85,67 \pm 16,45$ | 0,049 |

| | | | |
|---|--------------|--------------|---------|
| ESVLV (ml) | 34,52±9,76 | 31,24±8,57 | 0,051 |
| EDVLV indeks (ml/ visina ^{1.44}) | 16,88±4,68 | 15,48±3,26 | 0,053 |
| SVLV (ml) | 56,13±12,48 | 54,61±11,32 | 0,062 |
| SVLVI (ml/visina ^{1.44}) | 55,19±5,14 | 53,45±5,09 | 0,081 |
| CO (l/min) | 4,61±1,16 | 4,34±1,09 | 0,057 |
| CI (l/min/ visina ^{1.44}) | 2,09±0,71 | 2,06±0,69 | 0,095 |
| LCW (kg*m) | 5,75±1,21 | 5,12±2,13 | 0,012 |
| EF (%) | 62,56±2,83 | 63,84±2,56 | 0,053 |
| MLK (gr) | 159,97±41,86 | 119,96±22,41 | 0,000 |
| MLK/BSA | 72,96±14,63 | 64,84±9,22 | 0,012 |
| MLK/TV ^{2,7} | 36,26±7,656 | 26,08±4,03 | 0,000 |
| MLK/TV ^{1,7} | 62,62±13,22 | 45,81±7,13 | 0,000 |
| e's | 0,1±0,02 | 0,12±0,02 | 0,000 |
| e'l | 0,12±0,07 | 0,13±0,02 | 0,007 |
| E/e'av | 8,75±1,81 | 6,64±1,08 | **0,000 |
| SKP (mm Hg) | 131,41±14,59 | 108,84±10,89 | 0,000 |
| DKP (mm Hg) | 81,79±9,53 | 68,85±8,36 | 0,000 |
| Puls (min) | 76,25±10,61 | 65,03±8,04 | **0,000 |

Legenda: IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli, PLWd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli, LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli, EDVLV - end-dijastolni volumen leve komore; ESVLV - end-sistolni volumen leve komore, SVLV- udarni volumen krvi leve komore; SVLVI- indeks udarnog volumena leve komore, CO- minutni volumen; CI- srčani indeks; LCW- srčani rad leve komore, RWT- Relativna debljina zida leve komore, MLK – masa leve komore, MLK/BSA – odnos mase leve komore i površine tela, MLK/TV^{2,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 2,7, MLK/TV^{1,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 1,7, e's - brzina ranog punjenja leve komore, e'l - brzina anulusa ranog punjenja leve komore, E/e'av - odnos E (transmitralni protok) /E' septalno-medijalni mitralni anulus, P - * Mann Whitney test, **t- test.

U Tabeli 30 je prikazano poređenje vrednosti pojedinih parametara ehokardiografskog pregleda srca između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Kruskal Wallis testom je pokazano da postoji statistički značajna razlika između grupa u parametrima IVSd (P= 0,04; Grupa I vs Grupa II P=0,005; Grupa I vs Grupa III 0,007), PLWd (P= 0,039; Grupa I vs Grupa II P=0,039; Grupa I vs Grupa III 0,028), SHMLK (P= 0,008; Grupa I vs Grupa II P=0,007; Grupa I vs Grupa III 0,012), MLK (P= 0,004; Grupa I vs Grupa II P=0,017; Grupa I vs Grupa III P= 0,003). Za ostale parametre koji nemaju normalnu distribuciju Kruskal Wallis test nije pokazao statistički značajnu razliku (LVIDs P= 0,574; LVIDd P= 0,367; RWT P= 0,228; BSA P= 0,191; EF P=0,190, RDZLK P= 0,362; es P= 0,515; el P= 0,504; E/eav P=0,095). Podaci koji su imali normalnu distribuciju poređeni su T- testom koji je pokazao da postoji statistički značajna razlika između u parametrima MLK/BSA (Grupa I vs Grupa II P= 0,014; Grupa I vs Grupa III P= 0,001), MLK/TV^{2,7} (Grupa I vs Grupa II P= 0,001; Grupa I vs Grupa III P= 0,001); MLK/T^{1,7} (Grupa I vs Grupa II P= 0,002; Grupa I vs Grupa III P= 0,001; dok u vredosti parametra Puls ne postoji statistički značajna razlika između grupa.

Tabela 30. Poređenje pojedinih parametara ehosonografskog pregleda srca u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| IVSd (cm) | 1,01±0,12 # | 1,11±0,13 | 1,14±0,15 ## |
| PLWd (cm) | 1,03±0,13 # | 1,12±0,14 | 1,15±0,13 ## |
| LVIDs (cm) | 2,81±0,31 | 2,82±0,39 | 2,98±0,52 |

| | | | |
|--------------------------|----------------|--------------|-----------------|
| LVIDd (cm) | 4,63±0,37 | 4,66±0,39 | 4,81±0,54 |
| RWT (cm) | 0,45±0,07 | 0,48±0,08 | 0,48±0,07 |
| BSA (kg/m ²) | 2,17±0,25 | 2,14±0,26 | 2,33±0,34 |
| EF (%) | 62,5±3,4 | 63,04±2,05 | 61,94±2,83 |
| MLK (gr) | 142,56±35,02 # | 163,69±32,62 | 184,26±50,95 ## |
| MLK/BSA | 65,86±9,86 * | 76,84±17,41 | 78,94±13,12 ** |
| MLK/TV ^{2,7} | 32,19±3,85 * | 39,18±8,44 | 39,33±8,28 ** |
| MLK/TV ^{1,7} | 55,66±8,30 * | 66,46±13,49 | 69,37±14,7 ** |
| e's | 0,1±0,03 | 0,1±0,02 | 0,09±0,02 |
| e'l | 0,11±0,03 | 0,13±0,12 | 0,1±0,03 |
| E/e'av | 8,2±1,62 | 9,0±1,59 | 9,32±2,26 |
| Puls (min) | 77,36±9,4 | 76,42±12,80 | 74,06±9,21 |

Legenda: IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli, PLWd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli, LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli, RWT- Relativna debljina zida leve komore, MLK – masa leve komore, MLK/BSA – odnos mase leve komore i površine tela, MLK/TV^{2,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 2,7, MLK/TV^{1,7} – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 1,7, e's - brzina ranog punjenja leve komore, e'l - brzina anulusa ranog punjenja leve komore, E/e'av - odnos E (transmitralni protok) /E' septalni-medijalni mitralni anulus, P - * T-test: Grupa I vs Grupa II; ** T-test: Grupa I vs Grupa III; *** T-test Grupa II vs Grupa III; # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III; ### Kruskal Wallis test: Grupa II vs Grupa III.

4.1.9. Prisustvo poremećaja geometrije miokarda leve komore

Da bismo dokazali da li poremećaj geometrije miokarda leve komore preovlađuje u okviru ispitivane ili kontrolne grupe odnosno u okviru ispitivanih podgrupa I, II i III KM rizika urađen je Chi- kvadrat test.

Na osnovu rezultata utvrđeno je da 23,2 procenata pacijenata u okviru ispitivane grupe nema poremećaj, dok u kontrolnoj grupi taj broj iznosi 80,8 procenata. U ispitivanoj grupi 76,8 % pacijenata ima poremećaj geometrije miokarda leve komore, a 19,2 % u kontrolnoj grupi. χ^2 test je pokazao da je poremećaj geometrije miokarda leve komore učestaliji u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu, a na osnovu Phi vrednosti se može zaključiti da je gojaznost značajan doprinoseći faktor nastanka poremećaja geometrije miokarda leve komore (52,6 %).

Tabela 31. Prisustvo poremećaja geometrije miokarda leve komore u okviru ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 | Kontrolna grupa N=26 | p* | Phi |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|-------|
| Prisutvo poremećaja 0/1** | 17/53 | 21/5 | 0,000 | 0,526 |

**0-nema poremećaj geometrije miokarda leve komore; 1- ima poremećaj geometrije miokarda leve komore, * χ^2 test nezavisnosti.

U Tabeli 32 pokazali smo da u ispitivanoj grupi kod 53 od 70 ispitanika je prisutan poremećaj geometrije miokarda, bez statistički značajne razlike u zastupljenosti poremećaja u odnosu na stepen KM rizika (19/29 vs. 21/25 vs. 13/16 vs. $X=0,24$)

Tabela 32. Prisustvo poremećaja geometrije miokarda leve komore u okviru ispitivane grupe u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 | Grupa II KM rizik N=25 | Grupa III KM rizik N=16 | p* |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------|
| Prisutvo poremećaja 0/1** | 10/19 | 4/21 | 3/13 | 0,24 |

**0-nema poremećaj geometrije miokarda leve komore; 1- ima poremećaj geometrije miokarda leve komore (MLK/BSA), * χ^2 test nezavisnosti.

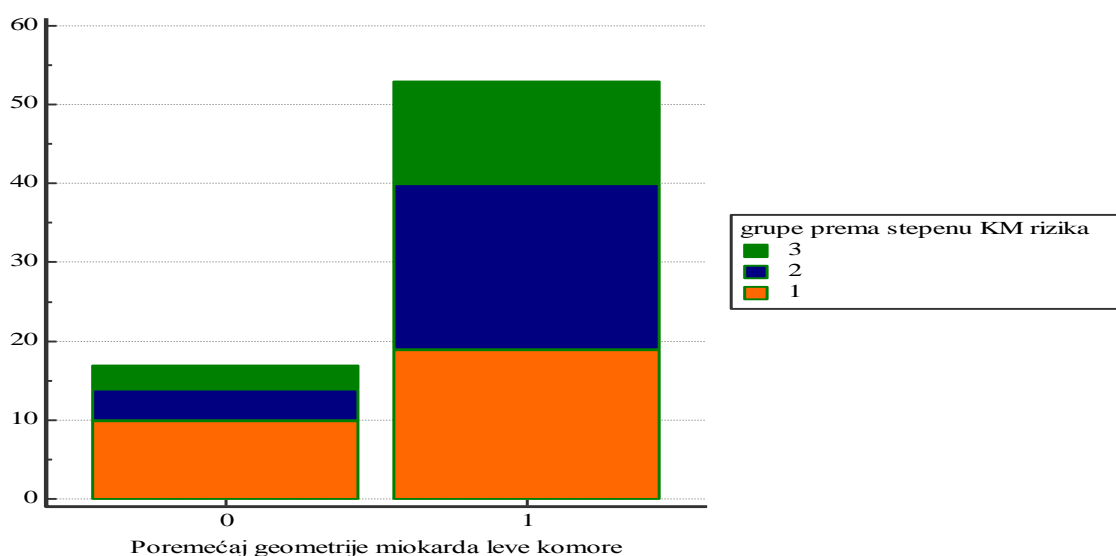
Takođe, možemo reći da je poremećaj geometrije najviše zastupljen u podgrupi II KM rizika (67,9 % KM rizik I, 84 % KM rizik II i 81,2 % KM rizik III). Ispitanici u grupi I KM rizik su svi imali koncentrični remodeling miokarda LK, u grupi II KM rizika 6 ispitanika je imalo koncentričnu hipertrofiju i 15 ispitanika koncentrični remodeling miokarda LK, u grupi III KM rizik 3 ispitanika je imalo koncentričnu hipertrofiju i 10 ispitanika koncentrični remodeling miokarda LK.

Tabela 33. Poređenje zastupljenosti vrste poremećaja geometrije miokarda leve komore u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

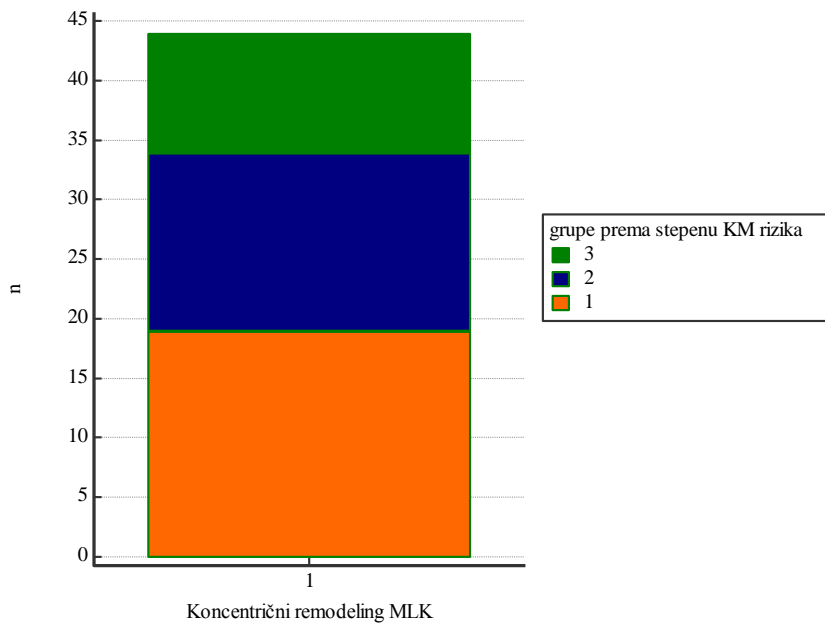
| Parametar | Grupa I KM rizik | Grupa II KM rizik | Grupa III KM rizik | p |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------|
| Poremećaj geometrije (n/N) | 19/29 | 21/25 | 13/16 | 0,24 |
| Koncentrični remodeling (n/Nvp) | 19/19 | 15/21 | 10/13 | 0,25 |
| Koncentrična hipertrofija (n/Nvp) | 0/19 | 3/21 | 3/13 | 0,32 |

n/N – broj ispitanika sa poremećajem geometrije miokarda leve komore / ukupan broj ispitanika u podgrupi; n/Nvp– broj ispitanika sa vrstom poremećaja geometrije miokarda leve komore / ukupan broj ispitanika sa poremećajem u podgrupi, * χ^2 test nezavisnosti.

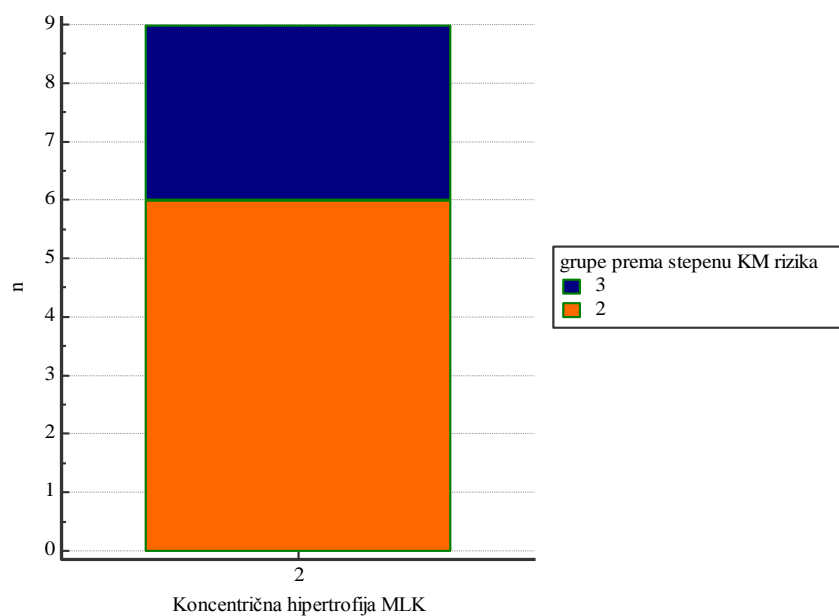
Grafikon 1. Prisustvo poremećaja geometrije miokarda leve komore u okviru ispitivane grupe u odnosu na postojanje kardiometaboličkog rizika I stepen, II stepen, III stepen



Grafikon 2. Prisustvo koncentričnog remodelinga miokarada leve komore u okviru ispitivane grupe u odnosu na postojanje kardiometaboličkog rizika I stepen, II stepen, III stepen



Grafikon 3. Prisustvo koncentrične hipertrofije miokarada leve komore u okviru ispitivane grupe u odnosu na postojanje kardiometaboličkog rizika I stepen, II stepen, III stepen



U Tabeli 34 je prikazano poređenje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Kruskal Wallis testom je pokazano da postoji statistički značajna vrednost između grupa u parametrima SKP (P= 0,000; Grupa I vs Grupa II P=0,000; Grupa I vs Grupa III 0,000) i DKP (P= 0,017; Grupa I vs Grupa II P=0,015; Grupa I vs Grupa III 0,02). Takođe uočeno je da postoji trend rasta sistolnog pritiska i dijastolnog pritiska sa rastom faktora za KM rizik.

Tabela 34. Poređenje vrednosti parametara sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|-------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| SKP (mm Hg) | 117,32±10,23 # | 143,3±6,98 | 142,69±7,36 ## |
| DKP (mm Hg) | 71,79±9,75 # | 84,33±7,65 | 75±9,66 ## |

Legenda: # Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa II; ## Kruskal Wallis test: Grupa I vs Grupa III.

4.2. ISPITIVANJE ENDOKRINE FUNCKIJE MASNOG TKIVA – CIRKULIŠUĆE KONCENTRACIJE ADIPOKINA

4.2.1. Koncentracije adipokina u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

U Tabeli 35 su prikazane su koncentracije adipokina u ispitivanoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da vrednosti serumskih koncentracija hemerina, SFRP-5 i rezistina nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 35. Adipokini masnog tkiva ispitanika u ispitivanoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-----------------|-------|-------|------|--------|-------|-------------|------|
| Hemerin (ng/mL) | 47,6 | 26,9 | 8,1 | 113,6 | 40,4 | 41,4-54 | 0,00 |
| SFRP-5 (ng/mL) | 396,6 | 575,2 | 1,56 | 2569,8 | 107,9 | 259,4-533,8 | 0,00 |
| Rezitin (ng/mL) | 4,73 | 0,86 | 2,36 | 8,31 | 4,72 | 4,52-4,93 | 0,00 |

Legenda: SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 , P - Shapiro- Wilk.

U Tabeli 36 su prikazane su koncentracije adipokina u kontrolnoj grupi gde smo Shapiro- Wilk testom pokazali da vrednosti serumskih koncentracija hemerina, SFRP-5 i rezistina nemaju normalnu distribuciju.

Tabela 36. Adipokini masnog tkiva ispitanika u kontrolnoj grupi

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-----------------|-------|-------|------|--------|------|-------------|------|
| Hemerin (ng/mL) | 24,6 | 15,2 | 7,5 | 67,5 | 19,3 | 16,8-32,4 | 0,02 |
| SFRP-5 (ng/mL) | 403,3 | 739,9 | 1,56 | 2631,2 | 92 | 22,9-783,7 | 0,00 |
| Rezitin (ng/mL) | 3,75 | 1,08 | 1,72 | 5,31 | 3,84 | 3,19-4,30 | 0,38 |

Legenda: SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 , P - Shapiro- Wilk.

U Tabeli 37 je prikazano poređenje vrednosti serumskih koncentracija hemerina, SFRP-5 i rezistina između ispitivane i kontrolne grupe, gde je utvrđena statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama hemerina (47,6 (41,4-54) vs 24,6 (16,8-32,4), P=0,00) i rezistina (4,73 (4,52-4,93) vs 3,75 (3,19-4,30), P=0,00), dok koncentracije SFRP-5 nemaju statistički značajnu razliku (P=0,28).

Tabela 37. Poređenje serumskih koncentracija hemerina i SFRP-5 u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 Me (95%Ci za ME) | Kontrolna grupa N=17 Me (95%Ci za ME) | P* |
|-----------------|--|---|------|
| Hemerin (ng/mL) | 47,6 (41,4-54) | 24,6 (16,8-32,4) | 0,00 |
| SFRP-5 (ng/mL) | 396,6 (259,4-533,8) | 403,3 (22,9-783,7) | 0,28 |
| Rezitin (ng/mL) | 4,73 (4,52-4,93) | 3,75 (3,19-4,30) | 0,00 |

Legenda: SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 , P -* Mann Whitney test.

U Tabeli 38 je prikazano poređenje vrednosti serumskih koncentracija hemerina i SFRP-5 između ispitanika u ispitivanoj grupi, podeljenih na grupe I, II i III u zavisnosti od postojanja kardiometaboličkog rizika. Parametri su ispitani Kruskal Wallis testom koji je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika u koncentracijama hemerina, SFRP-5 i rezistina između ispitivanih grupa. (hemerin P= 0,65; SFRP-5 P= 0,43, rezistin P = 0,27).

Tabela 38. Poređenje serumskih koncentracija hemerina, SFRP-5 i rezistina u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Hemerin (ng/ml) | 42,7±21,9 | 52,8±34,7 | 48,1±20,4 |
| SFRP-5 (ng/mL) | 419,8±551,2 | 338,6±548 | 445,3±681,9 |
| Rezitin (ng/mL) | 4,51±0,78 | 5,07±1,03 | 4,58±0,50 |

Legenda: SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5.

4.3. KORELACIONA I REGRESIONA ANALIZA IZMEĐU HEMERINA I SFRP-5 i ANALIZIRANIH PARAMETARA

4.3.1. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i antropometrijskih parametara

U Tabeli 39 je prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i antropometrijskih parametara. Statistički značajna povezanost srednjeg stepena utvrđena je između koncentracije hemerina i parametara ITM ($r=0,41$, $P=0,00$), OS ($r=0,46$, $P=0,00$), OK ($r=0,41$, $P=0,00$), i FAT (kg) ($r=0,36$, $P=0,00$), odnosno utvrđena je povezanost niskog stepena između vrednosti hemerina i parametara OV ($r=0,26$, $P=0,01$) i FAT (%) ($r=0,28$, $P=0,01$).

Tabela 39. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i antropometrijskih parametara.

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|----------------------------|------------------|------|-----------------|------|
| | r ** | p | r ** | p |
| ITM * (kg/m ²) | 0,41 *** | 0,00 | -0,05 *** | 0,66 |
| OS * (cm) | 0,46 | 0,00 | -0,03 | 0,82 |
| OK * (cm) | 0,41 | 0,00 | 0,04 | 0,74 |
| WHR * | -0,19 | 0,09 | 0,04 | 0,76 |
| OV * (cm) | 0,26 | 0,01 | -0,06 | 0,61 |
| FAT * (%) | 0,28 *** | 0,01 | 0,03 *** | 0,82 |
| FAT * (kg) | 0,36 *** | 0,00 | 0,02 *** | 0,86 |

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, , WHR - odnos obima struka i kuka, OV – obim vrata, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, *- log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r, *** - Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.3.2. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i metabolizma glikoze

U Tabeli 40 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i parametara metabolizma glikoze. Statistički značajna povezanost utvrđena je između koncentracije hemerina i parametara glikoza nakon 2h ($r=0,29$, $P=0,00$), insulin našte ($r=0,47$, $P=0,00$), insulin nakon 2h ($r=0,24$, $P=0,03$), HOMA- IR ($r=0,45$, $P=0,00$), kao i statistički značajna negativna povezanost srednjeg stepena između hemerina i MATSUDA indeksa ($r=-0,34$, $P=0,00$).

Tabela 40. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i metabolizma glikoze.

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|--------------------------|------------------|------|-----------------|------|
| | r ** | p | r** | p |
| Glikoza našte * (mmol/L) | 0,04*** | 0,72 | -0,13*** | 0,26 |
| Glikoza 2h * (mmol/L) | 0,29 | 0,00 | -0,07 | 0,55 |
| Insulin našte * (mU/ml) | 0,47 | 0,00 | -0,01 | 0,91 |
| Insulin 2h * (mU/ml) | 0,24 | 0,03 | 0,00 | 0,98 |
| HbA1c * (mmol/l) | 0,19 | 0,07 | -0,11 | 0,32 |
| HOMA-IR * | 0,45 *** | 0,00 | 0,08 *** | 0,44 |
| MATSUDA * | -0,34 | 0,00 | 0,05 | 0,67 |

Legenda: * Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze), MATSUDA, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein- 5, *- log 10 transformisani podaci, **-Pearsonov koeficijent korelacije- r, ***- Spearmanov koeficijent korelacije- ρ .

4.3.3. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i lipidskog i lipoproteinskog statusa

U Tabeli 41 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i parametara lipidskog i lipoproteinskog statusa. Statistički značajna povezanost srednjeg stepena utvrđena je između koncentracije hemerina i parametara TGL ($r=0,34$, $P=0,00$), i Apo B/ Apo A-I ($r=0,31$, $P=0,00$), zatim slabog stepena između hemerina i IA ($r=0,25$, $P=0,02$). Takođe utvrđena je statistički negativna korelacija srednjeg stepena između hemerina i Apo A-I ($r=-0,31$, $P=0,00$), kao i statistički negativna korelacija slabog stepena između hemerina i HDL- hol ($r=-0,27$, $P=0,01$), i Apo B ($r=-0,26$, $P=0,01$).

Tabela 41. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i lipidskog i lipoproteinskog statusa

| Parametar | Hemerin*(ng/ml) | | SFRP-5*(ng/ml) | |
|------------------------------|-----------------|------|----------------|------|
| | r ** | p | r** | p |
| Ukupni holesterol * (mmol/L) | 0,15 | 0,15 | 0,00 | 0,99 |
| TGL * (mmol/L) | 0,34 | 0,00 | -0,02 | 0,83 |
| HDL- hol * (mmol/L) | -0,27 | 0,01 | -0,2 | 0,07 |
| LDL-hol * (mmol/l) | 0,18 | 0,09 | 0,00 | 0,96 |
| IA* | 0,25 | 0,02 | 0,1 | 0,37 |
| Apo A-I * (g/L) | -0,31 | 0,00 | -0,14 | 0,22 |
| Apo B * (g/L) | -0,26 | 0,01 | -0,03 | 0,77 |
| Apo B/ Apo A-I * | 0,31 | 0,00 | -0,01 | 0,93 |

| | | | | |
|----------------|-------|------|------|------|
| Lp (a) * (g/L) | -0,06 | 0,62 | 0,01 | 0,94 |
|----------------|-------|------|------|------|

Legenda: TGL – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein –a, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, *- log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r.

4.3.4. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i parametara inflamacije

U Tabeli 42 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i parametara inflamacije. Statistički značajna povezanost srednjeg stepena utvrđena je između koncentracije hemerina i fibrinogena ($r=0,38$, $P=0,00$), odnosno statistički značajna povezanost niskog stepena utvrđena je između koncentracije hemerina i hsCRP ($r=0,29$, $P=0,01$).

Tabela 42. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i parametara inflamacije

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|--------------------|------------------|------|-----------------|------|
| | r ** | p | r ** | p |
| Leukociti * | 0,11 | 0,29 | -0,1 | 0,39 |
| hs CRP (mg/l) * | 0,29 | 0,01 | 0,05 | 0,68 |
| Fibrinogen (g/L) * | 0,38 | 0,00 | 0,09 | 0,46 |

Legenda * hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, *- log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r.

4.3.5. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i cistatina C i mokraćne kiseline

U Tabeli 43 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i cistatina C i mokraćne kiseline, gde je utvrđena statistički značajna povezanost srednjeg stepena između koncentracije hemerina i parametra Mok. kiselina.

Tabela 43. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i parametara mokraćna kiselina i Cystatin C

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|--------------------------|------------------|------|-----------------|------|
| | r ** | p | r** | p |
| Mok. kiselina (μmol/L) * | 0,36 | 0,00 | 0,08 | 0,47 |
| Cystatin C * | 0,11 | 0,29 | 0,15 | 0,18 |

Legenda: Mok. kiselina – mokraćna kiselina, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 *-log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r.

4.3.6. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i pojedinih kompartmana masnog tkiva

U Tabeli 44 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i pojedinih kompartmana masnog tkiva. Statistički značajna povezanost srednjeg stepena utvrđena je između koncentracije hemerina i parametara Max SFTa (r=0,35, P=0,00), Max SFTb (r=0,45, P=0,00), IAFT (r=0,37, P=0,00) i Max PFT (r=0,34, P=0,00).

Tabela 44. Koeficijent korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i pojedinih kompartmana masnog tkiva

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|-----------------|------------------|------|-----------------|------|
| | r ** | p | r ** | p |
| Max SFTa (mm) * | 0,35 | 0,00 | -0,16 | 0,16 |
| Max SFTb (mm) * | 0,45 | 0,00 | -0,08 | 0,47 |
| IAFT (mm) * | 0,37 | 0,00 | -0,02 | 0,88 |
| Max PFT (mm) * | 0,34 | 0,01 | -0,11 | 0,4 |
| VF (mm) | 0,04 *** | 0,00 | 0,2 *** | 0,1 |

Legenda: Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, *- log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r, *** - Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.3.7. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i parametara ehosonografskog pregleda srca

U Tabeli 45 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i parametara ultrasonografskog pregleda srca. Statistički značajna korelacija srednjeg stepena utvrđena je između hemerina i MLK (gr) ($r = 0,373$, $P = 0,01$), MLK/BSA ($r = 0,371$, $P = 0,01$), MLK/ $TV^{2,7}$ ($r = 0,46$, $P = 0,00$), MLK/ $TV^{1,7}$ ($r = 0,44$, $P = 0,00$). Statistički značajna korelacija slabog stepena utvrđena je između hemerina i BSA (kg/m^2) ($r = 0,224$, $P = 0,04$), E/e'av ($r = 0,215$, $P = 0,04$); puls ($r = 0,207$, $P = 0,04$). Statistički značajna negativna korelacija srednjeg stepena utvrđena je između hemerina i e's ($r = -0,334$, $P = 0,02$). Takođe, utvrdili smo i slabu statistički značajnu povezanost između SFRP-5 i LVIDs (cm) ($r = -0,215$, $P = 0,046$) i E/e'av ($r = -0,240$, $P = 0,03$)

Tabela 45. Koeficijent korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i pojedinih parametara ehosonografskog pregleda srca

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|--------------------------|-------------------|-------|-------------------|-------|
| | r | p | r | p |
| IVSd (cm) | 0,128 *** | 0,242 | -0,107 *** | 0,346 |
| PLWd (cm) | 0,229 *** | 0,034 | -0,097 *** | 0,394 |
| LVIDs (cm) | 0,192 ** | 0,079 | -0,215 ** | 0,046 |
| LVIDd (cm) | 0,179 ** | 0,098 | -0,174 ** | 0,122 |
| RWT (cm) | 0,149 ** | 0,183 | 0,158 ** | 0,179 |
| BSA (kg/m ²) | 0,224 ** | 0,04 | 0,115 ** | 0,321 |
| EF (%) | -0,023*** | 0,835 | 0,099 *** | 0,387 |
| SHMLK | 0,115 *** | 0,292 | -0,174 *** | 0,123 |
| RDZLK (%) | -0,014 ** | 0,902 | 0,052 ** | 0,659 |
| MLK (gr) * | 0,373 ** | 0,001 | -0,039** | 0,751 |
| MLK/BSA * | 0,371 ** | 0,001 | -0,074 ** | 0,555 |
| MLK/TV ^{2,7} * | 0,46 ** | 0,000 | 0,000 ** | 0,997 |
| MLK/TV ^{1,7} * | 0,44 ** | 0,000 | -0,059 ** | 0,628 |
| e's | -0,334 *** | 0,002 | 0,087 *** | 0,449 |
| e'l | -0,097 *** | 0,379 | 0,175 *** | 0,122 |
| E/e'av | 0,215 ** | 0,047 | -0,240 *** | 0,032 |
| Puls (min) * | 0,207 ** | 0,037 | -0,002 ** | 0,983 |

Legenda: IVSd - debljina interventrikularnog septuma u dijastoli, PLWd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli, LVIDs - dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli, LVIDd - dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli, RWT- Relativna debljina zida leve komore, SHMK – stepen hipertrofije miokarda leve komore, MLK – masa leve komore, MLK/BSA –

odnos mase leve komore i površine tela, $MLK/TV^{2,7}$ – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 2,7, $MLK/TV^{1,7}$ – odnos mase leve komore i telesne visine stepenovane na 1,7, e's - brzina ranog punjenja leve komore, e'l - brzina anulusa ranog punjenja leve komore, E/e'av - odnos E (transmitralni protok) /E' septalni-medijalni mitralni annulus SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, *- log 10 transformisani podaci, ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r, ***- Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.3.8. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5 i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska

U Tabeli 46 su prikazani koeficijenti korelacije između koncentracija hemerina i SFRP-5 i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Statistički značajna pozitivna korelacija slabog stepena utvrđena je između hemerina i SKP ($r=0,254$, $P=0,019$); i DKP ($r=0,215$, $P=0,048$).

Tabela 46. Koeficijent korelacije između vrednosti hemerina i SFRP-5 i parametara sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska

| Parametar | Hemerin *(ng/ml) | | SFRP-5 *(ng/ml) | |
|-------------|------------------|-------|-----------------|-------|
| | r | p | r | p |
| SKP (mm Hg) | 0,254 *** | 0,019 | -0,131 *** | 0,251 |
| DKP (mm Hg) | 0,215*** | 0,048 | 0,132 *** | 0,245 |

Legenda; ***- Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.3.9. Korelaciona analiza između hemerina i SFRP-5, veličine subkutanih i visceralnih masnih depoa i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa karidiometaboličkim sindromom

U Tabeli 47 su prikazani koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina, SFRP-5, veličine subkutanih i visceralnih masnih depoa i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa KM sindromom. U okviru podgrupe, gojazni ispitanici kod kojih nije postojao poremećaj geometrije miokarda leve komore utvrđena je statistički značajna negativna korelacije srednjeg stepena između parametara FAT (%) i MLK ($r=-0,627$, $P=0,029$) i FAT (kg) i MLK ($r=-0,587$, $P=0,045$). U okviru podgrupe gojazni ispitanici kod kojih je postojao poremećaj geometrije miokarda leve komore utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija srednjeg stepena između parametara ITM i MLK ($r=0,471$, $P=0,001$); OS i MLK ($r=0,663$, $P=0,000$); OK i MLK ($r=0,462$, $P=0,001$); FAT (kg) i MLK ($r=0,34$ $P=0,019$); MAxSFTa i MLK ($r=0,363$, $P=0,012$); MaxSFTb i MLK ($r=0,412$, $P=0,004$); IAFT i MLK ($r=0,568$, $P=0,000$); MaxPFT ($r=0,349$, $P=0,032$), odnosno statistički značajna povezanost srednjeg stepena dokazana je između parametara WHR i RWT ($r=0,31$, $P=0,034$) i IAFT i RWT ($r=0,369$, $P=0,007$), dok je statistički značajna slaba pozitivna povezanost utvrđena između FAT (kg) i RWT ($r=0,261$, $P=0,041$).

Tabela 47. Koeficijenti korelacije između vrednosti hemerina, SFRP-5, veličine subkutanih i visceralnih masnih depoa i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa KM sindromom

| Parametar | Nema poremećaja geometrije miokarda leve komore | | | | Postoji poremećaj geometrije miokarda leve komore | | | |
|--------------------------|---|-------|---------------|--------------|---|--------------|--------------|--------------|
| | RWT | | MLK | | RWT | | MLK # | |
| | r ** | p | r** | p | r*** | p | r** | p |
| ITM (kg/m ²) | 0,110 | 0,686 | 0,060 | 0,853 | 0.233 | 0.096 | 0.471 | 0.001 |
| OS (cm) * | 0,188 | 0,503 | 0,313 | 0,323 | 0.255 | 0.069 | 0.663 | 0.000 |
| OK (cm)*, # | -0,157 | 0,576 | -0,469 | 0,124 | 0.19 | 0.181 | 0.462 | 0.001 |
| WHR | 0,049 | 0,869 | 0,067 | 0,855 | 0.31 | 0.034 | 0.205 | 0.193 |
| FAT (%) | -0,065 | 0,811 | -0,627 | 0,029 | 0.087 | 0.54 | -0.245 | 0.096 |
| FAT (kg) | -0,004 | 0,989 | -0,587 | 0,045 | 0.261 | 0.041 | 0.340 | 0.019 |
| Max SFTa (mm) # | -0,085 | 0,753 | -0,337 | 0,284 | 0.128 | 0.365 | 0,363 | 0,012 |
| Max SFTb (mm) # | -0,061 | 0,823 | -0,475 | 0,119 | 0.14 | 0.327 | 0,412 | 0,004 |
| IAFT (mm) # | 0,203 | 0,450 | 0,5 | 0,098 | 0.369 | 0.007 | 0,568 | 0,000 |
| Max PFT (mm)*, # | 0,4209 | 0,164 | 0,116 | 0,749 | 0.131 | 0.409 | 0,349 | 0,032 |
| VF (mm)* | 0.246*** | 0.378 | 0.552 | 0.06 | 0.223 | 0.141 | -0,124 | 0,447 |
| Hemerin (ng/ml)*, # | 0,281 | 0,293 | 0.009 | 0.978 | 0.105 | 0.459 | 0.168 | 0.260 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|-------|------|-------|-------|-------|--------|-------|
| SFRP-5 (ng/ml)*, # | -0,002 | 0.994 | 0.06 | 0.853 | 0.071 | 0.626 | -0.134 | 0.388 |
|-----------------------|--------|-------|------|-------|-------|-------|--------|-------|

Legenda: ITM – Indeks telesne mase, OS – obim struka, OK - obim kuka, OV – obim vrata, WHR - odnos obima struka i kuka, FAT % - procenat masne mase u telesnoj kompoziciji, FAT kg – masna masa tela, Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalnog masnog tkiva, Max PFT - maksimalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, SFRP-5 - Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, RWT- Relativna debljina zida leve komore, MLK- masa leve komore, *- log 10 transformisani podaci (nema poremećaja geometrije), # log 10 transformisani podaci (postoji poremećaj geometrije) ** - Pearsonov koeficijent korelacije- r, ***- Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.3.10. Korelaciona analiza između parametara metabolizma glikoze, lipidskog statusa i lipoproteinskog statusa, parametara inflamacije, arterijskog krvnog pritiska i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom

U Tabeli 48 su prikazani koeficijenti korelacije između vrednosti parametara metabolizma glikoze, lipidskog i lipoproteinskog statusa, parametara inflamacije, arterijskog krvnog pritiska i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom. U ispitivanoj podgrupi gojaznih kod kojih ne postoji poremećaj geometrije miokarda leve komore utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između sledećih parametara glikoza 2h i MLK ($r=0,427$, $P=0,048$); Insulin našte i MLK ($r=0,606$, $P=0,003$); Insulin 2h i RWT ($r=0,507$, $P=0,016$); HOMA-IR i MLK ($r=0,657$, $P=0,001$); TGL i MLK ($r=0,583$, $P=0,004$); IA i MLK ($r=0,618$, $P=0,002$); ApoB i MLK ($r=0,567$, $P=0,005$); Apo B/ Apo A-I i MLK ($r=0,645$, $P=0,001$); Leukociti i MLK ($r=0,461$, $P=0,031$); hs CRP i MLK ($r=0,460$, $P=0,031$), fibrinogen i MLK ($r=0,508$, $P=0,016$); TA sistolni i MLK ($r=0,473$, $P=0,008$); TA dijastolni i RWT ($r=0,398$, $P=0,029$); TA dijastolni i MLK ($r=0,407$, $P=0,026$), dok je statistički značajna negativna korelacija srednjeg stepena

utvrđena između parametara MATSUDA i RWT ($r=-0,506$, $P=0,016$); MATSUDA i MLK ($r=-0,594$, $P=0,004$), HDL hol. i MLK ($r=-0,625$, $P=0,002$), odnosno između APO A-I i MLK ($r=-0,486$, $P=0,022$). U ispitivanoj podgrupi gojaznih kod kojih postoji poremećaj geometrije miokarda leve komore utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između sledećih parametara Insulin našte i RWT ($r=0,434$, $P=0,009$); HOMA-IR i RWT ($r=0,419$, $P=0,012$); TGL i RWT ($r=0,329$, $P=0,043$); HDL i RWT ($r=0,351$, $P=0,039$); IA i MLK ($r=0,354$, $P=0,037$); Apo B i MLK ($r=0,317$, $P=0,044$); Apo B/ Apo A-I i MLK ($r=0,411$, $P=0,014$); Leukociti i RWT ($r=0,509$, $P=0,002$); SKP i MLK ($r=0,613$, $P=0,001$) i DKP i MLK ($r=0,331$, $P=0,018$). Takođe statistički značajna negativna korelacija srednjeg stepena utvrđena je između parametara MATSUDA i RWT ($r=-0,455$, $P=0,006$); HDL-hol i MLK ($r=-0,365$, $P=0,031$) i Apo A-I i MLK ($r=-0,373$, $P=0,027$).

Tabela 48. Koeficijenti korelacije između vrednosti parametara metabolizma glikoze, lipidskog i lipoproteinskog statusa, parametara inflamacije, arterijskog krvnog pritiska i parametara geometrije miokarda leve komore u grupi gojaznih ispitanika sa kardiometaboličkim sindromom

| Parametar | Nema poremećaja geometrije miokarda leve komore | | | | Postoji poremećaj geometrije miokarda leve komore | | | |
|---------------------------------|---|--------------|---------------|--------------|---|--------------|--------|-------|
| | RWT* | | MLK* | | RWT* | | MLK# | |
| | r ** | p | r** | p | r*** | p | r** | p |
| Glikoza našte * (mmol/L) | 0,234 | 0,295 | 0,02 | 0,926 | 0,02 | 0,908 | -0,026 | 0,882 |
| Glikoza 2h * (mmol/L) | 0,267 | 0,230 | 0,427 | 0,048 | -0,124 | 0,479 | 0,218 | 0,208 |
| Insulin našte * (mU/ml) | 0,260 | 0,242 | 0,606 | 0,003 | 0,434 | 0,009 | 0,255 | 0,139 |
| Insulin 2h * (mU/ml) | 0,507 | 0,016 | 0,390 | 0,073 | 0,278 | 0,106 | -0,035 | 0,843 |
| HbA1c * (mmol/l) | 0,019 | 0,934 | -0,133 | 0,556 | -0,004 | 0,983 | 0,446 | 0,007 |
| HOMA-IR * | 0,390 | 0,073 | 0,657 | 0,001 | 0,419 | 0,012 | 0,171 | 0,326 |
| MATSUDA_* | -0,506 | 0,016 | -0,594 | 0,004 | -0,455 | 0,006 | -0,210 | 0,255 |
| Ukupni holesterol * (mmol/L) | -0,061 | 0,775 | 0,281 | 0,206 | 0,149 | 0,393 | 0,192 | 0,269 |
| TGL * (mmol/L) | 0,317 | 0,150 | 0,583 | 0,004 | 0,329 | 0,043 | 0,296 | 0,084 |

| | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| HDL- hol * | -0,415 | 0,055 | -0,625 | 0,002 | 0,351 | 0,039 | -0,365 | 0,031 |
| (mmol/L) | | | | | | | | |
| LDL-hol * | 0,063 | 0,780 | 0,400 | 0,065 | 0,090 | 0,605 | 0,198 | 0,255 |
| (mmol/l) | | | | | | | | |
| IA* | 0,162 | 0,471 | 0,618 | 0,002 | 0,231 | 0,181 | 0,354 | 0,037 |
| Apo A-I * (g/L) | -0,421 | 0,051 | -0,486 | 0,022 | -0,284 | 0,099 | -0,373 | 0,027 |
| Apo B * (g/L) | 0,089 | 0,695 | 0,567 | 0,006 | 0,167 | 0,339 | 0,317 | 0,044 |
| Apo B/ Apo A-I | 0,265 | 0,233 | 0,645 | 0,001 | 0,249 | 0,150 | 0,411 | 0,014 |
| * | | | | | | | | |
| Lp (a) * (g/L) | -0,279 | 0,208 | -0,130 | 0,565 | 0,233 | 0,177 | -0,155 | 0,373 |
| Leukociti * | -0,301 | 0,174 | 0,461 | 0,031 | 0,509 | 0,002 | 0,043 | 0,807 |
| hs CRP (mg/l) * | 0,247 | 0,269 | 0,460 | 0,031 | -0,064 | 0,713 | 0,065 | 0,709 |
| Fibrinogen (g/L) | 0,130 | 0,564 | 0,508 | 0,016 | 0,183 | 0,294 | -0,077 | 0,660 |
| * | | | | | | | | |
| SKP (mm Hg) | 0,350 | 0,058 | 0,473 | 0,008 | 0,105 | 0,465 | 0,613 | 0,001 |
| DKP (mm Hg) | 0,398 | 0,029 | 0,407 | 0,026 | 0,219 | 0,123 | 0,331 | 0,018 |

Legenda: Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, HbA1c - glikozilirani hemoglobin, HOMA- IR – indeks insulinske rezistencije (model homeostaze), MATSUDA, TG – trigliceridi, HDL –hol – HDL holesterol, LDL – hol – LDL holesterol, IA – indeks ateroskleroze, apo A-I – apolipoprotein A-I, apo B – apolipoproteina B, Lp(a) – lipoprotein – a, hs CRP – C- reaktivni protein visoke senzitivnosti, SKP- sistolni krvni pritisak, DKP- dijastolni krvni pritisak RWT- Relativna debljina zida leve komore, MLK- masa leve komore, *- log 10 transformisani podaci (nema poremećaja geometrije), # log 10 transformisani podaci (postoji poremećaj geometrije) ** -Pearsonov koeficijent korelacije- r, ***- Spearmanov koeficijent korelacije- ρ.

4.4. BINARNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA

Da bismo utvrdili uticaj godina života, pola i arterijske hipertenzije na prisustvo poremećaja geometrije leve komore, urađena je binarna logistička regresija, zavisna promenjivu je predstavljala pripadnost grupi bez poremećaja (0) i pripadnost grupi sa poremećajem (1). Od nezavisnih promenljivih korišćene su godine života su definisane kao više od 40 godina (1) i manje od 40 godina (0), pol muški (1), hipertenzija (1).

Na osnovu primenjene regresione analize statistički značajnu pozitivnu povezanost je utvrđena za godine života, za muški pol i arterijsku hipertenziju nije uočen značajan uticaj. Ispitanici stariji od 40 godina imaju 3,49 (0,99 - 12,22) veću šansu da imaju poremećaj geometrije miokarda leve komore.

Tabela 49. Uticaj godina života, pola i arterijske hipertenzije na prisustvo poremećaja geometrije leve komore

| Nezavisni parametri | Odds ratio | 95% CI | P |
|---------------------------|------------|--------------|------|
| Starost, \geq 40 godina | 3,49 | 0,99 - 12,22 | 0,04 |
| Muški pol | 1,26 | 0,35 - 4,54 | 0,71 |
| Arterijska hipertenzija | 1,15 | 0,34 - 3,92 | 0,81 |

4.5. MULTINOMINALNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA

Da bismo utvrdili uticaj pojedinih parametara na prisustvo poremećaja geometrije leve komore, urađena je multinominalna logistička regresija, zavisnu promenljivu je predstavljala pripadnost grupi bez poremećaja (0) i pripadnost grupi sa poremećajem (1). Kao faktor koji može da utiče na prisustvo poremećaja geometrije miokarda leve komore zavisnu nominalnu promenljivu je (0 ili 1) korišćena je pripadnost ispitivanoj odnosno kontrolnoj grupi. Od nezavisnih promenljivih korišćene su standardizovane vrednosti sledećih promenljivih: FAT mass, IA, ApoB/ApoA, CRP, fibrinogen, glikoza našte i nakon 2 sata, insulin našte i nakon 2 sara, hemerin, SFRP-5 i parametri ultrasonografskog merenja debljine masnog tkiva.

Na osnovu primenjene regresione analize najznačajniji doprinos za poremećaj geometrije leve komore ima na prvom mestu postojanje gojaznosti, odnosno visok indeks ateroskleroze, odnos apolipoproteina B i A, povišen fibrinogen.

Tabela 50. Multinominalna logistička regresiona analiza povezanosti isitivanih parametara i prisustva poremećaja geometrije miokarda leve komore

| Nezavisni parametri | Parametri regresije | |
|---------------------|-------------------------------|-------|
| | β | p |
| | Značajnost modela: p=0,036 | |
| | Pseudo R ² = 0,413 | |
| FAT mass (kg) | -0,625 | 0,325 |
| IA | 2,325 | 0,037 |
| Apo B / ApoA | -2,620 | 0,023 |

| | | |
|---------------------------------|--------------|--------------|
| Glikoza 0 min (mmol/l) | 0,489 | 0,153 |
| Glikoza 120 min (mmol/l) | 0,195 | 0,691 |
| Insulin 0 min (mU/ml) | 0,643 | 0,405 |
| Insulin 120 min (mU/ml) | 0,084 | 0,854 |
| hs CRP (mg/l) | -0819 | 0,06 |
| Fibrinogen (mg/l) | 2,044 | 0,041 |
| Hemerin (ng/ml) | -0,606 | 0,136 |
| SFRP-5 (ng/ml) | 0,264 | 0,430 |
| Max SFT-a | -0222 | 0,775 |
| Max SFT-b | 0,359 | 0,684 |
| IAFT | 0,624 | 0,282 |
| Max PFT | -0,197 | 0,601 |
| VF | -0,112 | 0,820 |
| Ispitivana grupa | 2,8 | 0,045 |
| Kontrolna grupa | 0,00* | 0,00* |

Legenda: FAT mass- masna masa tela, IA – indeks ateroskleroze, Apo B / ApoA- odnos apolipoproteina B i A, Glikoza našte i glikoza 2h – koncentracija glikoze u toku oralnog glukoza tolerans testa, Insulin i insulin 2 h – koncentracija insulina u toku oralnog glukoza tolerans testa, hs CRP – visoko senzitivni C reaktivni protein, SFRP-5 -- Izlučeni Frizzledu sličan protein-5, Max SFTa - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a, Max SFTb - maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b, IAFT - debljina intraabdominalng masnog tkiva, Max PFT - makismalno preperitonealno masno tkivo, VF - visceralno masno tkivo, *vrednost predstavlja vrednost koja ne utiče na model (normalno uhranjeni ispitanici-kontrolna grupa).

5. DISKUSIJA

Gojaznost predstavlja multifaktorijalno oboljenje koje u sadejstvu sa naslednim i stečenim faktorima rizika dovodi do niza oboljenja, pre svih na kardiovaskularnom sistemu. U prilog ovoj činjenici govori podatak da disfunkcionalno masno tkivo povećanom sekrecijom mnogobrojnih tzv. proinflammatory adipokina direktno utiče na metabolizam glikoze i lipida [307]. Modulacija masnog tkiva, odnosno disfunkcionalnost izmenjenog masnog tkiva u gojaznosti dovodi od nastanka hroničnog proinflammatory stanja, koje predstavlja rani događaj u patofiziološkom aspektu nastanka aterosklerotskog procesa. Povećanje visceralnog masnog tkiva i postojanje kardiovaskularnih faktora rizika blisko su povezani i zajedno povećavaju incidenciju DM tip 2 i KVB [307, 308]. Bliska veza između povećanja količine visceralnih masnih depoa, metaboličkih oštećenja i KVB bolesti čine disfunkcionalno masno tkivo endokrinim organom. Sa patofiziološke tačke gledanja „kvalitet“ masnog tkiva je važniji od količine masnog tkiva, ali je glavni činilac za nastanak KVB u gojaznosti ipak količina visceralnog masnog tkiva. Insulinska rezistencija i lipidski poremećaji su godinama unazad dovođeni u vezu sa nastankom ateroskleroze, koja je u osnovi kardiovaskularnih oboljenja. Posednjih godina, tačnije nakon istraživanja Rosa i sar., hronična inflamacija niskog stepena prisutna u disfunkcionalnim adipocitima predstavlja osnovu za nastanak ateroskleroze [309]. Stanje hronične inflamacije niskog stepena u gojaznosti rezultat je nekoliko ključnih faktora i uključuje komponente klasičnog inflammatory odgovora i specifičnu sekreciju proinflammatory adipokina. Sadejstvo ovih faktora ubrzava aterosklerotski proces i povećava rizik za nastanak komorbiditeta na KVS-u [310, 311]. Gojaznost je nezavistan faktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti i direktno utiče na promenu strukture i funkcije krvnih sudova i srca [312, 313]. Međutim, nemaju sve gojazne osobe identičan rizik za nastanak oboljenja na srcu, obzirom da je sklonost ka razvoju

kardiovaskularnih bolesti i nasledna. Pozitivna porodična anamneza kardiovaskularnih bolesti predstavlja faktor rizika za subkliničku aterosklerozu [314]. Zato je rezultat kliničkog ispoljavanja disfunkcionalnog masnog tkiva u gojaznosti (dis)balans između inflamatornih, metaboličkih i fenotipskih karakteristika gojaznih.

Cilj ovog istraživanja, između ostalog, bilo je ispitivanje veličine depoa masnog tkiva i uticaj pojedinih proinflamatornih i antiinflamatornog adipokina masnog tkiva gojaznih pacijenata na poremećaj strukture miokarda LK. Odabir ispitanika za studiju je bio strogo kontrolisan, uključivao je gojazne osobe i zdrave ispitanike. Glavni isključujući faktor za ulazak u studiju bilo je postojanje dijabetes melitusa, obzirom da velika većina gojaznih pacijenata sa DM tip 2 ima i arterijsku hipertenziju, što otežava procenu da li gojaznost *per se* utiče na poremećaj geometrije LK, odnosno otežava tačnu procenu IR kao faktora u nastanku hipertenzije gojaznih. Međutim ovaj patofiziološki mehanizam do sada nije u potpunosti razjašnjen. Takođe, brojne studije dokazale su da ispoljavanje DM tip 2, ateroskleroze i dislipidemije u osnovi imaju zajedničku fenotipsku ekspresiju gena za IR i nekog od gena za dislipidemiju i aterosklerozu [315, 316].

Nivo fizičke aktivnosti, odnosno loše životne navike, uzimane su u obzir prilikom odabira ispitanika u studiju. Svi gojazni ispitanici su imali hiperalimentacioni tip gojaznosti, nisu uzimali antihipertenzivnu terapiju, vodili su sedentarni način života i nisu imali promene fizičke aktivnosti u poslednja tri meseca.

Ispitanici uključeni u studiju bili su srednje životne dobi, bez statistički značajne razlike u godinama života između ispitivane i kontrolne grupe. U ispitivanoj grupi medijana godina života iznosila je 38 (20-55) godina, a u kontrolnoj grupi medijana godina života iznosila je 37 (28-46) godina. Uticaj godina života na ispoljavanje aterosklerotskog procesa je dobro poznat, što pokazuju i rezultati drugih studija [317, 318]. Takođe, sa starenjem dolazi

do redistribucije masnog tkiva iz subkutanog depoa u visceralni depo. Patofiziološki mehanizam u ovom slučaju objašnjava se time da sa starenjem organizma dolazi do smanjenja diferencijacije mezehimnih matičnih ćelija u potkožnom masnom tkivu, dolazi do smanjenja sazrevanja preadipocita, dok smanjene koncentracije polnih hormona (testosterona i estrogena) dovode do istovremene ekspanzije visceralnog masnog tkiva, u kojem može doći do nekroze adipocita, inflamacije i pojačane sinteze proinflamatornih adipokina [319, 320]. Koncentracija mnogih proinflamatornih i antiinflamatornih adipokina se menja sa starenjem. Sa starenjem dolazi do dominantnog povećanja proinflamatornih adipokina koji narušavaju ravnotežu u korist inflamacije niskog stepena, inicijacije i propagacije aterosklerotskog procesa [321]. U odnosu na pol u ispitivanoj grupi gojaznih zastupljeniji je bio ženski pol sa udelom od 65%, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 50 %. Ovaj podatak je u skladu sa podacima pojedinih studija gde su žene u srednjim godinama češće gojazne u odnosu na muškarce, iako gojazni muškarci u srednjim godinama češće oboljevaju od DM i KVB [5, 322, 323].

Distribucija masnog tkiva (periferni i centralni tip gojaznosti), odnosno telesna kompozicija (udeo masne mase tela u ukupnoj telesnoj masi), značajni su za nastanak ateroskleroze, IR i kardiovaskularnih bolesti u gojaznosti, što je pokazano u mnogobrojnim studijama [324-327]. Zato je analiza telesne kompozicije, odnosno određivanje pojedinih antropometrijskih parametara veoma važno, jer je postojanje centralnog- abdominalnog tipa gojaznosti udruženo sa povećanom incidencijom kardiovaskularnih oboljenja i sa metaboličkim poremećajima, IR, DM tip 2, poremećajima lipidskog statusa koji su uz hipertenziju prisutni kod čak oko 50 % gojaznih i čine osnovu MS [328, 329]. U ispitivanju je ustanovljeno da je velika većina antropometrijskih parametara (ITM, OS, OK, OV FAT% i FATkg) očekivano viša u grupi gojaznih u odnosu na grupu normalno uhranjenih ispitanika (Tabela 6). Ova studija preseka koncipirana je, između ostalog i u odnosu na postojanje

kardiometaboličkog rizika. Kardiometabolički rizik je ukupan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja i predstavlja rezultat sadejstva genetskih faktora i pojedinih činilaca u koje spadaju gojaznost, proaterogeni lipidski profil, hipertenzija i IR [295]. Svaki od pojedinih faktora za nastanak kardiometaboličkog sindroma je sam po sebi veoma štetan, međutim postojanje udruženosti ovih faktora, koje je često prisutno u gojaznosti i / ili kombinacija ovih faktora mnogostruko povećava rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda ili inzulta. Patofiziološki mehanizam nastanka kardiometaboličkog rizika je veoma složen. Naime, postojanje IR na prvom mestu, uz postojanje određenog stepena masne infiltracije jetre, postojanje visceralnog / ektopičnog masnog tkiva kao i pojačana sekretorna aktivnost adiopkina izmenjenog masnog tkiva, blisko su povezane sa nastankom dislipidemije, hipertenzije, DM tip 2 i stanja hronične inflamacije niskog stepena koje čine preduslov za nastanak kardiovaskularnih komorbiditeta, a koji su dokazani na velikom uzorku ispitanika [330-332]. Obim struka pokazao se u pojedinim istraživanjima kao bolji prediktor za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u odnosu na ITM [333], što je dokazano i u ovom istraživanju. Pacijenti iz ove studije su bili razvrstani u tri podgrupe u odnosu na postojanje faktora za nastanak kardiometaboličkog rizika [295]. Studija je pokazala da postoji statistički značajna razlika u parametrima WHR, FAT % i FAT kg među podgrupama I i III, što je u skladu sa zaključcima pojedinih autora [334, 335]. Takođe, dokazali smo da u grupi gojaznih ispitanika postoji trend porasta ITM, OS, OV, WHR sa porastom faktora za kardiometabolički rizik. (Tabela 7).

U ovom istraživanju određivani su su proinflamatorni i antiinflamatorni adipokini hemerin, rezistin i SFRP-5. Dobijeni rezultati su pokazali da postoje statistički značajno više koncentracije proinflamatornih hemerina i rezistina u grupi gojaznih u odnosu na grupu normalno uhranjenih ispitanika, dok za antiinflamatorni SFRP-5 nije postojala statistički značajana razlika između ispitivanih grupa (Tabela 37).

Takođe, u ovom istraživanju dokazali smo da postoji značajni stepen korelacije između praktično svih ispitivanih antropometrijskih parametara (osim WHR) i nivoa proinflatornog adipokina hemerina. Rezultati govore u prilog korelacije umerenog stepena između ITM, OS i OK i nivoa hemerina, odnosno može se reći da distribucija masne mase tela, posebno u abdominalnoj regiji ima veliki uticaj na povećano lučenje proinflatornih adipokina u celosti kod gojaznih ispitanika (Tabela 39). Nedavna studija Aursulesea i sar. pokazala je da postoji statistički značajna korelacija hemerina samo sa OS i WHR, dok su druga istraživanja pokazala suprotne rezultate, odnosno dokazala su povezanost između hemerina i ITM, kao inicijalnog pokazatelja postojanja gojaznosti [96, 131, 336, 337]. Prospektivne studije koje su pratile nivoe hemerina dokazale su da smanjenje TM neminovno dovodi i do pada ovog adipokina, što može imati značaj i na redukciju ukupnog kardiovaskularnog morbiditeta kod gojaznih [338].

Nivoi serumskog hemerina i SFRP-5 analizirani su i u odnosu na stepen kardiometaboličkog rizika. Iako postoji trend blagog porasta vrednosti hemerina sa porastom stepena kardiometaboličkog rizika, nije uočena statistički značajana razlika između ovih podgrupa (Tabela 38), dok za koncentracije SFRP-5 takođe nismo dobili statistički značajnu razliku. Ovaj rezultat se može objasniti i činjenicom da postoji povezanost hemerina sa pojedinim komponentama kardiometaboličkog sindroma (Tabele 40 i 41).

Distribucija masnog tkiva, odnosno masne mase tela ima veliki značaj za nastanak komorbiditeta na KVS. Različiti masnotkivni depoi sekretuju različite, endokrine i parakrine faktore i imaju mogućnost da aktiviraju ili odgovaraju na dejstvo pojedinih hormona. Pojačana sekrecija proinflatornih adipokina u gojaznosti tokom starenja je direktno zavisna od vrste depoa masnog tkiva [339].

Pored antropometrijskih parametara, imidžing tehlike imaju veliki značaj u vizuelizaciji i merenju kompartmana masnog tkiva. Kao što je poznato, u gojaznosti dolazi do povećanja veličine masno tkivnih depoa subkutanog i visceralnog masnog tkiva. Radiološki imidžing, CT odnosno MR u cilju merenja debljine kompartmana masnog tkiva predstavljaju zlatni standard određivanja veličine ovih depoa. Međutim, radijaciono opterećenje pacijenta CT pregledom, odnosno trajanje i cena samog MR pregleda su ograničenja ovih metoda. Zato se ultrasonografsko merenje debljine depoa masnog tkiva pokazalo kao odlična, jeftina, brza i reproducibilna metoda vizuelizacije veličine i kompartmana masnog tkiva, posebno u regiji abdomena. Ultrasonografsko merenje depoa visceralnog i subkutanog kompartmana masnog tkiva pokazalo se kao jednostavna i pouzdama metoda u evaluaciji kardiometaboličkog rizika, preciznija i reproducibilnija u odnosu na OS, OK i WHR [340, 341]. Gojazni ispitanici u našem radu, su imali statistički značajno više vrednosti debljine kompartmana subkutanog i visceralnog masnog tkiva u komparaciji sa normalno uhranjenim ispitanicima (Tabela 22). Istraživanje pojedinih autora pokazalo je da debljina subkutanog masnog tkiva, kao kvantitativni marker adipoznosti predstavlja bolji pokazatelj u odnosu na standardne antropometrijske pokazatelje i kod pacijenata koji imaju MS [342, 343]. Takođe veličina subkutanog i visceralnog depoa masnog tkiva udružena je sa povećanim nastankom kardiometaboličkog rizika i sa kardiovaskularnim oboljenjima. Ovo istraživanje je pokazalo da postoji statistički značajna razlika u parametru Max SFTb između podgrupa I i III, odnosno da postoji statistički značajna razlika u parametru IAFT između svih ispitivanih podgrupa (Tabela 23). Studija poljskih autora pokazala je da je ultrasonografsko merenje subkutanog i visceralnog masnih depoa u korelaciji sa hipertenzijom i da povećava ukupni kardiovaskularni rizik kod gojaznih ispitanika [344]. Naša analiza dokazala je da su gojazni ispitanici koji su imali porast povećanja stepena kardiometaboličkog sindroma imali i značajan porast veličine intraabdominalnih masnih depoa, odnosno u ovoj studiji smo

dokazali da visceralni abdominalni masni depoi su očekivano značajno viši kod gojaznih u odnosu na normalno uhranjene ispitanike. Međutim, veličina kompartmana masnih depoa se nije značajno razlikovala između gojaznih ispitanika različitog stepena kardiometaboličkog sindroma.

Glavna odlika disfunkcionalnog masnog tkiva jeste upravo veličina i metabolička aktivnost masno tkivnih depoa, koja može da dovede do IR, inflamacije niskog stepena, dislipidemije i hipertenzije. Iako je 10 do 40 % gojaznih metabolički zdravo, oni su i dalje u većem riziku za nastanak ateroskleroze u odnosu na normalno uhranjene individue. Sa druge strane, 5-8% normalno uhranjenih su „metabolički gojazni“, što objašnjava činjenicu da disfunkcionalno masno tkivo može biti prisutno i u odsustvu gojaznosti, odnosno da se kod normalno uhranjenih individua može razviti MS, DM tip2 i KVB [345-347]. Pored navedenog u našem istraživanju smo došli i do zaključka da debljina svih izmerenih kompartmana subkutanog masnog tkiva i intraabdominalnog masnog tkiva pokazuju statistički značajnu korelaciju srednjeg stepena sa serumskim koncentracijama proinflatornog hemerina, dok statistički značajna povezanost nije dokazana kod antiinflatornog adipokina SFRP-5 (Tabela 44). Sa patofiziološkog aspekta ovaj podatak je veoma važan jer je hemerin adipokin sa različitim ulogama u organizmu (hemokin, faktora rasta, adipokin, učestvuje u adipogenezi i u inflamatornom odgovoru). Ranije studije koje su ispitivale uticaj hemerina na nastanak KVB, MS i inflamacije u gojaznosti, dokazale su pozitivnu korelaciju hemerina i debljine kompartmana visceralnog masnog tkiva, odnosno pokazale su da je ekspresija hemerina veća u visceralnom masnom tkivu, pri čemu hipertrofija adipocita, inflamacija i fibroza masnog tkiva imaju veliki uticaj na nastanak ovih komorbiditeta [348-350]. Gruzdeva i sar. su u svojoj studiji pokazali da je pored veličine masno tkivnih depoa i lokalizacija masno tkivnih depoa veoma značajna sa aspekta kardiovaskularnog rizika, zbog produkcije pojedinih adipokina, što je u skladu i sa ovim

istraživanjem [351]. Prospektivne studije koje su ispitivale uticaj distribucije masnog tkiva i proinflatornih adipokina u gojaznih ispitanika, dokazale su da nakon redukcije TM, odnosno nakon gubljenja masne mase tela, kako smanjenim kalorijskim unosom, tako i barijatrijskom hirurgijom, dovode do statistički značajnog pada vrednosti hemerina, što se objašnjava time da je primarno mesto lučenja hemerina disfunkcionalni adipocit visceralnog masnog tkiva i da se njegova heterogena uloga u organizmu smanjuje sa smanjenjem količine masne mase tela [352, 338]. U analizi povezanosti, u ovoj studiji, pokazali smo da postoji korelacija visokog i srednjeg stepena između ultrasonografski izmerenih kompartmana masnog tkiva (intraabdominalnog i visceralnog masnog tkiva) sa praktično svim izmerenim antropometrijskim parametrima (Tabela 24). Dobijeni podatak značajni je utoliko što smo već dokazali povezanost hemerina sa merenim subkutanim kompartmanima i visceralnim kompartmanom masnog tkiva, pa se može izvesti zaključak da su distribucija i količina masnog tkiva proporcionalni njenoj disfunkcionalnosti. Druga važna odlika disfunkcionalnog masnog tkiva je neravnoteža između proizvodnje proinflatornih i antiinflatornih adipokina. Patofiziološki mehanizmi koji leže u osnovi razvoja disfunkcionalnog masnog tkiva, nevezano od postojanja same gojaznosti, su fizička neaktivnost, ishrana bogata zasićenim mastima, genetska predispozicija kao i aktivnost simpatičkog nervnog sistema [353-355]. Disfunkcionalno masno tkivo češće je prisutno u gojaznosti, što je dokazano i u ovom istraživanju. Vrednosti proinflatornog hemerina su u pozitivnoj korelaciji sa adipoznošću i sa veličinom intraabdominalnih masnih depoa, pri čemu pojedine studije navode važnost subkutanog masnog tkiva, kao novog depoa masnog tkiva povezanog sa krutošću arterija [356, 357]. Skorašnja studija Šrovera i sar. pokazala je da su disfunkcionalnost masnog tkiva, a ne samo gojaznost *per se* u posledičnoj vezi sa metaboličkim promenama koje dovode do nastanka MS, DM tipa 2 i KVB [358].

U daljem toku istraživanja pristupilo se određivanju parametara metabolizma glikoze, lipida i lipoproteina. Insulinska rezistencija predstavlja glavno obeležje gojaznosti. Koncept masnog tkiva kao endokrine žlezde koja sekretuje različite bioaktivne proteine i koja utiče na insulinsku senzitivnost danas je opšteprihvaćena, dok se povećanje visceralnog kompartmana masnog tkiva opisuje u literaturi kao glavni uzrok za razvoj DM tip 2 [359, 360]. Parametri metabolizma glikoze koji su pokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa gojaznih i normalno uhranjenih su bili glikoza našte i glikoza nakon 2h od OGTT, odnosno insulinemija našte i insulinemija nakon 2h od OGTT, HOMA-IR i MATSUDA indeks (Tabela 10). Kao i u do sada publikovanim pojedinim literaturnim podacima [361, 362] i u ovom istraživanju je pokazano da gojazni pacijenti imaju IR, odnosno da su imali statistički značajno više vrednosti indeksa za dokazivanje insulinske senzitivnosti u odnosu na grupu normalno uhranjenih. Sa druge strane, vrednosti HbA1c bile su u granicama normalno očekivanih vrednosti bez uočene statistički značajne razlike.

Gojaznost kao oboljenje je prepoznato kao jedan od osnovnih uzroka za nastanak IR [363-367]. Patofiziološki mehanizmi koji učestvuju u nastanku IR su veoma kompleksni, a uključuju genetske i stečene faktore rizika. Insulinska rezistencija je uključena u proces nastanka ateroskleroze, iako su istraživanja i dalje oprečna [368]. Geni odgovorni za nastanak gojaznosti i IR intereaguju sa faktorima okoline (povećan kalorijski unos i smanjenje fizičke aktivnosti), što dovodi do povećanih sekretornih zahteva β - ćelija pankreasa. Insulinska signalizacija u kardiovaskularnom tkivu odvija se preko dva puta: fosfatidil inozitol-3 OH kinazni put i sličnog faktoru rasta put. Ukoliko je očuvana funkcija β ćelija, dolazi do hiperinsulinemije u cilju održavanja normalne glikozne tolerancije. Međutim disfunkcionalne β ćelije nisu u stanju da svojom pojačanom sekrecijom održe normoglikemijsko stanje, što u sadejstvu sa pojačanim kalorijskim unosom i sa pojačanom sekrecijom proinflamatornih adipokina iz disfunkcionalnih adipocita rezultuje smanjenjem mase β ćelija pankreasa. Ovo

za posledicu ima nastanak IR i DM tip 2 [363, 369]. Insulinska rezistencija povećava kardiovaskularni rizik. Insulinska rezistencija dovodi do mikro i makronagiopatija, disfunkcije perifernih arterija, hipertenzije, endotelne disfunkcije i disfunkcije kardiomiocita dovodeći do stenoze arterija, srčanog zastoja i inzulta. Mogući patofiziološki mehanizmi između ova dva patološka stanja su oštećeni insulinski signalni proteini kao što su Insulin receptor β (IR- β), Insulin receptor substrat-1 (IRS-1), Insulin senzitivni transporter glikoze (GLUT 4), Fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K), PPAR- γ i koaktivator 1 α (PGC-1 α) koji ometaju unos glikoze posredovan insulinom kao i druge funkcije insulina u kardiomiocitima i endotelnim ćelijama srca [370]. U kardiovaskularnom tkivu, kada postoji IR dolazi do inhibicije fosfatidil inozitol-3 OH kinazog puta, koji dovodi do smanjenog nakupljanja i iskorišćavanja glikoze u srčanom tkivu i na taj način dovodi do smanjenja normalnog funkcionisanja srčanog mišića [371].

Naše istraživanje dovelo je do zaključka da postoji statistički značajna razlika u vrednostima HbA1c između podgrupa I i II, I i III, odnosno vrednosti glikoze nakon 2h od OGTT između podgrupa I i II, odnosno I i III (Tabela 11). Ovaj zaključak može se objasniti velikim uticajem prisutne IR, odnosno neadekvatnog odgovora β ćelija pankreasa na KVS. Takođe, vrednost HbA1c može predstavljati nezavistan prediktor nastanka i stratifikacije koronarne arterijske bolesti i kod nedijabetesnih gojaznih ispitanika [372, 373].

HOMA model za procenu IR uveden je pre više od 30 godina i kao metod se koristi za kvantifikaciju IR i β - ćelija pankreasa iz bazalnih vrednosti glikoze i insulina. HOMA- IR model je robusan alat za procenu IR i kao takav je dobar za inicijalnu procenu [301], jer periferna tkiva mogu pre da razviju IR nego jetra. Zato je pored ovog indeksa u našem istraživanju korišćen MATSUDA index za procenu insulinske senzitivnosti, koji kombinuje zajedno hepatičku i perifernu insulinsku senzitivnost [302]. Rezultati u ovom radu pokazali

su i statistički značajnu povezanost blagog stepena između koncentracije hemerina i glikoze našte, odnosno korelaciju srednjeg stepena između koncentracije hemerina i insulina našte i HOMA-IR, kao i negativnu korelaciju srednjeg stepena između hemerina i MATSUDA indeksa (Tabela 40).

Studije koje su upoređivale serumske nivoe pojedinih proinflammatoryh adipokina i parametara metabolizma glikoze, dokazale su njihovu međusobnu poveznost, što je u skladu sa ovim istraživanjem. Objašnjenje ovih rezultata leži u činjenici da je IR prisutna u velikom procentu kod gojaznih, odnosno da parametri metabolizma glikoze imaju značajan uticaj na nastanak inflamacije niskog stepena i na nastanak komorbiditeta pre svih na KVS-u [374]. Takođe, pojedine prospektivne studije koje su pratile nivo serumskog hemerina pokazale su njegovu prediktivnu vrednost u nastanku IR, razvoju DM tip 2 i kardiovaskularnih bolesti [375, 376]. Pored navedenog studije koje su ispitivale ulogu antiinflammatoryh adipokina dokazale su obrnutu korelaciju između SFRP-5 i IR [377, 378]. Iako postoje mnogi dokazi za uticaj hemerina na homeostazu glikoze precizni patofiziološki mehanizmi i njihov uticaj još uvek nije dovoljno jasan. Tako na primer kulture 3TL-1 adipocita koje proizvode hemerin, mogu da inhibišu i / ili stimulišu preuzimanje glikoze [379, 380]. Štaviše, u gojaznosti hemerin smanjuje hepatsko preuzimanje glikoze, ali se isti proces ne događa u masnom tkivu, odnosno u mišićima, sugerišući da je efekat hemerina izazvan preventivno modulacijom ekspresije insulin senzitivnog transportera glikoze (GLUT 2) i / ili neadekvatnom aktivnošću [381]. Povećana sekrecija hemerina može tokom evolucije bolesti da dovede do smanjenja sekrecije insulina i nastanka DM tip 2. Precizni mehanizam nastanka ovog poremećaja nije dovoljno jasan, ali eksperimentalni modeli sugerišu da hemerin odnosno CMKLR1 signalni put pozitivno koreliše sa ekspresijom glavnog transkripcionog faktora beta ćelija pankreasa (MafA), koji potom pozitivno reguliše ekspresiju GLUT 2 receptora. Kako je GLUT 2 glavni senzor nivoa glikoze u krvi, povećanje koncentracije

hemerina može da dovede do redukcije MafA-a i posledičnog smanjenja ekspresije GLUT 2 receptora, što za posledicu ima redukciju oslobađanja glikoze stimulisane insulinom [125].

Abnormalnosti metabolizma lipida su veoma često prisutne u gojznosti što je potvrđeno u mnogobrojnim studijama [382-385]. Povišene vrednosti TGL, ukupnog holesterola i LDL- holesterola, smanjene vrednosti HDL- holesterola i Apo A-I su često prisutni u uvećanoj masnoj masi tela, pri čemu su poremećaji izraženiji sa sa povišenjem ITM [386]. Takođe u obzir treba uzeti i činjenicu lokalizacije masnog tkiva, jer visceralno abdominalno masno tkivo pozitivno koreliše sa povišenim vrednostima TGL i sniženim vrednostima HDL- holesterola, kao i sa povišenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih oboljenja [387-390]. Poznato je da su adipociti odgovorni za skladištenje TGL. Posledično energetski disbalans u gojznosti može da dovede do hipertofije i hiperplazije adipocita i do povećanja koncentracije proinflammatoryh adipokina i masnih kiselina, koji su zajedno uključeni u patogenezu dislipidemije [391]. Imajući u vidu gore navedeno, ova studija je pokazala da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u vrednostima svih ispitivanih parametara metabolizma lipida i lipoproteina, osim u vrednostima Lp-a, gde nije uočena statistički značajna razlika (Tabela 14). Patofiziološki mehanizmi uključeni u nastanak poremećaja metabolizma lipida i lipoproteina su veoma kompleksni i uključuju mnoge organe i organske sisteme. Tu spadaju povećan priliv SMK u jetru iz visceralnog masnog tkiva, IR i stanje hronične inflamacije izazvane makrofagnom infiltracijom masnog tkiva, pri čemu pojačan priliv SMK u jetru ima najznačajniji uticaj. Kod gojznih pacijenata dokazano je takođe da IR inhibiše lipolizu TGL i na taj način dovodi do pojačanog priliva SMK u jetru. Brojna istraživanja su pokazala da je *de novo* sinteza masnih kiselina povećana kod gojznih pacijenata i da je posredovana IR. Insulin stimuliše transkripcioni faktor vezivanja za elemente regulisan sterolom (SREBP-1c) koji povećava ekspresiju enzima zaduženih za sintezu masnih kiselina [382, 392-394]. Ovim mehanizmima svakako treba

pridodati i činjenicu povećane sekrecije lipoproteina bogatih TGL i povećan kalorijski unos u hiperalimentacionom tipu gojaznosti. Poremaćaj lipidskog i lipoproteinskog statusa ima veliki uticaj i na KVS i kardiometabolički rizik kod gojaznih pacijenata. Insulinska rezistencija i abdominalna gojaznost dovode do kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa porodičnom hiperholesterolemijom [395]. Naše istraživanje je pokazalo da se vrednosti TGL, LDL- holesterola, indeksa ateroskleroze (IA), Apo-A i Apo-B statistički značajno razlikuju između svih podgrupa. Vrednosti ukupnog holesterola statistički su se značajno razlikovale između podgrupa I i II. Vrednosti HDL- holesterola su se razlikovale između podgrupa I i III, odnosno između podgrupa II i III, dok su se vrednosti odnosa Apo-A/Apo-B razlikovale između podgrupa I i II, odnosno II i III (Tabela 15). Ovakva heterogenost dobijenih rezultata u istraživanju može da govori u prilog složenih patofizioloških mehanizama koji su uključeni u razvoj i nastanak KVB, kao i stratifikaciju kardiometaboličkog rizika. Prospektivna Framingam studija, u uzorku od 2529 pacijenata, u periodu praćenja od četiri godine, dokazala je pozitivnu korelaciju veličine abdominalnih visceralnih masnih depoa sa različitim kardiometaboličkim faktorima rizika, što je dokazano i u ovom istraživanju [396]. Despres je svom istraživanju dokazao da postoji pozitivna korelacija stratifikacije kardiometaboličkog rizika sa parametrima narušenog lipoproteinskog statusa, koji su u osnovi istog, pri čemu su se vrednosti TGL, Apo-B, LDL- holesterola i IR pokazali kao najznačajniji faktori [397]. Drugo istraživanje Filipa i sar. dokazalo je da visceralna abdominalna masna masa tela pozitivno koreliše sa pojedinim komponentama MS povećavajući na taj način ukupan kardiometabolički rizik [398].

Dalje, u istraživanju smo dokazali da postoji statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti hemerina i TGL, IA i odnosa Apo B/Apo A1, odnosno utvrđena je statistički značajna negativna korelacija između vrednosti hemerina i HDL- holesterola (Tabela 41). Ovi rezultati su u skladu sa rezultatim drugih autora opisanih u literaturi [122,

399]. Uticaj povišenih vrednosti hemerina na poremećaj lipidskog statusa ostvaruje se direktnim i indirektnim patofiziološkim mehanizmima. Indirektan efekat hemerin ostvaruje kroz povećanje visceralnog masnog tkiva koje dovodi do pozitivne korelacije sa proaterogenim parametrima lipidskog statusa, što je verifikovano u mnogobrojnim studijama do sada [96, 122, 129, 400]. Pored ovoga, Hah i sar. su dokazali pozitivnu korelaciju između hemerina i parametara lipidskog statusa u grupi pacijenata sa koronaranom arterijskom bolešću [401]. Ovo se može objasniti efikasnom ulogom hemerina u regulaciji i upravljanju parametrima lipidskog statusa, na primarnom nivou, kao osnovom budućih negativnih ishoda povezanih sa gojaznošću. Sekretija i funkcija hemerina blisko su povezane sa receptorskom funkcijom tokom adipogeneze, a sam mehanizam je sličan mehanizmu leptinske rezistencije. Tokom diferencijacije adipocita dolazi do povećanja transkripcije gena za hemerin, dok se istovremeno smanjuje ekspresija CMKLR1 receptora [380]. Visoke koncentracije hemerina mogu biti praćene istovremenom desenzibilizacijom hemerinskih receptora, što dovodi do opstrukcije u prenosu signala tokom diferencijacije adipocita. Međutim nakon završene adipogeneze hemerin ne ispoljava signifikantan uticaj na metabolizam lipida [402].

Studija je obuhvatila i uticaj inflamacije, odnosno inflamatornog odgovora u gojaznosti. Gojaznost kao hronično oboljenje, karakteriše se inflamacijom niskog stepena, a dobijeni rezultati ukazuju da postoji statistički značajna razlika između pojedinih parametara inflamacije u ispitivanoj grupi gojaznih u odnosu na grupu normalno uhranjenih ispitanika (Tabela 18). Takođe utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika u ispitivanim parametrima inflamacije između podgrupa u odnosu na postojanje kardiometaboličkog rizika. Ova razlika u ispitivanim parametrima između grupe gojaznih i grupe normalno uhranjenih govori o složenosti patofizioloških mehanizama na prvom mestu jer je adipocit glavno mesto sekrecije proinflamatornih adipokina, koje u gojaznosti može da dovede do nastanka inflamacije niskog stepena.

Jedna od značajnih karakteristika disfunkcionalnog masnog tkiva u gojznosti je smanjena sekrecija antiinflamatornih protektivnih faktora kao što su adiponektin, NO, SFRP-5 i dr., dok sa druge strane dolazi do povećane aktivacije tzv. „stres puteva“ koji u krajnjem dovode do otpuštanja velikog broja patoloških, proinflamatornih adipokina (rezistin, visfatin, hemerin, leptin, MCP-1, TNF- α , IL-1, IL-6, PAI-1, angiopoetinu sličan protein 2 (ANGPTL2) i dr.). Ovako nastao disbalans dovodi do inflamacije niskog stepena, koja se može javiti i kod zdravih negojaznih osoba [403]. Interakcija adipocita i imunih ćelija u gojznosti je dvosmerna i zavisi od neurohumoralnih puteva i lokalno sekretovanih humoralnih faktora [404]. U patološkim stanjima adipociti produkuju proinflamatorne citokine, proteine ekstraćelijskog matriksa. Na ovaj način dolazi do infiltracije masnog tkiva imunskim ćelijama i stvara se optimalna sredina za inflamaciju [405]. U isto vreme aktivisane imunske ćelije sekretuju citokine, koji direktno utiču na funkciju adipocita, njihovu diferencijaciju i sekreciju. Centralno mesto za nastanak inflamacije niskog stepena je adipocit u kome dolazi do otpuštanja različitih proinflamatornih adipokina, hemokina i citokina [406]. Mnogi od adipokina, uključujući MCP-1, interlukine (IL)- IL-1, IL-6, IL-8, mogu dovesti do nastanka IR [407]. Štaviše, makrofagna komponenta masnog tkiva je u pozitivnoj korelaciji sa veličinom adipocita, sa TM i sa ekspresijom proinflamatornih adipokina. Sa povećanjem broja makrofaga u disfunkcionalnom masnom tkivu dolazi do fenotipskog prelaza antiinflamatornih M-2 makrofaga u proinflamatorne M-1 makrofage. Povećanje broja M-1 makrofaga u masnom tkivu rezultuje sekrecijom različitih proinflamatornih adipokina i hemokina koji mogu da dovedu do IR i inflamacije u masnom tkivu [408]. Sa druge strane M-2 makrofagi učestvuju u remodelovanju masnog tkiva, na taj način što uklanjaju apoptotične adipocite i što vrše diferencijaciju preadipocita [409]. Povećana količina masnog tkiva dovodi do disregulacije u sekreciji adipokina i do povećanog otpuštanja SMK. Slobodne masne kiseline i proinflamatorni adipokini vezuju se za ćelije

jetre, za ćelije skeletnih mišića i modifikuju inflamatorni odgovor, kao i metabolizam lipida i ugljenih hidrata, doprinoseći nastanku MS. Fricker i sar. su u skorašnjem istraživanju pokazali, na uzorku od 2482 pacijenata, da je prisutna steatoza jetre u gojaznih pacijenata u korelaciji sa serumskim koncentracijama markera sistemske inflamacije [410]. Produkcija antiinflamatornih adipokina i insulin senzitivnih adipokina sa antiinflamatornim odgovorom je snižena. Stanje inflamacije niskog stepena nije samo karakteristika disfunkcionalnog masnog tkiva, već i metaboličke i vaskularne disfunkcije [411]. Kliničke i epidemiološke studije dokazale su vezu između hemerina i inflamatornih markera poput hsCRP, fibrinogena, TNF- α ili IL-6 [125, 379, 399]. Ovo istraživanje takođe je pokazalo pozitivnu korelaciju između hemerina i hs CRP-a i fibrinogena (Tabela 42). Ekspresija CMKLR1 receptora je prisutna i nekoliko tipova imunih ćelija, kao što su makrofagi, dendritične ćelije i NK ćelije [115]. Kako u gojaznosti dolazi do povećanja masnog tkiva, ove populacije leukocita se povećavaju i mogu uticati na produkciju inflamatornih medijatora i hemerina. Međutim, neke *in-vitro* studije pokazale su da hemerin ima i antiinflamatorni uticaj, što se može objasniti samo merenjima različitih bioaktivnih izoformi hemerina koje imaju različite uloge u inflamatornom odgovoru [115, 136, 412].

Gojaznost dovodi do disproporcionalnog uvećanja masne mase tela u ukupnoj TM. Danas se zna da masno tkivo nije homogeni organ, nego da se razlikuje u svojoj metaboličkoj aktivnosti. Kako za nakupljanje masnog tkiva u subkutanoj regiji nije potrebno stalno snabdevanje krvlju, organi koje okružuje masno tkivo su metabolički aktivni, zahtevaju energiju i imaju brojne efekte na KVS, koji mogu biti direktni i indirektni [64, 413]. Sa druge strane, sama masna masa tela i mršava masa tela imaju visoke metaboličke zahteve koje dovode do pojačanog srčanog rada i do povećanja mase LK [414]. Bazirano na mnogobrojnim epidemiološkim studijama u fiziološkim uslovima, kao i na matematičkim formulama u velikim populacijama, predložena je normalizacija mase LK na TV stepovanu

na 1,7 i 2,7 ($TV^{1,7}$ i $TV^{2,7}$), obzirom da se na taj način dobija adekvatan i daleko precizniji odnos između trodimenzionalnog prikaza mase LK i jednodimenzionalnog prikaza TV, bazirane na izometrijskom merenju [415].

Naše istraživanje obuhvatilo je ehokardiografski pregled srca, kod koga smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u praktično svim ispitivanim parametrima (osim u LVIDd, EF i RDZLK) između ispitivane i kontrolne grupe (Tabela 29). Takođe u odnosu na podgrupe za postojanje kardimetaboličkog rizika došli smo do zaključka da postoji statistički značajna razlika u parametrima IVSd, PLWd, SHMLK, MLK, MLK/BSA, $MLK/TV^{2,7}$ i $MLK/TV^{1,7}$, dok se vrednost pulsa kao ispitivanog parametra nije statistički razlikovala između grupa (Tabela 30). Razlike u ispitivanim parametrima između ispitivanih grupa, posebno parametri MLK i arterijski pritisak mogu da se objasni time da čak i u odsustvu hipertenzije gojazni pacijenti često imaju suboptimalne vrednosti krvnog pritiska koji predstavlja snažni stimulus za povećanje mase LK [416, 417]. Gojaznost i hipertenzija često koegzistiraju, što je potvrđeno mnogobrojnim epidemiološkim studijama [270, 418, 419]. Gojaznost predstavlja nezavisni faktor za nastanak hipertenzije, dok istovremeno prisustvo gojaznosti i hipertenzije dovodi do značajnijeg povećanja prevalencije hipertrofije LK, bez obzira na nivo ITM [420]. Razlike u ispitivanim parametrima ehoc srca između pojedinih podgrupa, a u odnosu na postojanje kardimetaboločkog rizika je vrlo heterogena. Naime pojedine komponente kardimetaboličkog sindroma mogu zasebno da utiču na poremećaj geometrije LK, dok njihovo udruženo postojanje amplifikuje nastanak poremećaja u samoj LK, kako presrčanih tako i postsrčanih i na taj način može da ubrza nastanak uvećanja MLK i da dovede do hipertrofije LK, pri čemu su ovi rezultati u korelaciji sa većinom u do sada objavljenim studijama [421-425].

U daljem toku studije, nivo proinflammatory hemerina i antiinflammatory SFRP-5 analizirani su u odnosu na parametre ehokardiografskog prikaza srca (Tabela 45). Korelacija niskog stepena dokazana je između hemerina i PLWd, BSA, E/e'av i pulsa, dok je korelacija srednjeg postojala između hemerina i MLK, MLK/BSA, MLK/TV^{1,7}, MLK/TV^{2,7}. Negativna korelacija slabog stepena dokazana je između SFRP-5 i LVIDs, dok u ostalim parametrima nismo imali statistički značajnu povezanost.

Povezanost hemerina i pojedinih parametara dobijenih iz ultrasonografskog pregleda srca ne može se objasniti direktnim primarnim efektima. Međutim, hemerin ispoljava i mnoge druge efekte, jer kao hemokin dovodi do privlačenja zapaljenskih ćelija na mesto oštećenja endotela, kao adipokin utiče na promenu nivoa glikoze i može da dovode do IR, kao faktor rasta utiče na rast ćelija endotela i masnog tkiva, gde upravo preko ovih sekundarnih efekata može imati uticaj i na promene na nivou srca [125, 127, 137]. Poznato je da je primarno mesto sekrecije hemerina adipocit. Takođe, hemerin je uključen u različite procese kao što su regulacija imunog odgovora, inflamacija, IR i angiogeneza [426]. Istraživanja su pokazala i da hemerin pospešuje migraciju makrofaga, pri čemu je poznata činjenica prelaska makrofaga u penaste ćelije, kao inicijalnog događaja u razvoju ateroskleroze. Zato hemerin može biti uključen u različite stadijume aterosklerotskog procesa, regulišući upravo migraciju makrofaga, te indirektno na ovaj način može da učestvuje i u promenama na nivou srca [427]. U prilog ovoj tezi govori i činjenica da hemerin pozitivno koreliše i sa markerima inflamacije, te se inflamacija može smatrati vezom između proinflammatory adipokina i poremećajima na srcu.

U daljem toku studije pristupilo se određivanju povezanosti hemerina i SFRP-5 sa vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, gde smo dokazali da postoji korelacija hemerina i vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (Tabela 46). Hipertenzija

predstavlja sastavni deo MS. Studije su dokazale da pacijenti sa hipertenzijom imaju značajno više nivoe hemerina [139], kao i da visoke vrednosti hemerina mogu da budu nezavistan prediktor hipertenzije [140]. Mogući patofiziološki mehanizam koji povezuje hemerin i hipertenziju leži u činjenici da je uzrok hipertenzije neadekvatna kontraktilnost glatke mišićne ćelije krvnog suda. Naime, hemerin preko CMKLR1 receptora povećava vazokonstrikciju i dovodi do proliferacije glatkih mišićnih ćelija [141, 142]. Veoma je značajno skorašnje istraživanje Ferlanda i saradnika koji su zaključili da hemerin preko G_i proteina aktivira L-tip kalcijumskih kanala i dovodi do doznog priliva kalcijuma u endotel glatke mišićne ćelije, što je u osnovi vazokonstrikcije i hipertenzije izazvane hemerinom [143]. Multicentrična prospektivna EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) studija na velikom uzorku od 27548 ispitanika u svom zaključku dokazala je da su pacijenti koji su tokom praćenja oboleli od miokardnog infarkta, insulta i DM tip 2 imali statistički značajno više vrednosti hemerina u odnosu na ostale ispitanike u prisustvu već poznatih riziko faktora [428], što hemerin može svrstati u prediktivni biomarker sa značajnom ulogom u imuno-inflamatornom putu u nastanku i razvoju KVB.

Tradicionalni pristup koji je ustanovljen pre više od 30 godina govori o tome da je gojaznost često udružena sa ekscentričnom hipertrofijom LK, gde je dominantno opterećenje volumenom (*engl. volume overload*) [260]. Normalizacijom mase LK na telesnu površinu (MLK/BSA) pojedini autori su u svojim istraživanjima došli do zaključka da postoji veoma niska prevalencija hipertrofije LK (7% ekscentrična, 8% koncentrična hipertrofije i čak u 34% ispitanika postoji koncentrični remodeling LK- geometrijski oblik često povezan sa niskim srčanim radom i visokom perifernom otpornošću), dok su drugi autori naglašavali visoku prevalenciju koncentrične geometrije u gojaznih ispitanika [262, 269, 271, 429]. Woodwiss je u svojoj studiji zaključio da koncentrična geometrija LK (hipertrofija LK i remodeling LK, koristeći odnos MLK i $TV^{2.7}$), ima veću prevalenciju nego ekscentrična

hipertrofija LK [263]. Na osnovu rezultata naše studije došli smo do zaključka da u grupi gojaznih čak 76,8 % ispitanih ima poremećaj geometrije miokarda LK, dok je u kontrolnoj grupi taj procenat 19,2 %. Iz navedenog se može zaključiti da je gojaznost značajan doprinoseći faktor nastanka poremećaja miokarda LK. U okviru ispitivanih podgrupa za postojanje kardiometaboličkog rizika ne postoji statistički značajna razlika u prisustvu poremećaja geometrije miokarda LK (Tabela 31).

Postojanje ekscentrične hipertrofije LK u gojaznih pacijenata zamenila je učestalija prevalencija koncentrične hipertrofije LK, što je dokazano ehokardiokarafskim studijama i MR studijama. Patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju postojanje koncentričnog remodelinga srca ukazuju da gojazne osobe mogu da razviju povećani srčani rad u odnosu na normalno uhranjene osobe. Naime iako je povećani srčani rad veći kod postojanja ekscentrične hipertrofije, često je isti povezan i sa povećanjem LK. Distribucija geometrijskih podtipova u gojaznih ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i ekstremno gojaznih ($ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ispitivana u Dalas studiji (*engl. Dallas Heart Study*), dokazala je predominaciju koncentrične hipertrofije LK u odnosu na ekscentričnu hipertrofiju u gojaznih ispitanika sa različitim rizikom za nastanak KVB [430]. Takođe, potrebno je naglasiti i da gojazni pacijenti iako klasifikovani kao normotenzivni i dalje mogu da imaju više vrednosti krvnog pritiska u poređenju sa normalno uhranjenima ispitanicima. Sastav krvi i tok krvi utiču na perifernu otpornost, utiču na krvni pritisak i povezuju se sa koncentričnom geometrijom LK i sa gojaznošću [431 432]. Zato, opterećenje krvnim pritiskom kod gojaznih je više u poređenju sa normalno uhranjenim individua i pored prisustva vrednosti krvnog pritiska unutar referentnog opsega.

Dalji tok studije obuhvatio je određivanje povezanosti poremećaja geometrije miokarda LK sa antropometrijskim parametrima, veličinom subkutanih i visceralnih masnih depoa i sa hemerinom i SFRP-5 (Tabela 47). U okviru podgrupe gojaznih pacijenata kod

kojih postoji poremećaj geometrije miokarda LK, dokazana je statistički značajna pozitivna korelacija srednjeg stepena između MLK i praktično svih antropometrijskih i ultrasonografskih ispitivanih parametara, dok povezanost nije dokazana između hemerina, odnosno SFRP-5 i MLK/RWT. Mnogobrojni patofiziološki mehanizmi uključeni su u povezanost poremećaja na srcu i veličine ukupne TM, masne mase tela i distribucije masne mase tela. Još je Framingamska studija iz 1991. godine, na populaciji od 3992 zdrava ispitanika, dokazala je da ITM koreliše sa istovremeno i sa masom LK i sa debljinom zida LK (MLK, RWT) [433]. Metaanaliza 22 ehokardiografske studije u periodu od 2001. do 2013. godine na uzorku od 5486 ispitanika dokazala je da je hipertrofija LK u gojaznih prisutna od 20 % do 85 %, u zavisnosti od studija, u proseku se javlja u 56 % ispitivane populacije gojaznih, pri čemu se ista javlja 4,2 puta češće u populaciji gojaznih u odnosu na populaciju normalno uhranjenih, dok je koncentrična hipertrofija LK najčešći zastupljeni tip poremećaja geometrije LK [434]. Sa druge strane, nekoliko studija nije uspelo da dokaže korelaciju između antropometrijskih parametara i hipertrofije LK [435, 436]. Takođe, regionalna distribucija masne mase tela (visceralna masna masa i intraabdominalna masna masa), ima veći uticaj na nastanak poremećaja geometrije miokarda LK u odnosu na antropometrijske parametre, što je u skladu i sa našim istraživanjem [437]. Rezultati Mendelian randomizirane studije dokazali su pozitivnu korelaciju između abdominalne gojaznosti, KVB, DM tip 2, hipertrofije LK, dislipidemičnog proaterogenog profila i proinflamatornih markera [438]. Osim količine masnog tkiva, sastav masnog tkiva i sekretorna aktivnost masnog tkiva su u studijama inverzno korelisale sa rizikom za budući nastanak kardiovaskularnih neželjenih događaja [439]. Takođe, studije su pokazale da profil adipokina masnog tkiva igra ulogu u nastanku poremećaja na srcu. U našoj studiji nije dokazana korelacija između hemerina i SFRP-5 i poremećaja geometrije miokarda LK. Međutim meta- analize i prospektivne studija dokazale su pozitivnu korelaciju između

proinflammatory adipokina i kardiovaskularnih poremećaja, odnosno obrnutu korelaciju između antiinflammatory adipokina i kardiovaskularnih događaja [440, 441]. Cuspidi i sar. su dokazali da se rizik za natanak hipertrofije LK povećava tokom trajanja gojaznosti [434], dok su druge studije pokazale da je povećanje mase srca kod gojaznih rezultat kombinacije uvećanja ektopičnog masnog tkiva i hipertrofije LK [442]. Štaviše, podaci iz ehokardiografskih studija u opštoj populaciji i hipertenzivnoj populaciji dokazale su da prevalencija hipertrofije miokarda LK direktno koreliše sa ITM i OS, što je u skladu i sa ovom studijom [443]. Odnos između količine masnog tkiva određenog pomoću ITM i MLK, odnosno poremećaja geometrije LK u gojaznosti je veoma složen, obzirom da MLK i geometrije LK mogu, a i ne moraju da se menjaju istovremeno sa povećanjem masne mase tela. Kod nekomplikovane gojaznosti uvećanje masne mase tela ne dovodi do povećanje MLK i do disfunkcije LK poređenju sa normalno uhranjenim ispitanicima [444], odnosno nije dokazana signifikantna razlika u srčanim parametrima između blage i ekstremne gojaznosti [445]. Stoga, uvećanje masne mase tela u gojaznosti, samo po sebi ne objašnjava u potpunosti vezu između adipoziteta i mase LK, te se u obzir moraju uzeti hemodinamski i nehemodinamski mehanizmi [446]. Hemodinamski poremećaj u gojaznosti manifestuju se pre svega kao opterećenje volumenom sa različitim stepenom opterećenja pritiskom koji je konstantan, čak i u prisustvu normotenzije. Jedno od objašnjenja patofiziološkog mehanizma opterećenja volumenom je povećanje cirkulišućeg volumena, usled povećanog unošenja soli putem hrane, koje može da dovede do zadržavanja vode i u krajem do povećanja debljine zida LK i MLK [447]. Ovome doprinosi i oštećenje sistema RAAS, oksidativni stres, endotelin-1, kao i povećanje tonusa simpatikusa [446]. Nehemodinamske komponente koje utiču na razvoj hipertrofije miokarda LK su inflamacija niskog stepena, povišena vrednost glikemije, IR, narušen adipokinski profil masnog tkiva u korist proinflammatory adipokina, povećana produkcija SMK, lipotoksičnost i dr [446]. Strukturne modifikacije koje leže u

osnovi hipertrofije LK u gojaznih rezultat su povećanja fibroze miokarda [448]. Stoga, u gojaznosti, povećanje mase LK posledica je opšteg povećanja mase tela i neadekvatnog povećanja različitih ćelijskih komponenti koje dovode do promene normalne strukture srca. Hipertrofija LK može da nastane kao rezultat hipertrofije kardiomiocita, ali u gojaznosti hipertrofija kardiomiocita može da bude samo jedan od komponenti koja dovode do povećanja mase miokarda.

U studiji su dalje ispitivane povezanosti između parametara metabolizma glikoze, lipidskog i lipoproteinskog statusa, parametara inflamacije i arterijskog krvnog pritiska sa parametrima geometrije miokarda LK u grupi gojaznih sa kardiometaboličkim sindromom. U podgrupi gojaznih pacijenata kod kojih postoji poremećaj geometrije miokarda LK utvrdili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost između parametara RWT i Insulin našte, HOMA-IR, TGL, HDL, Leukociti, odnosno između parametara MLK i IA, Apo B, .ApoB/ApoA-I, SKP i DKP. Statistički značajna negativna korelacija utvrđena je između parametara RWT i MATSUDA, odnosno MLK i HDL-hol i MLK i Apo A-I. (Tabela 48)

Kao što je poznato, hipertrofija LK je nezavistan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti [449]. Takođe, drugi faktori mogu imati ulogu u povećanju mase LK, kao što su metabolički faktori, genetski faktori i faktori okoline [450, 451]. Skilači i sar. su pokazali da prisustvo gojaznosti, IR, dislipidemičnog aterogenog profila u sadejstvu sa hipertenzijom, dovode do nastanke hipertrofije LK [452], pri čemu i pojedine komponente zasebno mogu dovesti do poremećaja geometrije LK [453, 454]. Insulinska rezistencija, proaterogeni lipidski profil i hipertenzija imaju uticaj na nastanak i razvoj hipertrofije LK, koja je dokazana u studiji Ratta i sar., a u skladu je i sa ovom studijom [453]. Pojedine studije pokazale su da je incidencija hipertrofije LK češća kod pacijanata koji imaju IR, proaterogeni lipidski profil i istovremenu hipertenziju, u odnosu na pacijente koji nisu hipertenzivni [455, 456], pa se može zaključiti da metabolički faktori zajedno sa mehaničkim faktorima imaju

sinergistički efekat na nastanak hipertrofije LK. Podaci eksperimentalne studije ukazuju da postojanje IR igra glavnu ulogu u nastanku hipertrofije LK, obzirom da postojanje IR utiče i na nastanak hipertenzije, na nastanak poremećaja lipoproteinskog statusa i inflamacije [457]. Podaci iz kliničkih i eksperimentalnih studija ukazuju da insulin ima efekat na povećanje mase LK, kao i na nastanak koncentrične i ekscentrične hipertrofije LK. Ovo se objašnjava efektima insulina na stimulaciju rasta kardiomiocita i aktivacije simpatičkog nervnog sistema, koji mogu dovesti do koncentrične hipertrofije LK direktnim efektima [458]. Epidemiološke studije sa druge strane pokazale su da povećanje nivoa insulina naše utiče na nastanak kardiovaskularnih oboljenja, u odsustvu drugih faktora, što se može objasniti činjenicom da insulin ima direktni efekat na strukturu LK [459], dok je skorašnja studija indijskih autora dokazala da HOMA-IR i insulin naše značajno pozitivno korelišu sa relativnom debljnom zida LK i masom LK, što je u skladu i sa našom studijom [460]. Studija Magkosa i sar. je dokazala povezanost dislipidemije i promena u strukturi i funkciji masnog tkiva [461]. Ovi poremećaji imaju efekat na unutarćelijske strukture adipocita, u smislu nastanka stresa u endoplazmatskom retikulumu i disfunkcije mitochondrija adipocita [462], dok povećano lučenje adipokina iz masnog tkiva dodatno doprinosi nastanku dislipidemije i IR. Štaviše, promene u adipocitima u IR kod gojaznih, dovode do povećanog lučenja SMK u cirkulaciju koji potom mogu imati efekat na druge organe, pre svih na srce [464]. Stepent uticaja dislipidemije na remodeling LK govore za i protiv prediktivnih vrednosti serumskih koncentracija lipida na poremećaj strukture LK. Tako, rezultati mnogih observacionih studija ispitivali su mogućnost dislipidemije kao faktora za nastanak remodelinga LK [464-466]. U ovim studijama je dokazano da niske vrednosti HDL- holesterola mogu imati uticaj na nastanak promene strukture LK, kao što je povećanje mase LK ili prisustvo hipertrofije LK. Poremećaji morfologije miokarda LK u studiji Nhama i sar. rezultat su povećane koncentracije triglicerida [467]. Dalje, IA, u nedavnoj studiji, pokazao se kao dobar pokazatelj poremećaja

strukture i funkcije srca, što je u skladu i sa našom studijom [468]. Indeks ateroskleroze se pokazao kao dobar prognostički faktor za nastanak hipertrofije LK u prospektivnoj studiji u periodu praćenja više od 20 godina [469]. Postoje mnogi potencijalni patofiziološki mehanizmi koji se smatraju odgovornim za povećani rizik od nastanka poremećaja geometrije LK, a koji su povezani sa dislipidemijom. HDL- hol se smatra najpotentnijim medijatorom koji prevenira akumulaciju lipida u samom srcu, preko reverznog transporta HDL- holestrola. Takođe HDL- hol ima i antiinflamatorna svojstva, koja su značajna obzirom na postojanje inflamacije u gojaznosti [470]. Uzimajući u obzir sve gore navedeno, HDL- hol dovodi do slabljenja oksidacije LDL- hol i na taj način štiti od nastanka remodelniga srca [471]. Lipotoksični produkti, nastali kao rezultat prekomerne produkcije TGL u srcu kod gojaznih, ulaze u kontinuirani ciklus između hidrolize i esterifikacije, što može rezultovati pogoršanjem srčane strukture i funkcije, dok pojedine komponente proaterogenog lipidskog profila mogu da korelišu sa IR, koja je važan činilac za nastanak hipertrofije LK [472]. Hipertrofija kardiomiocita ne predstavlja najvažniji patoanatomski supstrat u slučajevima normalnog krvnog pritiska. Ukoliko dođe do razvoja hipertenzije, kao česte komponente gojaznosti, drugi patofiziološki mehanizmi imaju uticaj na prevalenciju hipertrofije LK [473], od kojih veličina masne mase tela, insulin, IGF-1 i pol imaju značajnu ulogu. Važna je činjenica i da su pojedine studije dokazale da kod oko trećine gojaznih ispitanika (35 %), ovi faktori nemaju uticaj na nastanak poremećaja miokarda LK [474, 475]. Molekularni mehanizmi koji su uključeni u razvoj hipertrofije kardiomiocita u gojaznosti su veoma složeni. Translacija hipertrofičnih stimulusa unutar kardiomiocita zahteva aktivaciju različitih intraćelijskih signalnih puteva, koji regulišu transkripciju i ekspresiju gena, koji indukuju hipertrofiju LK. Eksperimentalni modeli su dokazali aktivaciju fosfolipaze C, mitogen-aktivnu protein kinazu (MAPK), integrin, kao i m RNA, koji preko nekoliko signalnih puteva dovode do hipertrofičnog signala u kardiomiocitima u odgovoru na mehaničke ili

neurohumoralne stimuluse. Istovremeno može da dođe do smanjenog lučenja azot oksida (NO), antihipetrofičnog medijatora, koji sprečava razvoj hipertrofije kardiomiocita [476]. Stoga se može smatrati da je za razvoj hipertrofije LK neophodno da postoji neravnoteža između pro- i antihipetrofičnih signalnih puteva [477]. Iz gore navedenih rezultata i literaturnih podataka može se zaključiti da su novi mehanizmi koji postoje u gojaznosti jasno odvojeni od tradicionalnih mehanizama koji su se isključivo oslanjali na hemodinamski model. Tako može se zaključiti da pored promena u količini krvi i srčanog rada, povećane koncentracije proinflamatornih adipokina koje su prisutne u gojaznosti mogu dovesti do hipertrofije LK, imaju ulogu u remodelingu LK i mogu dovesti do koncentričnog remodelinga LK nezavisno od povećanja volumena LK. Sve ovo ukazuje na prisutno integrisanje hemodinamskih i metaboličkih promena koje se dešavaju u gojaznosti.

Na kraju, studija je obuhvatila binarnu logističku i multinominalnu logističku regresionu analizu povezanosti pojedinih ispitivanih parametara sa poremećajem geometrije miokarda LK. U našoj studiji dokazali smo da godine života, muški pol i postojanje arterijske hipertenzije, odnosno postojanje gojaznosti, zatim visok nivo indeksa ateroskleroze, odnos apolipoproteina B i A i povišen fibrinogen imaju značajniji doprinos za nastanak poremećaja geometrije miokarda leve komore (Tabele 49 i 50). Slični rezultati dobijeni su u drugim naučnim radovima, [478-480], što govori o sveobuhvatnoj analizi koja je potrebna kako bi se na vreme prepoznao i pravovremeno dijagnostikovao poremećaj geometrije LK koji može postati sastavni deo slagalice prisutan u gojaznosti.

6. ZAKLJUČCI

1. Veličina i distribucija masnotkivnih depoa procenjena prema antropometrijskim parametrima i ultrazvučnim merenjima abdominalnog masnog tkiva su statistički značajno većih vrednosti u ispitivanoj grupi gojaznih u komparaciji sa kontrolnom grupom normalno uhranjenih ispitanika.

2. U gojaznih ispitanika, obim vrata, odnos obima struka i kuka i indeks telesne mase su jedini antropometrijski parametri koji imaju statistički značajan trend porasta sa porastom stepena kardiometaboličkog sindroma.

3. Veličina ukupnih abdominalnih masnih depoa ima statistički značajan trend uvećanja sa porastom stepena kardiometaboličkog sindroma kod gojaznih ispitanika. Veličina visceralnih masnih depoa se statistički značajno ne razlikuje između podgrupa gojaznih ispitanika različitog stepena kardiometaboličkog sindroma. Veličina visceralnih masnih depoa ima pozitivnu statistički značajnu korelaciju sa obimom struka i obimom vrata.

4. Fenotipske karakteristike endokrine funkcije masnog tkiva – cirkulišuće koncentracije hemerina i rezistina u gojaznih ispitanika su statistički značajno više u odnosu na koncentracije adipokina u normalno uhranjenih ispitanika. Vrednosti serumskih koncentracija proinflamatornih adipokina su u pozitivnoj korelaciji sa antropometrijskim parametrima, ultrasonografski izmerenih subkutanim masnim depoima, insulinskom rezistencijom,

proaterogenim lipidskim statusom, krvnim pritiskom, parametrima inflamacije i masom leve komore.

5. Cirkulišuće koncentracije SFRP-5 se nisu statistički značajno razlikovale između ispitivane i kontrolne grupe, kao ni između podgrupa gojaznih ispitanika.

6. Gojaznost i kardiometabolički sindrom su značajan doprinosni faktor u nastanku poremećaja geometrije miokarda leve komore; 76,8% gojaznih bolesnika sa kardiometaboličkim sindromom ima promenu u geometriji miokarda leve komore.

7. Stepen kardiometaboličkog sindroma prisutan u gojaznih ispitanika nema signifikantni značaj na zastupljenost promene geometrije miokarda leve komore.

8. Koncentrično remodelovanje miokarda leve komore najčešći je oblik geometrije miokarda leve komore kod gojaznih bolesnika sa kardiometaboličkim sindromom. Ekscentrična hipertrofija miokarda leve komore nije dijagnostikovana u ispitivanoj i kontrolnoj grupi.

9. Gojazni ispitanici koji su stariji od 40 godina, imaju trostruko povećan rizik za nastanak poremećaja miokarda leve komore, nezavisno od pola i prisustva arterijske hipertenzije.

10. Metaboličke i proinflamatorne karakteristike gojaznih ispitanika – proaterogeni lipidni parametri, insulinska rezistencija i proinflamatorni parametri su značajno povezani sa

postojanjem promene u geometriji miokarda leve komore (koncentrično remodelovanje i koncentrična hipertrofija leve komore).

11. Ne postoje signifikantne razlike u parametrima sistolne funkcije miokarda leve komore između gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika.

12. Parametri dijastolne funkcije miokarda leve komore su signifikantno viši u grupi gojaznih u komparaciji sa normalno uhranjenim ispitanicima.

13. Step en kardiometaboličkog sindroma nema signifikantan uticaj na vrednosti parametara dijastolne funkcije miokarda leve komore.

7. LITERATURA

1. 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.
2. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012; 10(1):22.
3. 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. *The Lancet.* 2014; 30(9945):766-81.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond.).* 2008; 32(9):1431-7.
5. Grujić V, Draganić N, Radić I, Harhai S, Šušnjević S. Overweight and obesity among adults in Serbia: Results from the National Health Survey. *Eat Weight Disord.* 2010; 15:34-42.
6. Djordjic V, Radisavljevic S, Milanovic I, Bozic P, Grbic M, Jorga J, Ostojic SM. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative in Serbia: a prevalence of overweight and obesity among 6–9-year-old school children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29:1025-30.

-
7. Ostojic SM, Stojanovic MD, Stojanovic M, Njaradi N. Correlation between fitness and fatness in 6- 14 year-old Serbian school children. *J Health Popul Nutr.* 2011; 29:53-60.
 8. Von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjonnenland A et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PloS One.* 2011; 6(11): e27455.
 9. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8:200-6.
 10. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis.* 1972; 25(6):329-43.
 11. Nuttall FQ. Body Mass Index, Obesity, BMI and Health: A Critical Review. *Nutrition.* 2015; 50(3):117-28.
 12. Stokić E. Gojaznost je bolest koja se leči. Medicinski fakultet Novi Sad. 2004; 11-70
 13. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell MJ, Korinek J et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6): 959-66.
 14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome- a new worldwide definition. *The Lancet.* 2005; 366:1059-1062.

-
15. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of Obesity on Metabolism in Men and Women. Importance of Regional Adipose Tissue Distribution. *J Clin Invest.* 1983; 72(3):54:254-60.
 16. Kushner RF. Bioelectrical Impedance Analysis: A Review of Principles and Applications. *JACN.* 1992; 11:199-209.
 17. Herber D, Ingles S, Adhley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *JACN.* 1996; 64:472-7.
 18. Kyle UG, Bosaeus I, Delorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomes JM et al. Bioelectrical impedance analysis- part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23: 1226-43.
 19. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Gojaznost. Nacionalni vodič za lekare opšte prakse. 1. izd. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. CIBID; 2004.
 20. Hiroka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matura B et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurement by ultrasonography and computed tomography. *Inten Med.* 2005; 44(8): 794-9.
 21. Maislin G, Ahmed MM, Gooneratne N, Thorne-Fitzgerald M, Kim C, Teff K et al. Single slice vs. volumetric MR assessment of visceral adipose tissue: reliability and validity among overweight and obese. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(10):2124-32.
 22. Ackland TR, Lohman TG, Borge J. Current status of body composition assessment in sport: review and position statement on behalf of the Ad Hoc research working

group on body composition health and performance, under the auspices of the I.O.C. medical commission. *Sports Medicine*. 2012; 42(3):227–49.

23. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Boone JM. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.

24. Bazzocchi A, Filonzi G, Pontietal F. Accuracy, reproducibility and repeatability of ultrasonography in the assessment of abdominal adiposity. *Academic Radiology*. 2011; 18(9):1133-43.

25. Toomey C, McCreesh K, Leahy S, Jakeman P. Technical considerations for accurate measurement of subcutaneous adipose tissue thickness using B-mode ultrasound. *Ultrasound*. 2011; 19(2):91-6.

26. Klaus S. Adipose Tissue as a Regulator of Energy Balance. *Curr Drug Targets*. 2004; 5(3):241-50.

27. Otto TC, Lane MD. Adipose development: from stem cell to adipocyte. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2005; 40(4):229-42.

28. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Neimi T et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Eng J Med*. 2009; 360(15):1518-25.

29. Semple RK, Crowley VC, Sewter CP, Laudes M, Christodoulides C, Considine RV et al. Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1 alpha is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:176-79.

30. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia*. 2007; 50(6):1127-39.

-
31. Srdić B, Stokić E, Pozović A Babović S. Abominal adipose tissue-significance and methods of detection. *Med Pregl.* 2005; (5-6):258-64.
 32. Bays H, Lawrence B, Rosendon R. Adiposopatyyhy: how diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006; 4(6):871-95.
 33. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56(4):1010-3.
 34. Wajchenberg BL. Visceral and cutanus adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21(6):697-738.
 35. Kawai M, Rosen C. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6(11):629-36.
 36. Julien P, Despers J, Angel A. Scaning electron microscopy of very small fat cells and mature fat cells in human obesity. *J Lipid Research.* 1989; 30(2):293-9.
 37. McLaughin T, Sherman A, Tsao P, Gonzales O, Yee G, Lamendola C et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resitant vs insulin-sensitive obese individuals implicates imapiired adipogenesis. *Diabetologia.* 2007; 50:1707-15.
 38. Cawthorn WP, Scheller EL, Mac Douglad OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocytes commitment: going back to the future. *J Lipid Res.* 2012; 53(2):227-46.
 39. Rosen ED, MacDougald O. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Moll Cell Biol.* 2006; 7(12):885-96.

-
40. Ràfols ME. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61:100-112.
41. Linhart HG, Ishimura-Oka K, DeMayo F, Kibe T, Repka D, Poindexter B et al. C/EBP alpha is required for differentiation of white, but not brown, adipose tissue *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(22):12532-7.
42. Gummersbach C, Hemmrich K, Kroncke KD, Suschek CV, Fehsel K, Pallua N. New aspects of adipogenesis: Radicals and oxidative stress. *Differentiation.* 2009; 77(2):115-20.
43. Spalding KL, Arener E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008; 453(7196):783-7.
44. Heinonn S, Saarinen L, Naukkarinen J, Rodriguez A, Fruchbeck G, Hakkarinen A et al. Adypocyte morphology and implications for metabolic derangments in acquired obesity. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(11)1423-31.
45. Osborn O, Olefsky JM. The cellular signaling networks linking immune system and metabolism in disease. *Nat Med.* 2012; 18(3):363-74.
46. Curat CA, Miranville A, Sengene C, Diehl M, Tonus C, Busse R et al. From blood monocytes to adipose tissue- resident macrophages: introduction of diapedes by human mature adipocytes. *Diabetes.* 2004; 53(5):1285-92.
47. Ishii-Yonemoto T, Masuzaki H, Yassue S, Okada S, Kozuka C, Tanaka T et al. Glucocorticoid reamplification within cells intensifies NF- kappa B and MAPK signaling, adn reinforces inflammation in activated preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 298(5):E930-40.

-
48. Sun K, Kusminski C, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011; 121(6):2094-101.
49. Strisel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennet G, Greenberg AS, Obin MS. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet- induced obesity in C57BL mice. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(10):1918-25.
50. Mc Gillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM et al. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage and differentiation in human adipocytes via activation JAK/STAT pathway. *J Biol Chem.* 2009; 284(46):31936-44.
51. Gustavson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem.* 2006; 281(14):9507-16.
52. Chung S, Lapoint K, Martinez K, Kenendy A, Sandberg BM, McIntosh MK. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology.* 2006; 147(11):5340-51.
53. Pulain-Godefroy O, Froguel P. Preadipocyte response and impairment of differentiation in an inflammatory environment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3):662-7.
54. Hirata M, Suzuki M, Ishii R, Satow R, Uchida T, Kitazumi T et al. Genetic defect in phospholipase $\delta 1$ protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. *Diabetes.* 2011; 60(7):1926-37.

-
55. Zittermann S I, Issekutz AC. Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2) potentiates leukocyte recruitment to inflammation by enhancing endothelial adhesion molecule expression. *Am J Pathol.* 2006; 168(3): 835–46.
56. O’Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O’Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4):E680-4.
57. Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins, P, Chan G, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(6):1772-80.
58. Hotamisligil GS, Shargil NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259(5091):87-91.
59. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21(6):345-52.
60. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.
61. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(12):1796-808.
62. Cencello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes.* 2006; 55(6):1554-61.

-
63. Sun K, Scherer PE. Adipose Tissue Dysfunction: A Multistep Process. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010:67-75.
64. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004; 92(3):347-55.
65. Kai S, Gao Z, Kolonin MG. Transient inflammatory signals promotes beige adipogenesis. *Sci Signal.* 2018; 24(11):eaat3192.
66. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007; 56(4):901-11.
67. Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(10):1187-95.
68. Brahim-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. Hypoxia and cancer. *J Mol Med (Berl).* 2007; 85(12):1301-7.
69. Fujisaka S, Usui I, Bukhari A, Ikutani M, Oya T, Kanatani Y, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2009; 58(11):2574-82.
70. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):175-84.
71. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012; 32:261-86.

-
72. Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, Bae EJ, Olefsky JM. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes*. 2012; 61(2):346-54.
73. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2):85-97.
74. Ahmadian M, Wang Y, Sul HS. Lipolysis in adipocytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42(5):555-9.
75. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(3):209-14.
76. Nguyen MTA, Favellyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2007; 282(48):35279-92.
77. Kishore P, Li W, Tonelli J, Lee DE, Koppaka S, Zhang K, et al. Adipocyte-derived factors potentiate nutrient-induced production of plasminogen activator inhibitor-1 by macrophages. *Sci Transl Med*. 2010; 2(20):20-5.
78. Kosteli A, Sogari E, Haemmerle G, Martin JF, Lei J, Zechner R, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest*. 2010; 120(10):3466-79.
79. Prieur X, Mok CYL, Velagapudi VR, Núñez V, Fuentes L, Montaner D, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes*. 2011; 60(3):797-809.

-
80. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009; 15(8):930-9.
81. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009; 15(8): 921-9.
82. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008; 112(5):1557-69.
83. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009; 15(8):914-20.
84. Farrel GC, Lartet CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43(2):S99-112.
85. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab.* 2008; 2(7):95-6.
86. Donnelly KL, Smith CI, Schwazenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005; 115(5):1343-51.
87. Lanthier N, Molendi-Coste O, Horsmans Y, Van Rooijen N, Cani PD, Leclercq IA. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298(1):G107-16.
88. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(1):23-35.

-
89. Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Eagle RA, Vats D, Morel CR Goforth MH et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2008; 7(6):496-507.
90. Neyrinck AM, Cani PD, Dewulf EM, De Backer F, Bindels LB, Delzenne NM. Critical role of Kupffer cells in the management of diet-induced diabetes and obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 385(3):351-6.
91. Yao L, Herlea-Pana O, Heuser-Baker J, Chen Y, Barlic D, D'Amico J. Roles of the chemokine system in development of obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *J Immunol Res.* 2014; 214:181450.
92. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(6):E827-47.
93. McArdle M, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity induced inflammation and insulin resistance: insights into emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; 10(4):52-4.
94. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987; 237(4813):405-8.
95. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505):425-32.
96. Bozaoglu K, Bolton K., McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome, *Endocrinology.* 2007; 148(10):4687-94.

-
97. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol Chem.* 2007; 282(38):28175-88.
98. Wittamer V, Gregoire F, Robberecht P, Vassart G, Communi D, Parmentier M. The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency. *J Biol Chem.* 2004; 279(11):9956-62.
99. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem.* 2005; 280(41):34661-6.
100. Zhao L, Yamaguchi Y, Sharif S, Du XY, Song JJ, Lee DM, et al. Chemerin158k protein is the dominant chemerin isoform in synovial and cerebrospinal fluids but not in plasma. *J Biol Chem.* 2011; 286(45):39520-7.
101. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol.* 2005; 175(1):487-93.
102. Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life.* 2014; 66(1):19-26.
103. Chang SS, Eisenberg D, Zhao L, Adams C, Leib R, Morser J, Leung L. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2016; 24(7):1522-9.
104. Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018; 238(2):R79-R94.

-
105. Nagpal S, Patel S, Jacobe H, Di Sepio D, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol.* 1997; 109(1):91-5.
106. Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, et al. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(1):64-9.
107. Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F et al. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood.* 2007; 109(9):3625-32.
108. Kaur J, Adya R, Tan KB, Chen J, Randeva HS. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391(4):1762-8.
109. Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med.* 2005; 201(5):713-22.
110. Banas M, Zabieglo K, Kasetty G, Kapinska-Mrowiecka M, Borowczyk J, Drukala J et al. Chemerin is an antimicrobial agent in human epidermis. *PLoS One.* 2013; 8(3):e58709.
111. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. *J Immunol.* 2010; 185(6):3728-39.
112. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014; 510(7503):92-101.

-
113. Reverchon M, Cornuau M, Rame C, Guerif F, Royere D, Dupont J. Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Hum Reprod.* 2012; 27(6):1790-1800.
114. Banas M, Zegar A, Kwitniewski M, Zabieglo K, Marczyńska J, Kapinska-Mrowiecka M et al. The expression and regulation of chemerin in the epidermis. *PLoS One.* 2015; 10(2):e0117830.
115. Rourke J, Dranse H, Sinal C. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev.* 2013; 14(3):245- 62.
116. De Henau O, Degroot GN, Imbault V, De Poorter C, Mcheik S, Gales C et al. Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0164179.
117. Migeotte I, Franssen JD, Goriely S, Willems F, Parmentier M. Distribution and regulation of expression of the putative human chemokine receptor HCR in leukocyte populations. *Eur J Immunol.* 2002; 32(2):494-501.
118. Fan P, Kyaw H, Su K, Zeng Z, Augustus M, Carter KC et al. Cloning and characterization of a novel human chemokine receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 243(1):264-8.
119. Biber K, Zuurman MW, Homan H, Boddeke HW. Expression of L-CCR in HEK 293 cells reveals functional responses to CCL2, CCL5, CCL7, and CCL8. *J Leukoc Biol.* 2003; 74(2):243-51.
120. Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *Journal of Immunology.* 2005; 174(1):244-51.

-
121. Gonzalvo-Feo S, Del PA, Pruenster M, Salvi V, Wang L, Sironi M et al. Endothelial cell-derived chemerin promotes dendritic cell transmigration. *J Immunol.* 2014; 192(5):2366-73.
122. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican- American population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8):3085- 8.
123. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrihs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009; 58(12): 2731-40.
124. Chakaroun R, Raschpichler M, Kloting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism.* 2012; 61(5):706-14.
125. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, et al. Chemerin regulates beta-cell function in mice. *Sci Rep.* 2011; 1:123.
126. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, de Boer FK, Kesmir C et al. Systemic inflammation in childhood obesity: Circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes. *Diabetologia.* 2012; 55(10):2800-10.
127. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):E556-64.
128. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2892-6.

-
129. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72(3):342-8.
130. Lorincz H, Katko M, Harangi M, Somodi S, Gaal K, Fulop P et al. Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 81(3):370-7.
131. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population - a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub*. 2008; 152(2):217-21.
132. Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B et al. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(6):1320-8.
133. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, Apostolakis E, Papadaki HH. Chemerin and CMKLR1 expression in human arteries and periadventitial fat: A possible role for local chemerin in atherosclerosis? *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14:56.
134. Neves KB, Lobato NS, Lopes RA, Filgueira FP, Zanotto CZ, Oliveira AM et al. Chemerin reduces vascular nitric oxide/cgmp signalling in rat aorta: A link to vascular dysfunction in obesity? *Clin Sci (Lond)*. 2014; 127(2):111-22.
135. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*. 2003; 198(7):977-85.
136. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 423(1):152-7.

-
137. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2476-85.
138. Jianf Y, Liu P, Meng J, Feng J. Gax suppresses chemerin/CMKLR1-induced preadipocyte biofunctions through the inhibition of Akt/mTOR and ERK signaling pathways. *J Cell Physiol.* 2018; 233(1):572-86.
139. Yang G, Dong J, Liu Y, Zong H, Liu H, Boden G et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. *J Investig Med.* 2010; 58(7):883-6.
140. Gu P, Jiang W, Lu B, Shi Z. Chemerin is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome phenotypes in hypertension patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014; 36(5):326-32.
141. Kunimoto H, Kazama K, Takai M, Oda M, Okada M, Yamawaki H. Chemerin promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle and increase mouse blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309(5):H1017-28.
142. Kennedy AJ, Yang P, Read C, Kuc RE, Yang L, Taylor EJ et al. Chemerin elicits potent constrictor actions via chemokine-like receptor 1 (CMLKR1), not G-protein-coupled receptor 1 (GPR1), in human and rat vasculature. *J. Am Heart Assoc.* 2016; 14(10):74-88.
143. Ferland DJ, Darios ES, Neubig RR, Sjögren B, Truong N, Torres R et al. Chemerin-induced arterial contraction is G_i- and calcium-dependent. *Vascul Pharmacol.* 2017; 88:30-41.
144. Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Intern Med.* 2011; 50(10):1093-7.

-
145. Samson M, Edinger AL, Stordeur P, Rucker J, Verhasselt V, Sharron M et al. Chemr23, a putative chemoattractant receptor, is expressed in monocyte-derived dendritic cells and macrophages and is a coreceptor for siv and some primary SIV-1 strains. *Eur J Immunol.* 1998; 28(5):1689-700.
146. Wang C, Wu WK, Liu X, To KF, Chen GG, Yu J et al. Increased serum chemerin level promotes cellular invasiveness in gastric cancer: A clinical and experimental study. *Peptides.* 2014; 51:131-8.
147. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M et al. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(2):235-42.
148. Ha YJ, Kang EJ, Song JS, Park YB, Lee SK, Choi ST. Plasma chemerin levels in rheumatoid arthritis are correlated with disease activity rather than obesity. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(2):189-90.
149. Wang N, Wang QJ, Feng YY, Shang W, Cai M. Overexpression of chemerin was associated with tumor angiogenesis and poor clinical outcome in squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(3):997-1004.
150. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004; 20:781–810.
151. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi JK, Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20(1):16-24.
152. Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Erickson RL, Mac Douglad OA. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000; 289(5481):950-3.
153. Dijksterhuis JP, Kilander MBC, et al. Heterotrimeric G protein-dependent WNT-5A signaling to ERK1/2 mediates distinct aspects of microglia proinflammatory transformation. *J Neuroinflammation.* 2012; 9:111.

-
154. Stein N, Winzer M. WNT5A is induced by inflammatory mediators in bone marrow stromal cells and regulates cytokine and chemokine production. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(3):575-85.
155. Nishita M, Inaba D, Enomoto M, Hamasaki M, Minami Y. Receptor tyrosine kinase Ror2 mediates Wnt5a-induced polarized cell migration by activating c-Jun N-terminal kinase via actin-binding protein filamin. *A J Biol Chem.* 2008; 283(41):27973-81.
156. Han MS, Jung DY, Morel C. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science.* 2013; 339(6116):218-22.
157. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science.* 2010; 329(5990):454-7.
158. Bilkovski R, Schulte DM, Oberhauser F, Mauer J, Hampel B, Gutschor C et al. Adipose tissue macrophages inhibit adipogenesis of mesenchymal precursor cells via wnt-5a in humans. *Int J Obes (Lond).* 2011; 35(11):1450-4.
159. Xie Q, Chen L, Shan X, Shan X, Tang J, Zhou F et al. Epigenetic silencing of SFRP1 and SFRP5 by hepatitis B virus X protein enhances hepatoma cell tumorigenicity through Wnt signaling pathway. *Int J Cancer.* 2014; 135(3):635-46.
160. Maekawa T, Kulwattanaporn P, Hosur K, Domon H, Oda M, Terao Y, et al. Differential Expression and Roles of Secreted Frizzled-Related Protein 5 and the Wingless Homolog Wnt5a in Periodontitis. *J Dent Res.* 2017; 96(5):571-7.
161. Liu K, Huang J, Ni J, Song D, Ding M, Wang J, et al. MALAT1 promotes osteosarcoma development by regulation of HMGB1 via miR-142-3p and miR-129-5p. *Cell Cycle.* 2017; 16(6):578-87.

-
162. Schulte DM, Muller N, Neumann K, Oberhauser F, Faust M, Gudelhofer H et al. Pro-inflammatory wnt5a and anti-inflammatory SFRP5 are differentially regulated by nutritional factors in obese human subjects. *PLoS One*. 2012; 7(2):e32437.
163. Lu YC, Wang CP, Hsu CC, Chiu CA, Yu TH, Hung WC et al. Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wingless-type MMTV integration site family member 5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29(7):551-6.
164. Jura M, Jaroslawska J, Chu DT, Kozak LP. Mest and Sfrp5 are biomarkers for healthy adipose tissue. *Biochimie*. 2016; 124:124-33.
165. Visweswaran M, Schiefer L, Arfuso F, Dilley RJ, Newsholme P, Dharmarajan A. Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 4 upregulates adipogenic differentiation in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0118005.
166. Schulte DM, Kragelund D, Muller N, Hagen I, Elke G, Titz A et al. The wingless-related integration site-5a/secreted frizzled-related protein-5 system is dysregulated in human sepsis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 180(1):90-7.
167. Ehrlund A, Mejhert N, Lorente-Cebrian S, Astrom G, Dahlman I, Laurencikiene J, et al. Characterization of the Wnt inhibitors secreted frizzled-related proteins (SFRPs) in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3):E503-8.
168. Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes*. 2013; 62(9):2997-3004.
169. Wang R, Hong J, Liu R, Chen M, Xu M, Gu W et al. SFRP5 acts as a mature adipocyte marker but not as a regulator in adipogenesis. *J Mol Endocrinol*. 2014; 53(3):405-15.

-
170. Zhou Y, Zhou Z, Zhang W, Hu X, Wei H, Peng J et al. SIRT1 inhibits adipogenesis and promotes myogenic differentiation in C3H10T1/2 pluripotent cells by regulating Wnt signaling. *Cell Biosci.* 2015; 12(5):61-5.
171. Prestwich TC, Macdougald OA. Wnt/beta-catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol.* 2007; 19(6):612-7.
172. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008; 4(2):68-75.
173. Hu W, Li L, Yang M, Luo X, Ran W, Liu D et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1):290-8.
174. Liu F, Qu Hua, Yingjie L, Tang Q, Zesong Y, Wang H et al. Relationship between serum Secreted Frizzled- Related protein 4 levels and the first-phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. *Endocr J.* 2015; 62(8):733-40.
175. Hu Z, Deng H, Qu H. Plasma SFRP5 levels are decreased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99(3):391-5.
176. Cheng L, Zhang D, Chen B. Declined plasma sfrp5 concentration in patients with type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Pak J Med Sci.* 2015; 31(3):602-5.
177. Canivell S, Rebuffat S, Ruano EG, Kostov B, Siso-Almirall A, Novials A et al. Circulating SFRP5 levels are elevated in drug-naive recently diagnosed type 2 diabetic patients as compared with prediabetic subjects and controls. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 31(2):212-9.

-
178. Qu H, Liu Q, Hu ZP, Wang X, Deng M, Wei HL et al. Relation of plasma secreted frizzled-related protein 5 to obesity and type 2 diabetes mellitus. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014; 30:678-81.
179. Jin, T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008; 51(10):1771-80.
180. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Hatazaki M, Miyatsuka T, Matsuoka TA et al. Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *J Biol Chem*. 2004; 279(44):45803-9.
181. Abiola M, Favier M, Christodoulou-Vafeiadou E, Pichard AL, Martelly I, Guillet-Deniau I. Activation of Wnt/beta-catenin signaling increases insulin sensitivity through a reciprocal regulation of Wnt10b and SREBP-1c in skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2009; 4(12):e8509.
182. Van Camp JK, Beckers S, Zegers D, Verrijken A, Van Gaal LF, Van Hul W. Common genetic variation in SFRP5 is associated with fat distribution in men. *Endocrine*. 2014; 46(3):477-84.
183. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Perez-Hernandez AI, Gurbindo J, Ramirez B et al. Activation of noncanonical Wnt signaling through WNT5A in visceral adipose tissue of obese subjects is related to inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(8):E1407-17.
184. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4:71-7.
185. Carstensen M, Wiza C, Rohrig K, Fahlbusch P, Roden M, Herder C et al. Effect of Sfrp5 on cytokine release and insulin action in primary human adipocytes and skeletal muscle cells. *PLoS One*. 2014; 9(1):e85906.

-
186. Prats-Puig A, Soriano-Rodriguez P, Carreras-Badosa G, Riera-Perez E, Ros-Miquel, M, Gomila-Borja A et al. Balanced duo of anti-inflammatory SFRP5 and proinflammatory WNT5A in children. *Pediatr Res.* 2014; 75(6):793-7.
187. Almario RU, Karakas SE. Roles of circulating WNT-signaling proteins and WNT-inhibitors in human adiposity, insulin resistance, insulin secretion, and inflammation. *Horm Metab Res.* 2015; 47(2):152-7.
188. Miyoshi T, Doi M, Usui S, Iwamoto M, Kajiya M, Takeda K et al. Low serum level of secreted frizzled-related protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014; 233(2):454-9.
189. Nakamura K, Sano S, Fuster JJ, Kikuchi R, Shimizu I, Ohshima K et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *J Biol Chem.* 2016; 291(6):2566-75.
190. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin Immunol.* 2009; 133(2):157-70.
191. Jamaluddin MS, Weakly SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic consideration for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(3):622-32.
192. Allisa EM, Alzughaybi LS, Marzouki ZM. Association between serum resistin, adiposity measures and inflammatory markers in women without cardiovascular disease. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2019; 218:136-40.
193. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4):1730-6.

-
194. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 300(2):472-6.
195. Quatanani M, Sywergold NR, Graves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119(3):531-9.
196. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J.* 2013; 37(6):404-14.
197. Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta.* 2015; 438:46-54.
198. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:607-615.
199. Luo Z, Zhang Y, Li F, He J, Ding H, Yan L et al. Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells. *Endocrine.* 2009; 36(1):60-9.
200. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CH, Manson JoA, Rifai N et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care.* 2009; 32(2):329-34.
201. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005; 174(9):5789-95.
202. Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(1):76-85.
203. Kawanami K, Maemura D, Takeda N, Herada T, Nojiri T, Imai Y et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into

adipocytokine- endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314(3):415-9.

204. Manduteanu I, Pirvulescu M, Gan AM, Stan D, Simion V, Dragomir E et al. Similar effects of resistin and high glucose on P-selectin and fractalkine expression and monocyte adhesion in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 391(3):1443-8.

205. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156(2):279-84.

206. Singh AK, Tiwari S, Gupta A, Natu SM, Mittal B, Pant AB. Association of resistin with metabolic syndrome in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012; 10(4):286-91.

207. Cabrera de Leon A, Almeida Gonzalez D, Gonzalez Hernandez A Coleo SD, Marrugat J, Alamen Sanchez JJ et al. Relationships between serum resistin and fat intake, serum lipid concentrations and adiposity in the general population. *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21(5):454-62.

208. Abate N, Sallam HS, Rizzo M, Nikolic D, Obradovic M, Bjelogrljic P et al. Resistin: an inflammatory cytokine: role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(31):4961-9.

209. Rashid S, Kastelein JJ. PCSK9 and resistin at the crossroads of the atherogenic dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11(11):1567-77.

210. Melone M, Wilsie L, Palyha O, Strack A, Rashid S. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(19):1697-705.

-
211. Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, Lien CC, Chang CG, 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(8):2181-8.
212. Jamaluddin MS, Yan S, Lu J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84576.
213. Qiu W, Chen N, Zhang Q, Zhuo L, Wang X, Wang D et al. Resistin increases platelet P-selectin levels via p38 MAPK signal pathway. *Diab Vasc Dis Res.* 2014; 11(2):121-4.
214. Ding Q, White SP, Ling C, Zhou W. Resistin and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2011; 21(1):20-7.
215. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L, Mendoca C, Palladino G, Fontana A et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013 8(6):e64729.
216. Khera AV, Qamar A, Murphy SA, Cannon CP, Sabatine MS, Rader DJ. On-statin resistin, leptin, and risk of recurrent coronary events after hospitalization for an acute coronary syndrome (from the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 study) *Am J Cardiol.* 2015; 116(5):694-8.
217. Chemaly ER, Hadri L, Zhang S, Kim M, Kohlbrenner E, Sheng J et al. Long-term in vivo resistin overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 51(2):144-55.
218. Schwartz DR, Briggs ER, Qatanani M, Sawaya H, Sebag IA, Picard MH et al. Human resistin in chemotherapy-induced heart failure in humanized male mice and in women treated for breast cancer. *Endocrinology.* 2013; 154(11):4206-14.

-
219. Wilson PWF, De Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham Experience. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(16):1867-72.
220. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JoAE, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens.* 2007; 20(4):370-7.
221. Miller MT, Lavie CJ, Ehteshami B. Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis of coronary heart disease. *J Cardiometab Syndr.* Summer. 2008; 3(3):162-7.
222. Lavie CJ, Oktay AA, Pandey A. Pericardial fat and CVD: is all fat created equally? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(9):1028-30.
223. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(4):391-400.
224. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kummar SA. Obesity and heart failure. Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res.* 2014; 164(4):345-56.
225. Poirier P, Giles TD, Bry GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2006; 113(6):898-918.
226. Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(2):83-99.

-
227. Lavie CJ, Alpet 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(2):93-102.
228. YancyCW, Jessup M, Bozkurt B, Batler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16):e147-239.
229. Braunwald, E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1):1-20.
230. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. published corrections appear in *Circulation.* 2015; 133(4):e29-322.
231. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res.* 2014; 164(4):323-35.
232. Collis T, Devereux RB, Roman MJ. De Simone G, Yeh J Howard BV et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2001; 103(6):820-5.
233. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL. et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(12):1368-74.
234. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer KS, O'Meara E, Heitner JF et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(1):104-15.

-
235. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013; 128(17):1910-23.
236. Wen H, Gris D, Lei Y, Jha Sushmita, Zhang L, Huang MTH et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol*. 2011; 12(5):408-15.
237. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(3):789-95.
238. Arena R, Lavie CJ. The obesity paradox and outcome in heart failure: is excess body weight truly protective? *Future Cardiol*. 2010; 6(1):1-6.
239. Ortega FB, Lavie C, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016; 118(11):1752-70.
240. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milan, RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(14):1345-54.
241. Materson BJ, Garica- Estrada M, Deegraff SB, Preston RA. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11(11):704-8.
242. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(8):543-51.
243. Aurigemma GP, de Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(1):142-52.
244. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hyperension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 892:91-107.

-
245. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17(8):1125-33.
246. Nagae A, Fujita M, Kawarazaki H, Matsui H, Ando K, Fujita T. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in obesity-induced hypertension. *Circulation*. 2009; 119(7):978-86.
247. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33(5):386-93.
248. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000; 35(6):1270-7.
249. Leopold JA, Dam A, Maron BA, Scribner AW, Liao R, Handy DE, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*. 2007; 13(2):189-97.
250. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalopavan S, Mark Estes NA. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(12):1778-810.
251. Menezes AR, Lavie CJ, Schutte AD, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ et al. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58(2):117-25.
252. Lavie CJ, Ventura HO. The obesity paradox in heart failure: is it all about fitness, fat, or sex? *JACC Heart Fail*. 2015; 3(11):927-30.
253. Oktay AA, Lavie CJ, Milani R, Ventura HO, Gilliland YE, Shah S et al. Current perspectives on left ventricular geometry in systemic hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 59(3):235-46.

-
254. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Gilliland Y, Shah S, Ventura HO. Association of left ventricular geometry with left atrial enlargement in patients with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail*. 2012; 18(1):4-8.
255. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008; 155(2):310-5.
256. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan SR et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292(20):2471-7.
257. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Mohamed T, Afonso S, Jacob S. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med*. 2010; 123(7):646-51.
258. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX et al. Long-term effect of goal directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(20):2159-69.
259. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19(7):1550-8.
260. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 1983; 99(6):757-61.
261. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2007; 100(9):1460-4.
262. Rider OJ, Petersen SE, Francis JM, Ali MK, Hudsmith LE, Robinson MR et al. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity. *Heart*. 2011; 97(3):203-8.

-
263. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens*. 2008; 21(10):1144-51.
264. Ebong IA, Goff Jr DC, Rodriguez CJ, Chen H, Benton AG. Mechanism of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8(6):e540-8.
265. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HD. Impact of obesity and obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013; 1(12):93-102.
266. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88(2):389-419.
267. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: Pathogenesis and pathophysiology. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4(8):436-43.
268. Harmancey R, Wilson CR, Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity. *Hypertension*. 2008; 52(2):181-7.
269. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(11):2267-73.
270. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension*. 2007; 49(1):34-9.
271. Khouri MG, Peshock RM, Ayers CR, de Lemos JA, Drazner MH. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(2):164-71.
272. Ross J Jr. Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5(4):811-26.

-
273. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Welty TK et al. Association of blood pressure with blood viscosity in American Indians: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45(4):625-30.
274. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002; 40(6):795-6.
275. Movahed MR, Saito Y. Obesity is associated with left atrial enlargement, E/A reversal and left ventricular hypertrophy. *Exp Clin Cardiol Summer*. 2008; 13(2):89-91.
276. Aiad NN, Hearon Jr. C, Hieda M, Dias K, Levine BD, Sarma S. Mechanism of left atrial enlargement in obesity. *Am J Cardiol*. 2019; 124(3):442-7.
277. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or = 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol*. 2006; 97(1):83-9.
278. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Arnold AM, Chinali M, Hill JC, Kitzman D. Left atrial volume and geometry in healthy aging: the Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(4):282-9.
279. McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, Zachariah J, Aragam J, Larson MG et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010; 121(5):667-74.
280. Biering-Sorensen T, Biering-Sorensen SR, Olsen FJ, Sengolov M, Jorgensen PG, Mogelvang E et al. Global Logitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low risk general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10(3):e005521.
281. Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006; 98(1):116-20.

-
282. de Simone G, Greco R, Mureddu G, Romano C, Guida R, Celentano A et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation*. 2000;101(2):152-7.
283. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006; 113(2):296-304.
284. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2004; 12(10):1616-21.
285. Mureddu GF, Celentano A, Pasanisi F, Greco R, Rocco A, Contaldo F, de Simone G. Pulmonary venous flow and mitral inflow velocity pattern in uncomplicated obesity: evidence for late diastolic dysfunction. *Ital Heart J*. 2000; 1(3):194-9.
286. Voorhees AP, Han HC. Biomechanics of cardiac function. *Compr Physiol*. 2015; 5(4):1623-44.
287. Arnold CT, Prevedello F, Dolci G, Roos CJ, Djaberi R, Bertini M et al. Impact of diabetes and increasing body mass index category on leftventricular systolic and diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(8):916-25.
288. Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS, Senior R. New insight into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J*. 2010; 31(5):588-94.
289. Canepa M, Strait JB, Milaneschi Y, AlGhatrif M, Ramachandran R, Macrogiannis S et al. The relationship between visceral adiposity and left ventricular diastolic function: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(12):1263-70.

-
290. de Simone G, Devereux RB, Celentano A, Roman MJ. Left ventricular chamber and wall mechanics in the presence of concentric geometry. *J Hypertens*. 1999; 17(7):1001-6.
291. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(5):382-90.
292. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004; 110(19):3081-7.
293. Chahal H, McClelland RL, Tandri H, Jain A, Turkbey EB, Hundley WG et al. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest*. 2012; 141(2):388-95.
294. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(3):611-6.
295. Guol F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease validation of new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(1):110-8.
296. Expert panel on detection , evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: executive, summary of the third report of the national cholesterol education programme (NCEP) expert panel of detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA*. 2001; 285(19):2486-97.
297. Stokić E at al. Gojaznost je bolest koja se leči. Deo 2. 2018. Medicinski fakultet Novi Sad.

298. Bray GA. In defense of a body mass index of 25 as the cut-off point for defining overweight. *Obes Res.* 1998; 6(6):461-2.

299. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Change AR, Cheng S, Chui SE et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137(12):e67-e492.

300. Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, Wall HK, Schober S, Gillespie C et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5(3):343-51.

301. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7):412-9.

302. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance test: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22(9):1462-70.

303. Stošić Z, ed. *Patološka fiziologija.* Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2012.

304. Chyl-Surdacka KM, Gerkowicz A, Bartosinska J, Kowal M, Przepiorcka-Kosinska J, Surdacki G et al. Analysis of serum chemerin concentrations in psoriatic patients in relation to metabolic abnormalities. *Potepy Dermatol Alergol.* 2019; 35(5):531-7.

305. Association of low serum level of secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) with presence of severity of coronary artery disease. *JBRMS.* 2018; 5(4):35-40.

306. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Cardiovasc Imag.* 2015; 16:233-71.

-
307. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28(11):2745-9.
308. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bstutista L, Franzozi MG, Commerford P et al. INTERHART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005; 366(9497):1640-9.
309. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1998; 138(52):S419-20.
310. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: Role of Wnt, tumor necrosis factor alpha and inflammation. *Diabetes*. 2009; 58(7):1550-7.
311. Arner P, Arner E, Hammarstedt A, Smith U. Genetic predisposition for type 2 diabetes, but not for overweight/obesity, is associated with a restricted adipogenesis. *PloS one*. 2011; 6(4):e18284.
312. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular diseases: a 26-year of follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-77.
313. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290(17):2277-83.
314. Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Effect of parental coronary artery disease on adverse effects of the metabolic syndrome and aging on carotid artery intima-media thickness (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102(2):180-3.
315. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991, 14(3):173-94.

-
316. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007; 28(23):2937-43.
317. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017; 377(1):13-27.
318. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29):2315-81.
319. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(5):884-9.
320. Starr ME, Evers BM, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64(7):723-30.
321. Mancuso P, Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* 2019; 11(10):137.
322. Wannamethee S, Shaper A, Walker M. Overweight, obesity, and weight change in middle age men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Community Health.* 2005; 59(2):134-9.

-
323. Khabazkhoob M, Emamian MH, Hasheni H, Shariati M, Fotouhi a. Prevalence of overweight and obesity in the middle-age population; A priority for the health system. *Iran J Public Health*. 2017; 46(6):827-34.
324. Piche ME, Poirer P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update. *Progress in cardiovascular disease*. 2018; 61(2):103-13.
325. Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M, Wetzels S et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese human. *Sci Rep*. 2018; 8(1):4667.
326. Stefaneki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones (Athens)*. 2018; 17(1):33-43.
327. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017; 5(7):161-73.
328. Larsson SC, Back M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *European Heart J*. 2020; 41(2):221-6.
329. Liberato CS, Brown LM, Bressan J, Hills AP. The relation between body composition and cardiovascular risk factors in young Australian men. *Nutrition Journal*. 2013; 12:108-18.
330. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome contribution to global cardiometabolic risk. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(6):1039-49.

-
331. Monte A, Jusuf S, Islam S, McQueen JM, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and the risk of acute myocardial infarction; a case control study of 26903 subject from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(21):2390-8.
332. Young DR, Waitzfelder BA, Arterburn D, Nichols GA, Ferrara A, Koebnick C et al. The Patient Outcomes Research to Advance Learning (PORTAL) network adult overweight and obesity cohort: development and description. *JMIR Res Protoc*. 2016; 5(2):e87.
333. Zhu Z, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the National Health and Nutrition Examination Survey. Clinical action threshold. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76(4):743-9.
334. Roberson LL, Aneni EC, Maziak W, Agatston A, Feldman T, Rouseff M, et al. Beyond BMI: the “metabolically healthy obese” phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality — a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:14.
335. Nichols GA, Horberg M, Koenbrick C, Young DR, Waitzfelder, Sherwood NE et al. Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012–2013. *Prev Chronic Dis*. 2017; 14:E22.
336. Aursulesei V, Timofte D, Mititelu T, Mocanu V, Al Namat R Aursulesei VC et al. Circulating Chemerin Levels, Anthropometric Indices and Metabolic Profile in Morbid Obesity. *Rev Chim*. 2018; 69(4):1419-23.
337. Li Y., Shi B., Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(12):e113915.

-
338. Velapati SR, Shah M, Ruchkuntla AR, Abu-Dayyeh B, Grothe K, Hurt RT et al. Weight regain after bariatric surgery: prevalence, etiology and treatment. *Curr Nutr Rep.* 2018; 7(4):329-34.
339. Cartwright MJ, Schlauch K, Lenburg ME, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Cartwright A et al. Aging, depot origin and preadipocyte gene expression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65(3):242-51.
340. Stolk RP, Mijer R, Mali Eillen PTM, Grobbee DE, van der Graf Y. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(4):857-60.
341. Bazzochi A, Filonzi G, Ponti F, Sassi C, Salizzoni E, Battista G et al. Accuracy, reproducibility and repeatability of ultrasonography in the assessment of abdominal adiposity. *Acad Radiol.* 2011; 18(9):1133-43.
342. Georgiopoulos G, Kontogiannis C, Stakos D, Bakogiannis C, Koliviras A, Kyrkou A et al. Abdominal Fat Tissue Echogenicity: A Marker of Morbid Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(2):301-11.
343. Hiremath R, Ibrahim J, Prasanthi K, Reddy TH, Shah RS, Haritha C. Comparative Study of Ultrasonographic and Anthropometric Measurements of Regional Adiposity in Metabolic Syndrome. *J Clin Diag Res.* 2017; 11(8):TC01-TC05.
344. Haberka M, Stolarz SK, Biedron M, Szostak JK, Partyka M, Olaszanecka GM et al. Obesity, visceral fat and hypertension related complication. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018; 16(10):521-9.
345. Fox C, Massaro J, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu Cy et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1):39-48.

-
346. Choi KM, Cho HJ, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA et al. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(3):364-70.
347. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mojammed N, Gokhale KM, Balchandran K et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(12):1429-37.
348. Anderson DP, Laurecikiene J, Acosta JR, Riden M, Arner P. Circulating and adipose levels of adipokines associated with insulin sensitivity in non-obese subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(10):3765-71.
349. Shin HY, Lee DC, Chui SH, Jean JY, Suh JY, Cho SG et al. Effects of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(6):825-33.
350. Han J, Kim SH, Suh YJ, Lim HA, Kim CW, Lee SY et al. Serum chemerin levels are associated with abdominal visceral fat in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2016; 31(6):924-31.
351. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localisation of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1):218-27.
352. Salman MA, El-ghobary M, Soliman A, El Sherbiniy M, Abouleregal TE, Albitar A et al. Long-term changes in Leptin, Chemerin and Ghrelin Levels Following Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2020; 30(3):1052-60.
353. Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2007; 30(1):53-8.
354. Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Diaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr*. 2008; 100(3): 471-9.

-
355. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*. 2001; 103(4):513-9.
356. Alfadda AA, Sallam RM, Chishti MA, Moustafa AS, Fatma S, Alomaim WS et al. Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism. *Mol Cells*. 2012; 33(6):591-6.
357. Fantin F, Comellato G, Rossi AP, Grison E, Zoico E, Mazzali G et al. Relationship between neck circumference, insulin resistance and arterial stiffness in overweight and obese subjects. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(14):1532-40.
358. Schrover IM, Van der Graaf Y, Spiering W, Visseren FLJ, SMART study group. The relation between body fat distribution, plasma concentrations of adipokines and the metabolic syndrome in patients with clinically manifest vascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 ;25(14):1548-57.
359. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(4):473-81.
360. Bloomgarden ZT. Obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(10):1584-90.
361. Kim JY, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, Yousuf S, Arslanian S. Adipose Tissue Insulin Resistance in Youth on the Spectrum From Normal Weight to Obese and From Normal Glucose Tolerance to Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(2):265-72.
362. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Human. *Cell Metabolism*. 2017; 26(1):292-300.
363. Kahn S. E, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444(7121): 840-6.

-
364. Jianping Y. Mechanism of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013; 7(1):14-24.
365. Bluher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond).* 2016; 130(18):1603-14.
366. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(4):193-200.
367. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016; 126(1):12-22.
368. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr. Rev.* 2006; 27(3):242-59.
369. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatray S, Zhang S, Ozanne SE, McMillen C. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40(2):229-38.
370. Patel PT, Rawal K, Bagchi AK, Akolkar GH, Bernardes N, da Silva Dias D et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(1):11-23.
371. Ferrannini E, Lozzo P. Is insulin resistance atherogenic? A review of the evidence. *Atheroscler Suppl.* 2006; 7(4):5-10.
372. Stefan N, Fritsche A, Shick F, Haring HU. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(9):789-98.
373. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1c in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 102(3):225-32.

-
374. Adeva-Andany MM, Martinez-Rodriguez J, Gonzales Lucan M, Fernandez-Fernandez C, Castr-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2):1449-55.
375. Cheon DY, Kang JG, Lee SJ, Ihm SH, Lee EJ, Choi MG et al. Serum chemerin levels are associated with visceral adiposity, independent of waist circumference in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Yonsei Med J*. 2017; 58(2):319-25.
376. Zhou X, Tao Y, Chen Y, Xu W, Quian Z, Lu X. Serum Chemerin as a Novel Prognostic Indicator in Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(5):e012091.
377. Carstensen- Kirberg M, Hatziaelaki E, Tsaviou A, Chounta A, Nowotny P, Pacini G et al. Sfrp5 associates with beta- cell function in humans. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46(6):535-43.
378. Xu Q, Wang H, Li Y, Wang J, Lai Y, Gao L, et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(6). doi: 10.1002/dmrr.2896.
379. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M et al. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. *Regul Pept*. 2009; 154(1-3):102-6.
380. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2008; 582(5):573-8.
381. Ernst MC, Haidl ID, Zuniga LA, Dranse HJ, Rourke JL, Zabel BA, et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance. *Endocrinology*. 2012; 153(2):672-82.

-
382. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2013; 7(4):304-83.
383. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 893-902.
384. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2595-600.
385. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5):919-37.
386. Afskin A, Forouznafar MH, Reitsma MB, SUR P, Estep K, Lee A et GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377(1):13-27.
387. Cameron AJ, Magliano DJ, Soderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev*. 2013; 14(1):86-94.
388. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45(11):1209-17.
389. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:S57-63.
390. Snijder MB, Zimmet PZ, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(3): 402-9.
391. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(4):6184- 223.

-
392. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegale RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016; 65(7):1767-78.
393. Bjornson E, Adelis M, Taskinene MR, Boren J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2017; 28(1):11-8.
394. Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(3):213-20.
395. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Gagne C, Bergeron J et al. Relationship of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation*. 1998; 97(9):871-7.
396. Lee JJ, Pedley A, Hofmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham heart study. *Am J Med*. 2018; 131(6):684-92.
397. Despres JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *European Heart Journal Supplements*. 2006; 8:B4-B12.
398. Phillips CM, Tiernez AC, Martiney PP, Defoort C, Blaak EE, Gjelstad IMF et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(1):E154-61.
399. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(2):339- 4.

-
400. Sell H, Laucikienė J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 2009; 58(12):2731-40.
401. Hah YJ, Kim NK, Kim MK, Kim HS, Hur SH, Yoon HJ, et al. Relationship between Chemerin Levels and Cardiometabolic Parameters and Degree of Coronary Stenosis in Korean Patients with Coronary Artery Disease. *Diabetes Metab J*. 2011; 35(3):248-54.
402. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Chemerin, adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47(3):356-62.
403. Xynan B, Loo TY, Ponnalagu S, Henry CJ. Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men- Biomarkers. 2019; 24(1):64-9.
404. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines- novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(4):505-28.
405. Ronti T, Lupatelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(4):421-34.
406. Skurk T., Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92(3):1023-33.
407. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003, 278(46):45777-84.
408. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003, 112(12):1821-30.

-
409. Lee YH, Thacker R, Hall BE, Kong R, Granneman JG. Exploring the activated adipogenic niche: Interactions of macrophages and adipocyte progenitors. *Cell Cycle*. 2014, 13(2):184-90.
410. Fricker ZP, Pedley A, Massaro JM, Vasan RS, Hoffmann U, Benjamin EJ et al. Liver fat is associated with markers of inflammation and oxidative stress in analysis of data from Framingham Heart study. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(6):1157-64.
411. Sun K, Tordjman J, Clement K, Scherer PE. Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. *Cell Metab*. 2013; 18(4):470-7.
412. Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JPC, Colledge WH, Doran J et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med* 2008; 205(4): 767- 75.
413. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415-28.
414. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: Evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension*. 2005; 45(1):64-8.
415. Obesity in Asia Collaboration. Is central obesity a better discriminator of the risk of hypertension than body mass index in ethnically diverse populations? *J Hypertens*. 2008; 26(2):169-77.
416. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006; 47(2):162-7.
417. Fan B, Yang Y, Dayimu A, Zhou G, Liz Y, Li S et al. Body mass index trajectories during young adulthood and incident hypertension: a longitudinal cohort in chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(8):e011937.

-
418. Roush GC. Obesity- Induced hypertension: haevy on the accelerator. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(8):e012334.
419. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016; 12(4):2395-99.
420. Corden B, de Marvao A, Dawes TJ Shi W, Rueckert D, Cook SA, et al. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016; 18(1):32.
421. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Muñoz M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Front Cardiovasc Med.* 2019; 2(6):110.
422. Lee HJ, Kim HL, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo HJ et al. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS One.* 2019; 14(9):e0222118.
423. Bulut C, Helvaci A, Adas M, Ozsoy N, Bayyigit A. The relationship between left ventricular mass and insulin resistance in obese patients. *Indian Heart J.* 2016; 68(4):507-12.
424. Sun T, Xie J, Zhu L, Han Z, Xie Y. Left Ventricular Hypertrophy and Asymptomatic Cardiac Function Impairment in Chinese Patients with Simple Obesity using Echocardiography. *Obes Facts.* 2015; 8(3):210-9.
425. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(7):667-76.
426. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine.* 2012; 42(2):543-51.

-
427. Lin X, Tang X, Jiang Q, Liu Q, Lin Z, Lin J, Chen L et al. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Lab*. 2012;58(5-6):539-44.
428. Eichelmann F, Schuze MB, Wittwnbecher C, Menzel J, Weikert C, di Guseppe R et al. Chemerin as a Biomarker Linking Inflammation and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 29(3):378-9.
429. Carroll JF, Braden DS, Cockrell K, Mizelle HL. Obese hypertensive rabbits develop concentric and eccentric hypertrophy and diastolic filling abnormalities. *Am J Hypertens*. 1997; 10(2):230-3.
430. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Panday A, Berry JS et al. Association of a 4- Tiered Classification of LV Hypertrophy With Adverse CV Outcomes in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(9):1034-41.
431. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Chien S, Alderman MH et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol*. 1991; 68(17):1704-8.
432. de Simone G, Devereux RB, Kizer JR, Chinali M, Bella JN, Oberman A et al. Body composition and fat distribution influence systemic hemodynamics in the absence of obesity: the HyperGEN Study. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(4):757-61.
433. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1991; 266(2):231-6.
434. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left- ventricular hypertrophy: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens*. 2014; 32(1):16-25.
435. Iacobellis G. True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(11):2257.

-
436. Krishnan R, Becker JR, Beighley MN, Lopes-Candales A. Impact of body mass index on markers of left ventricular thickness and mass calculation: results of a pilot analysis. *Echocardiography*. 2005; 22(3):203-10.
437. Vetta F, Cicconetti P, Ronzoni S, Rizzo V, Palleschi L, Canarile G, et al. Hyperinsulinaemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly, obese subjects. *Eur Heart J*. 1998; 19(2):326-31.
438. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, White J, Prieto-Merino D, Zabaneh D et al. Causal associations of adiposity and body fat distribution with coronary heart disease, stroke subtypes, and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization analysis. *Circulation*. 2017; 135(24): 2373-88.
439. Chandra A, Neeland IJ, Berry CR, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR. et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(10): 997-1002.
440. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LHH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014; 63(9):1157-66.
441. Hung WC, Yu TH, Hsu CC, LU LF, Chung FM, Tsai IT et al. Plasma visfatin levels are associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Invest Med*. 2015; 38(3):E100–9.
442. Obesity- induces changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Cir Res*. 2016; 118(11):1786-807.
443. Soteriades E, Targino M, Talias M, Hauser R, Kawachi I, Christiani D, et al. Obesity and risk of LVH and ECG abnormalities in US firefighters. *J Occup Environ Med*. 2011; 53(8):867-71.

-
444. Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2002; 10(8):767-73.
445. Kachur S, LAvie SJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Med.* 2017; 108(3):212-28.
446. de Simone G, Izzo R, De Luca N, Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: is it what we expect? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(10):905-12.
447. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio F. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009; 339:b4567.
448. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004; 110(19):3081-7.
449. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1992; 117(10):831-6.
450. Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Shimabukro S. Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in non-obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(12):4284-8.
451. Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997; 30(5):1025-8.
452. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(10):1817-22.

-
453. Ratto E, Viazzi F, Verzola D, Bonino B, Gonnella A, Parodi EL et al: Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. *J Human Hypertens.* 2016; 30(3):158-63.
454. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F et al. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens.* 2006; 19(2):199-205.
455. Persic V, Ruzic A, Miletic B, Balen S, Jovanovic Z, Vcev A, et al. Left ventricle diastolic dysfunction in obese patients with newly diagnosed arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119(13-14):423-7.
456. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1):1-39.
457. Smith DO, LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 2004; 6(2):7-12.
458. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Rickers C, Jacobs Jr DR, Wang L, et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(16):1698-706.
459. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart diseases. *N Engl J Med.* 1996; 334(15):952-7.
460. Shereef AS, Kandeel NT. The relation between insulin resistance and left ventricular mass in hypertensive nondiabetic patients. *J Indian coll cardiol.* 2019; 9:100-4.

-
461. Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augment metabolic dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(8):1510-5.
462. Pagliassotti MJ, Kim PY, Estrada AL, Stewart CM, Gentile CL. Endoplasmic reticulum stress in obesity and obesity-related disorders: an expanded view. *Metabolism*. 2016; 65(9):1238-46.
463. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19(2):81-7.
464. Anan F, Yonemochi H, Masaki T, Takahashi N, Fukunaga N, Teshima Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30(2):125-31.
465. Velagaleti RS, Pencina MJ, Vasan RS, Benjamin EJ, Massaro JM, Pencina K, et al. Cross-sectional relations of lipid concentrations to left ventricular structural attributes. *Am J Cardiol*. 2010; 105(9):1297-9.
466. Jorgensen PG, Jensen MT, Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Galatius S, FritzHansen T et al. Cholesterol remnants and triglycerides are associated with decreased myocardial function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):137.
467. Nham E, Kim SM, Lee SC, Chang SA, Sung J, Cho SJ, et al. Association of cardiovascular disease risk factors with left ventricular mass, biventricular function, and the presence of silent myocardial infarction on cardiac MRI in an asymptomatic population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(Suppl 1):173-81.
468. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is high serum LDL/ HDL cholesterol ratio an emerging risk factor for sudden cardiac death? Findings from the KIID study. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24(6):600-8.

-
469. Sundstrom J, Lind L, Vessby B, Andren B, Aro A, Lithell H. Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later. *Circulation*. 2001; 103(6):836-41.
470. Dahiya R, Shultz SP, Dahiya A, Fu J, Flatley C, Duncan D, et al. Relation of reduced preclinical left ventricular diastolic function and cardiac remodeling in overweight youth to insulin resistance and inflammation. *Am J Cardiol*. 2015; 115(9):1222-8.
471. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, Robins SJ, Kannel WB, Levy D. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham heart study. *Circulation*. 2009; 120(23):2345-51.
472. Utz W, Engeli S, Haufe S, Kast P, Hermsdorf M, Wiesner S, et al. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart*. 2011; 97(19):1585-9.
473. de Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens*. 2002; 20(2):323-31.
474. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20):1557-62.
475. Verdecchia P, de Simone G. The heart in hypertension. *G Ital Cardiol*. 1999; 29(7):769-80.
476. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G, Di Giacomo L, Aita A, Bartolini C et al. Left Ventricular Hypertrophy and Obesity: Only matter of Fat? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014; 22(1):29-41.
477. Dias Garcia JA, Incerpi EK. Factors and mechanisms involved in left ventricular hypertrophy and the anti-hypertrophic role of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(6):409-16.

478. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP et al. The impact of obesity on the left ventricle. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(3):266-74.

479. Bello NA, Cheng S, Claggett B, Shah AM, Ndumele CE, Roca GQ. Association of weight and body composition on cardiac structure and function in the ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Heart Fail*. 2016; 9(8):e002978.

480. Zhou W, Shi Y, Li YQ, Ping Z, Wang C, Liu X et al. Body mass index, abdominal fatness, and hypertension incidence: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hum Hypertens*. 2018; 32(5):321-33.

8. PRILOZI

Prilog 1. Ispitivanje pojedinih parametara u grupi gojaznih

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|------|
| Urea (mmol/L) | 4,9 | 1,4 | 2,9 | 9,3 | 4,7 | 4,6-5,3 | 0,00 |
| Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) | 73,7 | 14,6 | 48 | 113 | 74 | 70,2-77,2 | 0,2 |
| Mok. kiselina ($\mu\text{mol/L}$) | 331,6 | 80,8 | 157 | 511 | 332 | 312,3-350,8 | 0,76 |
| Cystatin C | 0,9 | 0,2 | 0,1 | 1,4 | 0,9 | 0,9-1 | 0,00 |
| AlbuminU | 9,7 | 11 | 0,3 | 78 | 6,8 | 7,1-12,3 | 0,00 |
| Kreatinin U | 15,1 | 7,1 | 2,5 | 33,4 | 15,5 | 13,4-16,8 | 0,27 |
| AlbU/KrU | 1,9 | 4,4 | 0,2 | 26,8 | 0,5 | 0,9-3 | 0,00 |
| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
| Ca (mmol/L) | 2,3 | 0,1 | 2,1 | 2,6 | 2,3 | 2,3-2,4 | 0,00 |
| Ca ⁺⁺ (mmol/L) | 1,1 | 0,1 | 1 | 1,3 | 1,1 | 1,1-1,2 | 0,16 |
| P (mmol/L) | 1 | 0,2 | 0,7 | 1,5 | 1 | 1-1,1 | 0,1 |
| Mg (mmol/L) | 0,8 | 0,1 | 0,6 | 1 | 0,8 | 0,8-0,9 | 0,68 |
| PTH (pg/mL) | 51,1 | 24,3 | 14 | 130 | 42,6 | 45,3-56,9 | 0,00 |
| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
| TSH (mIU/l) | 2,5 | 1,2 | 0,4 | 6,5 | 2,2 | 2,2-2,8 | 0,00 |
| fT4 (nmol/l) | 13,5 | 2,7 | 4,4 | 23 | 13,1 | 12,9-14,1 | 0,00 |
| Kortizol (nmol/l) | 356,7 | 138,4 | 153,7 | 753,3 | 362,9 | 323,7-389,7 | 0,37 |
| IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) | 175,8 | 55,4 | 43,1 | 289,5 | 178 | 162,6-189 | 0,51 |
| Hormon rasta ($\mu\text{g/l}$) | 0,9 | 2,1 | 0,1 | 13,8 | 0,3 | 0,4-1,4 | 0,00 |
| Vitamin D (nmol/l) | 41,4 | 17,3 | 14 | 84 | 37,3 | 37,2-45,5 | 0,03 |

Prilog 2. Ispitivanje pojedinih parametara u grupi normalno uhranjenih

| Parametar | X | SD | Min | Max | Me | 95%CI za Me | P* |
|-------------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------------|-------|
| Urea (mmol/L) | 5,2 | 1,3 | 2,2 | 7,8 | 5,1 | 4,6-5,7 | 0,98 |
| Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$) | 72 | 21,2 | 9,3 | 106 | 70 | 63,3-80,4 | 0,16 |
| Mok. kiselina ($\mu\text{mol/L}$) | 282,2 | 77,7 | 182 | 487 | 266 | 251-313,7 | 0,03 |
| Cystatin C | 0,8 | 0,1 | 0,6 | 1,1 | 0,8 | 0,8-0,9 | 0,34 |
| AlbuminU | 3,4 | 3,1 | 0,3 | 10 | 2,6 | 2,1-4,7 | 0,00 |
| Kreatinin U | 16,7 | 7,6 | 4,4 | 30,4 | 16,9 | 13,6-19,7 | 0,48 |
| AlbU/KrU | 4,5 | 7 | 0,1 | 25,2 | 0,5 | 1,7-7,3 | 0,00 |
| Ca (mmol/L) | 2,3 | 0,1 | 2,2 | 2,4 | 2,3 | 2,2-2,3 | 0,16 |
| Ca ⁺⁺ (mmol/L) | 1,1 | 0,1 | 1 | 1,2 | 1,1 | 1,1-1,2 | 0,05 |
| P (mmol/L) | 1,1 | 0,1 | 0,8 | 1,4 | 1,1 | 1-1,2 | 0,71 |
| Mg (mmol/L) | 0,8 | 0,1 | 0,7 | 0,9 | 0,8 | 0,8-0,9 | 0,354 |
| PTH (pg/mL) | 56,6 | 18,7 | 26,1 | 95,8 | 56,8 | 49-64,1 | 0,44 |
| TSH (mIU/l) | 2,1 | 1 | 0,6 | 5,3 | 2 | 1,7-2,5 | 0,04 |
| fT4 (nmol/l) | 12,8 | 1,3 | 10,9 | 15,8 | 12,3 | 12,2-13,3 | 0,01 |
| Kortizol (nmol/l) | 338 | 89,1 | 199,1 | 604,9 | 318,7 | 302-374 | 0,11 |
| IGF-1 ($\mu\text{g/l}$) | 173,7 | 39,3 | 40,5 | 228,6 | 174,8 | 157,9-189,6 | 0,00 |
| Hormon rasta ($\mu\text{g/l}$) | 1,8 | 3 | 0,1 | 11,2 | 0,3 | 0,6-3,1 | 0,00 |
| Vitamin D (nmol/l) | 56,2 | 17,8 | 18,7 | 84,7 | 57,2 | 49-63,4 | 0,74 |

Prilog 3. Komparacije pojedinih parametara između ispitivane i kontrolne grupe

| Parametar | Ispitivana grupa N=70 X±SD | Kontrola grupa N=26 X±SD | P |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------|
| Ca (mmol/L) | 2,3±0,1 | 2,3±0,1 | 0,29 * |
| Ca ⁺⁺ (mmol/L) | 1,1±0,1 | 1,1±0,1 | 0,60 ** |
| P (mmol/L) | 1±0,2 | 1,1±0,1 | 0,01 ** |
| Mg (mmol/L) | 0,8±0,1 | 0,8±0,1 | 0,57 ** |
| PTH (pg/mL) | 51,1±24,3 | 56,6±18,7 | 0,15 * |
| TSH (mIU/l) | 2,5±1,2 | 2,1±1 | 0,17 * |
| fT4 (nmol/l) | 13,5±2,7 | 12,8±1,3 | 0,14 * |
| Kortizol (nmol/l) | 356,7±138,4 | 338±89,1 | 0,52 ** |
| IGF-1 (µg/l) | 175,8±55,4 | 173,7±39,3 | 0,98 * |
| Hormon rasta (µg/l) | 0,9±2,1 | 1,8±3 | 0,82 * |
| Vitamin D (nmol/l) | 41,4±17,3 | 56,2±17,8 | 0,00 * |

Prilog 4. Ispitivanje pojedinih parametara u ispitivanoj grupi u odnosu na postojanje kardiometaboličkih rizika I stepen, II stepen, III stepen

| Parametar | Grupa I KM rizik N=29 X±SD | Grupa II KM rizik N=25 X±SD | Grupa III KM rizik N=16 X±SD |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Ca (mmol/L) | 2,30±0,1 | 2,3±0,1 | 2,3±0,1 |
| Ca ⁺⁺ (mmol/L) | 1,1±0,1 | 1,1±0,1 | 1,1±0,1 |
| P (mmol/L) | 1±0,2 | 1±0,1 | 1±0,2 |
| Mg (mmol/L) | 0,8±0,1 | 0,9±0,1 | 0,8±0,1 |
| PTH (pg/mL) | 39,3±20 | 56,7±22,5 | 63,6±26 |
| TSH (mIU/l) | 2,4±1,3 | 2,5±1,4 | 2,7±1 |
| fT4 (nmol/l) | 14,8±2,6 | 12,6±2,5# | 12,7±2,1 ## |
| Kortizol (nmol/l) | 367±138,6 | 352,5±144,2 | 344,7±136,4 |
| IGF-1 (µg/l) | 184,8±54,3 | 170,8±59,1 | 167,3±52,6 |
| Hormon rasta (µg/l) | 1±1,8 | 1,2±2,9 | 0,3±0,2 |
| Vitamin D (nmol/l) | 39,2±17,5 | 40,9±17,1 | 46±17,5 |

9. LISTA SKRAĆENICA

| | |
|-----------------|--|
| DM tip 2 - | Dijabetes mellitus tipa 2 |
| SZO - | Svetska zdravstvena organizacija |
| TM - | Telesna masa |
| ITM - | Indeks telesne mase |
| TV - | Telesna visina |
| OS - | Obim struka |
| OK - | Obim kuka |
| WHR - | Odnos obima struka i kuka |
| BIA - | Bioelektrična impedancna analiza |
| FAT % - | Veličina masne mase tela u procentima |
| FAT kg - | Veličina masne mase tela u kilogramima |
| CT - | Komjuterizovana tomografija |
| MR - | Magnetna rezonanca |
| DXA - | Denzitometrija |
| TGL - | Trigliceridi |
| BAT - | Braon masno tkivo |
| WAT - | Belo masno tkivo |
| IR - | Insulinska rezistencija |
| MS - | Metabolički sindrom |
| KVB - | Kardiovaskularne bolesti |
| SMK - | Slobodne masne kiseline |
| PPAR γ - | Peroksizmalni proliferišući-aktivisani receptor gama |
| C/EBP - | Transkripcioni vezujući protein |
| IGF-1 - | Insulinu sličan faktor rasta 1 |
| TGF- β - | Transformišući faktor rasta beta |
| FGF - | Fibroblastni faktor rasta |
| IL- 6 - | Interleukin-6 |
| MCP- 1 - | Monocitni vezujući protein hemotakse 1 |

| | |
|--------------------|---|
| iNOS - | Azot oksid sintetaza |
| HSD1 - | 11 β - hidrosisteroid dehidrogenaze tip 1 |
| TNF- α - | Tumor nekroza faktor alfa |
| IFN γ - | Interferon gama |
| IL- 1 - | Interleukin 1 |
| I PLC δ 1 - | Fosfolipaza C delta 1 |
| FGF-2 - | Fibroblastni faktor rasta 2 |
| Pref- 1 - | Preadipocitni faktor 1 |
| MIF - | Inhibitorski faktor migracije makrofaga |
| MMP - | Matriks metaloproteinaze |
| PAI-1 - | Inhibitor aktivacije plazminogena |
| VEGF - | Vaskularni endotelni faktor rasta |
| HIF-1 - | Hipoksijom indukovani faktor 1 |
| IL-1 β - | Interleukin 1 beta |
| IL-10 - | Interleukin 10 |
| IL-18 - | Interleukin 18 |
| TLR - | Tol slični receptori |
| T _{reg} - | T regulatorni adipociti |
| IL-4 - | Interleukin 4 |
| IL-13 - | Interleukin 13 |
| NAFLD - | Nealkoholna masna bolest jetre |
| PKC δ - | Protein kinaza C delta |
| ROS - | Reaktivni azot oksid |
| CMKLR1 - | Hemokinu sličan receptor 1 |
| GPR1 - | G-protein receptor 1 |
| CCRL2 - | C-C hemokinu sličan receptor 2 |
| RvE1 - | Resolvin E1 |
| CRP - | C reaktivni protein |
| HDL-hol - | Holesterol visoke gustine |
| IA - | Indeks ateroskleroze |

| | |
|------------------|--|
| ICAM 1- | Intraćelijski adhezivni molekul 1 |
| VCAM - | Vaskularni ćelijski adhezivni molekul |
| HOMA-IR - | Indeks insulinske rezistencije (<i>Homeostasis model assessment</i>) |
| NO - | Azot monooksid |
| KVS - | Kardiovaskularni sistem |
| NK ćelije - | Ćelije prirodne ubice |
| RA - | Reumatoidni artritis |
| WNT - | Beskrilni N signalni put |
| JNK - | c-Jun N- terminalna kinaza |
| MAPK - | Mitogen aktivirajuća protein kinaza |
| SFRP- 5 - | Izlučeni Frizzledu sličan protein-5 |
| IRS- 1 - | Insulinski receptor 1 |
| TCF7L2 - | T ćelijski faktor 4a |
| AMPK - | Adenozin mono fosfat aktivisana protein kinaza |
| OGTT - | Oralni glukoza tolerans test |
| RELM- α - | Rezistinu sličan molekul α |
| NF- κ B - | Nuklearni faktor kapa B |
| HBB - | Hronična bubrežna bolest |
| VLDL - | Lipoprotein veoma niske gustine |
| LDL- hol - | Holesterol niske gustine |
| apoB 100 - | Apolipoprotein B 100 |
| SREBP - | Sterol regulatorni elementi vezujućih proteina |
| PCSK9 - | Proprotein subtilizin/keksin tip 9 |
| EF - | Ejekciona frakcija |
| LK - | Leva komora |
| RAAS - | Renin angiotenzin aldosteron |
| NADPH - | nikotinamid adenin dinukleotid fosfat |
| ANG - | Angiotenzinogen |
| Na - | Natrijum |
| RKP - | Reaktivni kiseonični produkti |

| | |
|----------|---|
| G6PD - | Glukoza 6-fosfat dehidrogenaza |
| CNS - | Centralni nervni system |
| ANG II - | Angiotenzinogen II |
| AF - | Atrijalna fibrilacija |
| MLK - | Masa leve komore |
| DK - | Desna komora |
| E/e' - | Pritisak u levoj komori |
| OV - | Obim vrata |
| mm Hg - | Milimetri živinog stuba |
| HbA1c - | Glikozilirani haemoglobin |
| Lp-a - | Lipoprotein- a |
| KKS - | Kompletna krva slika |
| SE - | Sedimentacija eritrocita |
| GH - | Hormon rasta |
| TSH - | Tireostimulišući hormon |
| LVIDs - | Dimenzija leve ventrikularne šupljine u sistoli |
| LVIDd - | Dimenzija leve ventrikularne šupljine u dijastoli |
| ESV - | Endsistolni volumen krvi |
| ESVI - | Indeks endsistolnog volumena krvi |
| RWT - | Relativna debljina zida leve komore |
| SVLV - | Udarni volumen krvi leve komore |
| CO - | Minutni volumen srca |
| CI - | Srčani indeks |
| LCW - | Srčani rad leve komore |
| SV - | Udarni volumen krvi |
| SVI - | Indeks udarnog volumena krvi |
| FS - | Frakcija skraćenja |
| IVSD - | Debljina interventrikularnog septuma u dijastoli |
| PLWD - | Debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli |
| RDZLK - | Relativna debljina zida leve komore |

| | |
|------------------|--|
| SHMLK - | Stepen hipertrofije miokarda leve komore |
| RWT - | Relativna debljina zida leve komore |
| IMLK - | Indeks mase leve komore |
| e's - | Brzina ranog pokreta mitralnog prstena septalno |
| e'l - | Brzina ranog pokreta mitralnog prstena lateralno |
| E/E'av - | Odnos brzina ranog transmitralnog utoka i ranog pokreta mitralnog prstena-srednja vrednost |
| Min SFT - | Minimalno potkožno masno tkivo |
| Max SFTa - | Maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva a |
| Max SFTb - | Maksimalna debljina potkožnog masnog tkiva b |
| IAFT - | Intraabdominalno masno tkivo |
| VF - | Visceralno masno tkivo |
| Max PFT - | Maksimalno preperitonealno masno tkivo |
| IR- β - | Insulin receptor β |
| IRS 1 - | Insulin receptor substrat-1 |
| GLUT 4 - | Insulin senzitivni transporter glikoze- 4 |
| PI3K - | Fosfatidilinozitol 3-kinaza |
| PGC-1 α - | PPAR- γ koaktivator 1 α |
| GLUT 2 - | Insulin senzitivni transporter glikoze- 2 |
| MafA - | Glavni transkripcioni faktor beta ćelija pankreasa |
| SREBP-1c - | Transkripcioni faktor vezivanja za elemente regulisan sterolom |
| ANGPTL2 - | Angiopoetin sličan protein 2 |

10. PLAN TRETMANA PODATAKA

| |
|---|
| Назив пројекта/истраживања |
| Однос геометрије миокарда леве коморе и фенотипских карактеристика масног ткива код гојазних особа |
| Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање |
| а) Клинички центар Војводине б) Институт за кардиоваскуларне болести Војводине |
| Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање |
| |
| 1. Опис података |
| <p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p>Докторска дисертација</p> <p>1.2 Врсте података</p> <p>а) <u>квантитативни</u></p> <p>б) квалитативни</p> <p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови</p> <p>б) <u>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u></p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p> <p>д) узорци ткива: <u>узорци венске крви</u></p> <p>ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____</p> <p>е) текст, навести врсту _____</p> <p>ж) мапа, навести врсту _____</p> <p>з) остало: описати _____</p> <p>1.3 Формат података, употребљене скале, количина података</p> |

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека **xlsx. csv**
- b) SPSS фајл, датотека **.sps**
- c) PDF фајл, датотека **.pdf**
- d) Текст фајл, датотека **.docx**
- e) JPG фајл, датотека **.jpg**
- f) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли **велик број варијабли**
- б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **4**

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) **Да**
- б) *Не*

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип _____
- б) корелационо истраживање, навести тип _____
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта: **Студија пресека на репрезентативном узорку. Истраживање у популација гојазних особа**

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема и

валидацијом добијених података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>.

3.1.3. DOI

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? _____

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Да** Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити

података о личности () и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Етичка комисија Клиничког центра Војводине, 27. фебруара 2017. године

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
 - б) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- а) **јавно доступни**
- б) *доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области*
- ц) *затворени*

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. *Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.*

6. Улоге и одговорност

6.1. *Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података*

Вељко Црнобрња, cnobrnjaveljko@gmail.com

6.2. *Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима*

Вељко Црнобрња, cnobrnjaveljko@gmail.com

6.3. *Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

Вељко Црнобрња, cnobrnjaveljko@gmail.com