



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Сања Стојановић

**ПОВЕЗАНОСТ НИВОА АДИПОНЕКТИНА
У СЕРУМУ ПАЦИЈЕНТА
У ЗАВИСНОСТИ ОД МЕТАБОЛИЧКОГ
СИНДРОМА И КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2014. године

Најискреније се захваљујем проф. др Ђукић Александару, редовном професору Факултета медицинских наука и начелнику одељења за ендокринологију КЦ Крагујевац, ментору моје докторске дисертације. Неизмерно сам му захвална на уложеном времену, позитивној радној атмосфери, саветима и несебичној подршци од почетних идеја, преко усмеравања у току истраживања и тумачења добијених резултата, до коначне реализације докторске дисертације.

Искрено се захваљујем, проф. др Марини Дељанин Илић и проф. др Стевану Илићу, врхунским кардиолозима, на стручним саветима и усавршавању из области кардиологије, а нарочито на свеобухватној пријатељској подршци и разумевању, чиме су осветлили сферу мог даљег научног и професионалног интересовања.

Захваљујем се докторима и медицинским сестрама одељења функционалне дијагностике, лабораторије и Клинике за реуматологију Института "Нишка Бања", који су ми пружили несебичну помоћ у прикупљању клиничких података испитиваних болесника.

Велику захвалност дугујем запосленима Центра за молекулску медицину матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и лабораторије за радиоактивне изотопе Одељења нуклеарне медицине КЦ Крагујевац за искрену подршку и спремност да помогну у преаналитичкој припреми узорака, посебно доц. др Ивану Јовановићу, проф. др Миловану Матовићу и главном лабораторијском техничару Гордани Фолић.

Неизмерно сам захвална свим пацијентима који су учествовали у студији.

Својим пријатељима доц. др Снежани Живановић, Ани Ранковић, Ирени Димов, Мирослави Стојановић и Миши Ташков захвална сам на драгоцену вишегодишњу подршци и помоћи.

Најзад, али никако на крају, желим да се захвалим породици, родитељима на целокупној подршци и разумевању на мом животном, професионалном и научном путу, и свим пријатељима који су ме непрекидно подржавали и помагали.

С А Д Р Ж А Ј

8.6 Индетификациона страница докторске дисертације	
8.1 Кључна документацијска информатика	
8.2 Key words documentation	
1. УВОД	1
Општи осврт	1
1.1 Дефиниција и епидемиологија метаболичког синдрома и коронарне болести	2
1.2 Развој дисфункционалног масног ткива, гојазност и адипокини	4
1.3 Структура адипонектина и адипонектински рецептори	8
1.4 Продукција и регулација нивоа адипонектина	13
1.5 Плеотропне биолошке улоге адипонектина	18
1.6 Метаболичке улоге адипонектина	19
1.7 Антиинфламаторна улога адипонектина	20
1.8 Адипонектин и кардиоваскуларни фактори ризика	22
1.8.1 Антихипертензивна улога адипонектина	22
1.8.2 Антилипидна улога адипонектина	24
1.8.3 Антидијабетична улога адипонектина	26
1.8.4 Антиатерогена улога адипонектина	31
1.8.5 Вазодилататорна улога адипонектина	33
1.8.6 Антипролиферативна улога адипонектина	36
1.8.7 Антифиброзни ефекат адипонектина	37
1.8.8 Антитромбоцитна улога адипонектина	37
1.9 Ремоделовање срца, артеријска хипертензија и срчана инсуфицијенција	38
1.9.1 Кардиопротективни ефекат адипонектина	38
1.10 Хипоадипонектинемична у основи патогенезе метаболичког синдрома и коронарне болести	42
1.11 Адипонектин као потенцијални клинички маркер	45
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	46
2.1 Циљеви истраживања	46
2.2 Хипотезе истраживања	47

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	48
3.1 Врста студије	48
3.2 Популација	48
3.3 Узорковање	48
3.4 Методе	48
3.5 Опис методологије	49
3.5.1 Клинички преглед испитаника	50
3.5.2 Лабораторијска испитивања	52
3.5.3 Остеодензитометријско одређивање укупне количне масног ткива	56
3.5.4 Ехокардиографски преглед	56
3.5.5 Коронарографски налаз из медицинске документације	56
3.6 Статистичка анализа	57
3.6.1 Величина студијског узорка	57
4. РЕЗУЛТАТИ	58
4.1 Карактеристике испитиване групе	58
4.2 Односи нивоа адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу	60
4.3 Промене нивоа адипонектина према старости код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу	61
4.4 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома	62
4.5 Утицај дужине трајања и броја компоненти метаболичког синдрома на ниво адипонектина	63
4.6 Повезаност нивоа адипонектина са крвним притиском	64
4.7 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности	67
4.8 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције	70
4.9 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије	76
4.10 Међусобна повезаност нивоа адипонектина и најзначајнијих параметара метаболичког синдрома	80
4.11 Карактеристике односа нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома у зависности од пола	80
4.12 Повезаност нивоа адипонектина са С-реактивним протеином	83
4.13 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима коронарне болести	84
4.14 Граничне вредности нивоа адипонектина за прогнозу коронарне болести	89
4.15 Закључак анализа о утицају метаболичког синдрома и коронарне болести на ниво адипонектина	90

4.16	Повезаност нивоа адипонектина са метаболичким и кардиоваскуларним факторима ризика	91
4.17	Повезаност нивоа адипонектина са скупом независних предиктора метаболичког синдрома и коронарне болести	92
4.18	Предикторске вредности нивоа адипонектина за параметре метаболичког синдрома и коронарне болести	93
5.	ДИСКУСИЈА	96
5.1	Односи нивоа серумског адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу	96
5.2	Повезаност нивоа адипонектина са полом и старосћу	98
5.3	Утицај метаболичког синдрома и коронарне болести на ниво адипонектина и његов предиктивни значај	99
5.4	Повезаност нивоа адипонектина са параметрима МС	101
5.5	Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности и степеном ухрањености/гојазности	102
5.6	Повезаност нивоа адипонектина са крвним притиском	105
5.7	Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије	107
5.8	Повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције	109
5.9	Повезаност нивоа адипонектина и С-реактивног протеина	115
5.10	Повезаност нивоа адипонектина са прогресијом коронарне болести	116
5.11	Повезаност нивоа адипонектина са електрокардиографским и ехокардиографским знацима и параметрима леве коморе	120
5.12	Повезаност нивоа адипонектина са тежином коронарне болести и начином реваскуларизације	121
5.13	Општи закључак о повезаности нивоа серумског адипонектина са параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести и кардио-метаболичким факторима ризика	124
5.14	Предиктивни значај нивоа адипонектина као биомаркера метаболичког синдрома и коронарне болести	126
6.	ЗАКЉУЧЦИ	130
7.	ПРИЛОЗИ РАДА	132
8.	ЛИТЕРАТУРА	148
9.	ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА	170
10.	ПРИЛОЗИ (Изјаве аутора)	
	ОБРАЗАЦ 1. Изјава о ауторству	
	ОБРАЗАЦ 2. Изјава о истоветности штампане и електронске верзије доктор. рада	
	ОБРАЗАЦ 3. Изјава о коришћењу	
11.	БИОГРАФИЈА	

1. УВОД

Општи осврт

Током еволуције, способност да се енергија конзервира у облику адипозног ткива сматрана је предношћу, пошто је храна била тешко доступна. Међутим, савремени начин живота, хиперкалоријска исхрана, смањена физичка активност, пушење и друге лоше навике, не могу да прате промене у генима, који су адаптирани на чување енергије, при чему настају озбиљне патолошке промене, гојазност, метаболички синдром и кардиоваскуларне болести. Атеросклероза је болест савременог човека; карактерише се променама у зидовима крвних судова, уз присуство атеросклеротичних плоча, које смањују њихову еластичност и квалитет. Нека обољења, метаболички синдром и животне навике потенцирају и убрзавају процес атеросклерозе, па самим тим и појаву коронарне болести.

"Човек је стар колико су му атеросклеротично промењени (стари) крвни судови".

У циљу одржавања хомеостазе многобројних метаболичких и имунолошких процеса организма, као компензаторни одговор, масно ткиво лучи јединствен протективни хормон, адипонектин. За разлику од осталих адипокина, адипонектин поседује васкулопротективно, вазодилататорно, антиинфламаторно, антиатерогено и антидијабетично дејство, а његове концентрације у серуму су ниже у патолошким стањима.

Задатак савремене медицине, првенствено кардиоваскуларне, је боље разумевање патофизиологије метаболичког синдрома и коронарне болести, првенствено проналажење специфичног и клинички корисног биомаркера ових ентитета. Рутинско мерење нивоа адипонектина у серуму може бити корисно у процени кардиоваскуларног ризика и спречавања кардиоваскуларних болести у општој популацији.

Циљ презентованог истраживања је разумевање потенцијалне повезаности нивоа серумског адипонектина пацијента у зависности од присуства метаболичког синдрома и/или коронарне болести и да се управо адипонектин уведе у рутинску праксу као клинички биомаркер у стратификацији кардиоваскуларног ризика.

1.1 Дефиниција и епидемиологија метаболичког синдрома и коронарне болести

Метаболички синдром (МС) представља скуп метаболичких поремећаја и кардиоваскуларних фактора ризика [висцерална гојазност, повишен крвни притисак, инсулинска резистенција, хиперинсулинемија, интолеранција глукозе, атерогени липо-протеински фенотип (хипертриглицеридемија, повећана концентрација LDL и смањена HDL-холестерола)] и главни је узрочник кардиоваскуларних (КВС) и других болести (1-3). Због различитих критеријума за дефинисање МС у свету, епидемиолошки подаци нису у потпуности прецизни и упоредиви за различите популације.

Преваленца МС у развијеном свету поприма најшире епидемијске размере. Према подацима Светске здравствене организације (СЗО) - *World Health Organization (WHO)* процењује се да око 20 - 25% светске популације има МС и да од компликација овог синдрома у свету годишње умире 3.2 милиона људи. У Северној Америци са овим проблемом живи преко 25%, али у неким регионима и до 45% људи, а са инсулинском резистенцијом око 25% људи; у развијеним и земљама у развоју 25 - 35% (4), где се у том просеку према процени налази четвртина до трећине становништва Србије. Преваленца МС на глобалном нивоу расте са порастом гојазности и дијабетеса тип 2 (ДМТ2). Према подацима Института за јавно здравље Србије "Батут" (5), забрињава податак да је у Србији 54% прегојазних и гојазних, а у Војводини чак 58.5%. Према резултатима истраживања на територији града Ниша у популацији одраслог становништва просечне старости 44.6 година, на основу свих пет *IDF*-критеријума за МС, преваленца МС је 43.3%. Особе са МС, док још увек немају испољен ДМТ2, ни исхемијску болест срца, са сваком постпрандијалном хипергликемијом трпе оштећење, или макар транзиторну дисфункцију ендотела услед оксидативног стреса и проинфламаторних механизма, што представља стање "преатеросклерозе" (субклиничке атеросклерозе). Временом често долази до клиничког испољавања компликација КВБ и/или ДМТ2 (6).

Резултати популационих студија показали су да је МС користан у предикцији укупног кардиоваскуларног и дијабетичког морбидитета и морталитета. Код особа са МС општи морталитет је већи за 6-7%, кардиоваскуларни за 12-17% и пет пута (6-7%) је већи ризик за ДМТ2 (7,8).

Имајући у виду да особе са метаболичким синдромом имају пет пута већу учесталост настанка дијабетеса, три пута већу учесталост обољевања и два пута већи ризик од смрти од акутног инфаркта миокарда, данас се метаболички синдром сматра главним узрочником епидемије кардиоваскуларних болести.

Кардиоваскуларне болести (КВБ) су болести система крвотока, срца и крвних судова; представљају велику и хетерогену групу обољења, где је исхемијска болест срца (ИБС) најчешћа.

ИБС (коронарна болест, болест коронарних артерија) представља оштећење миокарда, које настаје због поремећаја у равнотежи између потребе и снабдевања миокарда кисеоником, услед промена коронарне циркулације. Основни симптоми ИБС је ангинозни бол или еквивалент ангинозног бола. У оквиру исхемијске болести срца издваја се континуум миокардне исхемије од нестабилне ангине пекторис (НАП), преко инфаркта без СТ-сегмент елевације до инфаркта миокарда са СТ-сегмент елевације, познат као акутни коронарни синдром (АКС). (9)

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти у свету, Европи и код нас.

Према подацима СЗО сваке године у свету од КВБ умире више од 17 милиона људи (264/100000), што је сваки трећи умрли становник (31% укупно умрлих), односно сваке друге секунде умире једна особа, док само од акутног инфаркта миокарда (АИМ) оболи преко 6 милиона становника, од чега са смртним исходом скоро милион и по људи.

Светска федерација за срце упозорава да више од 60% оптерећења ИБС и 82% смртних исхода од болести срца и крвних судова потиче из ниско и средње развијених земаља.

Према пројекцијама СЗО за 2020. годину скоро 25 милиона становника биће жртве КВБ и предвиђен је пораст умирања, већи у неразвијеним земљама (128% код жена и 137% код мушкараца) него у развијеним земљама (29% код жена и 48% код мушкараца). (4)

Према европској статистици и повељи о здрављу срца сваке године од КВБ у Европи умире преко 4.3 милиона људи (606/100000), што је скоро сваки други умрли становник (47%), од чега се догоди више од милион АИМ и преко 1.9 милиона (388/100000) у Европској унији (*European Union*, EU), што је 40% свих смртних случајева; односно сваког минута у Европи умире 8 особа, од чега скоро четири у EU. Стопе инциденције и смртности од КВБ су генерално веће у Централној, а нарочито у Источној Европи (10).

Преглед водећих узрока умирања у свету, Европи и EU у 2011. години приказан је на графику 10 (Прилог 1).

Болести срца и крвних судова већ деценијама су водећи узроци оболевања, умирања и инвалидности, као и у развијеним деловима света, земљама у транзицији и земљама Источне Европе, тако да по смртности од КВБ у неколико предходних година, Србија достиже треће место у свету иза Русије и Украјине. Према подацима Института за јавно здравље Србије за 2013. годину у Србији је у 2012. години умрло 102.400 људи, од чега само од КВБ 54.972 (25.307 мушкараца и 29.665 жена), што је 53.7 % свих узрока смрти (график 1), или сваки други умрли (односно сваких 10 минута умире једна особа), а сваки 8. умрли био је у најпродуктивнијим годинама живота (25-64 године).

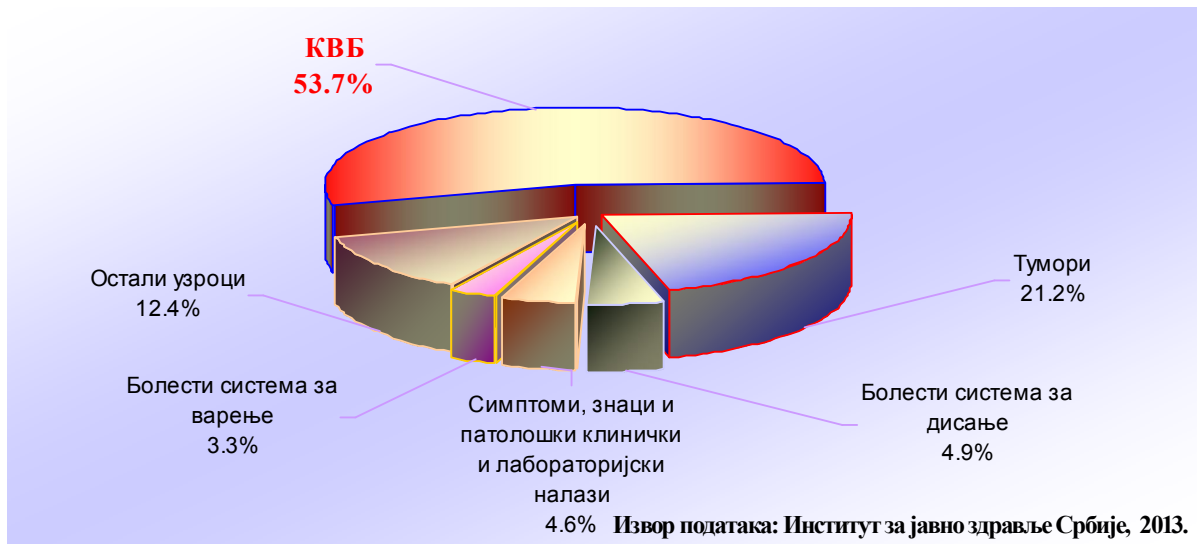


График 1. Водећи узроци умирања у Србији 2012. године

Стопа морталитета од 764/100000 становника је далеко виша од европског просека, али је нешто нижа од просека предходне деценије у Србији од 773/100000 становника. И поред чињенице да су у овом периоду стопе смртности од КВБ опале, Србија се налази у групи земаља са врло високим ризиком.

Акутни коронарни синдром, као најтежи облик ИБС и водећи здравствени проблем последњих деценија, према подацима регистра за АКС у Србији је у 2012. години евидентирано нових 22.981 случај (инциденција 291.4/100.000), умрло 5.817 особа са стопом морталитета од 80.8/100000 становника. Насупрот виших стопа смртности од КВБ код жена, стопа обољевања од АИМ су троструко више, а од нестабилне ангине пекторис двоструко више код мушкараца узраста од 25 до 64 године, него код жена истог узраста (5).

На основу наведених података може се закључити да кардиоваскуларне болести највише погоршавају квалитет живота и као водећи узрок смртности, скраћују очекивану дужину живота, нарочито радно способног становништва и један су од највећих здравствених и социјално-економских проблема земље.

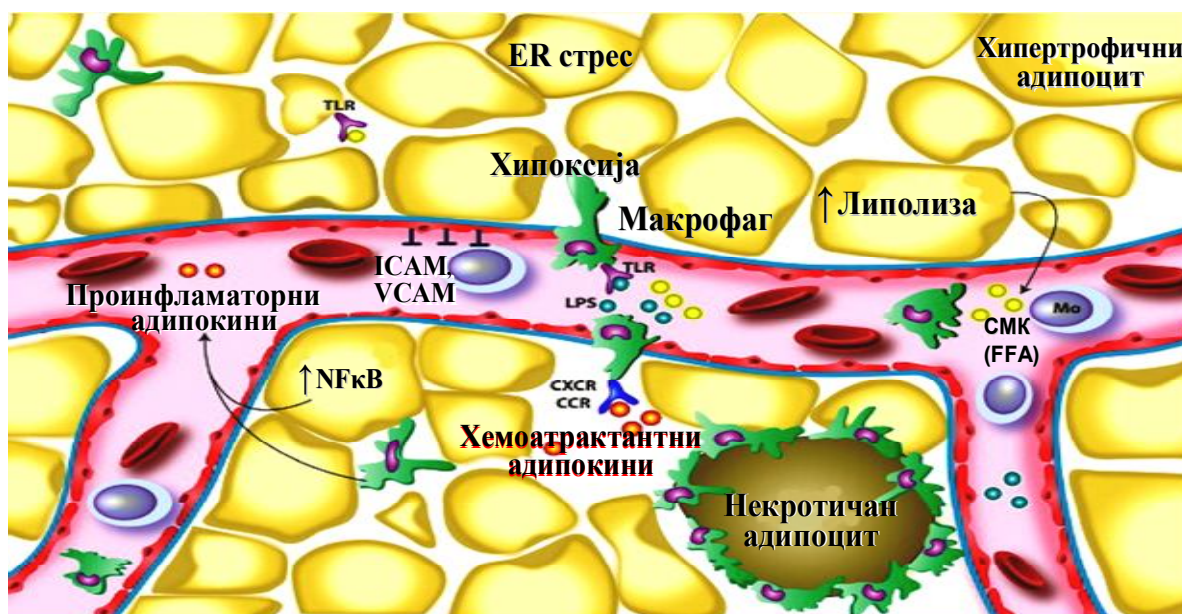
1.2 Развој дисфункционог масног ткива, гојазност и адипокини

Последњих година, масно ткиво се посматра као активни ендокрини орган који секретује преко 600 солубилних фактора. Међу овим факторима адипокини имају кључну улогу у хомеостазу разноврсних процеса у организму, укључујући регулацију уноса хране, потрошњу енергије, деловање инсулина, метаболизам глукозе и липида, ангиогенезу, регулацију крвног притиска и коагулацијске механизме.

Додатно, адипокини имају значајне системске ефекте на циљане органе, укључујући мозак, јетру, мишиће, ендотел, срце и β -ћелије панкреаса, и представљају медијаторе "адипо-кардиоваскуларне" осовине у потенцијалној повезаности масног ткива, срца и васкулатуре (11,12).

Гојазност и метаболички синдром су клиничка стања, која карактерише присуство хроничне субклиничке инфламације, хипоадипонектинемije и поремећај метаболичке хомеостазе, који су истовремено одговорни за развој атеросклерозе. Са настанком гојазности, као последица декомпензације заштитног механизма, односно продукције антиинфламаторног адипонектина, процес хипертрофије и/или хиперплазије адипоцита доводи до поремећаја интрацелуларне функције адипоцита, ендоплазматског ретикулума и митохондријалног стреса. У даљем процесу дисфункције масног ткива (слика 1) настаје инфилтрација адипозног ткива имуним ћелијама, стварање циновских адипоцита и њихове аутофагије и апоптозе, затим, инсулинска резистенција адипоцита, појачана продукција адипокина, слободних масних киселина (СМК - *free fatty acids, FFA*) и инфламаторних медијатора [интерлеукин IL-6 (*Interleukin-6*) и фактор туморске некрозе TNF- α (*Tumour necrosis factor- α*)] са системским последицама у виду инсулинске резистенције (*Insulin resistance, IR*) у скелетним мишићима и јетри.

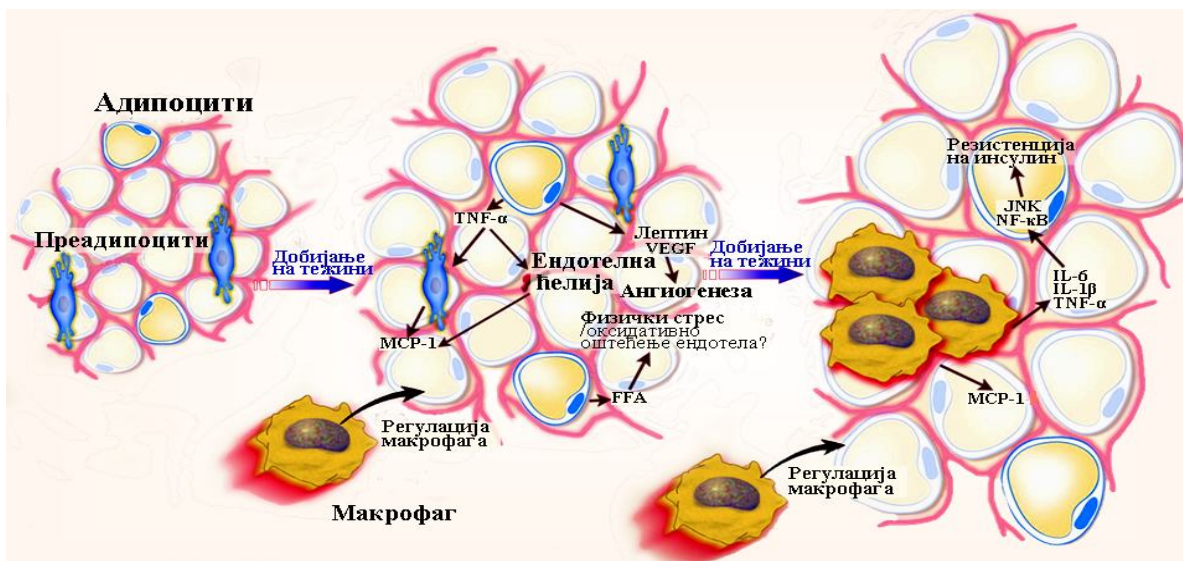
Истовремено, као последица ових процеса, настаје и апоптоза β -ћелија, гликотоксичност и липотоксичност панкреаса (13-15).



Слика 1. Развој дисфункционог масног ткива.

(Matthias B. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013; 27(2): 163-177)

Фактори који доводе до хипертрофије и/или хиперплазије адипоцита нису довољно истражени, али се зна да циркулишући нивои инсулина и гликокортикоида доводе до стимулације преадипоцитне диференцијације. Стрес ендоплазматског ретикулума (ER) доводи до оксидативног стреса у митохондријама и присуства ексцесних количина СМК и продукције реактивних кисеоничких врста ROS (*Reactive oxidative species*). Продукција TNF- α је стимулирана СМК (слика 2), што доводи до активације терминалне киназе JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) са последичном инсулинском резистенцијом адипоцита (16).



Слика 2. Улога адипокина у настанку дисфункције масног ткива и инсулинске резистенције у гојазности. (Wellen KE. JCI 2003; 112: 1785-1788)

Дисфункционална продукција адипокина, нарочито у хипертрофичном масном ткиву и „стање ниског степена инфламације" представља патогенетску везу између централне акумулације масти, инсулинске резистенције, хиперлипидемије и хипертензије, и предходи развоју метаболичких и васкуларних поремећаја, што потврђују недавно објављене студије (12,17). Адипокини, специфични (лептин, оментин, висфатин, резистин и апелин) и неспецифични цитокни (TNF- α , IL-6 и CRP) неповољно делују на кардиоваскуларни систем.

Лептин, као првооткривени адипокин у адипозном ткиву, омогућио је нова сазнања у разјашњавању процеса контроле уноса хране и потрошње енергије. Физиолошка улога лептина је регулација телесне масе деловањем на адипозно ткиво и центар за ситост у хипоталамусу механизмом негативне повратне спреге. Ефекате остварује везивањем за специфичне рецепторе, који се налазе у централном нервном систему и у многим периферним ткивима, као што су плућа, бубрези, мишићи и адипозно ткиво, а хормонским деловањем повећава активност 5-AMP-активираних протеин-киназа (AMPK, *Amp-activated protein kinase*), која омогућава оксидацију СМК. Са друге стране, лептин испољава истовремено вазо-констрикторни ефекат повећањем активности симпатичког нервног система и делује атерогено на крвне судове (18).

TNF- α пореклом из макрофага и адипоцита, утиче на адипогенезу путем фосфорилације и функционалне инхибиције пролифераторно активираниог рецептора PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*). Ослобођени солубилни TNF рецептор може да неутралише невезани TNF- α у циркулацији и инхибише накнадни развој TNF- α -индуковане инсулинске резистенције и адипогенезе. Предоминантно секретован од стране макрофага инфилтрованих у масном ткиву, снажан је инхибитор синтезе адипонектина и његова повећана секреција у висцералном масном ткиву може бити разлог редукције сниженог нивоа адипонектина у висцералној гојазности (19). TNF- α редукује секрецију адипонектина од стране масног ткива и укључен је у патогенезу инфламације и инсулинске резистенције. У гојазних и инсулин-резистентних особа има битну улогу у процесу атерогенезе, пошто повећаном секрецијом условљава како иницијацију, тако и пропацију формирања атеросклеротичних лезија. Поред тога, стимулише адхезију моноцита на површину ендотелних ћелија, тако што повећава експресију адхезионих молекула, ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular cell-adhesion molecule-1*), моноцитно хемотактичких протеина MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) и E-селектина (*E-selectin*) у ендотелним и васкуларним глаткомишићним ћелијама (слика 2,3).

Такође, TNF- α редукује биорасположивост азот оксида (NO[□]) у ендотелним ћелијама и смањује ендотел-зависну вазодилатацију, чиме доприноси ендотелној дисфункцији (19,20).

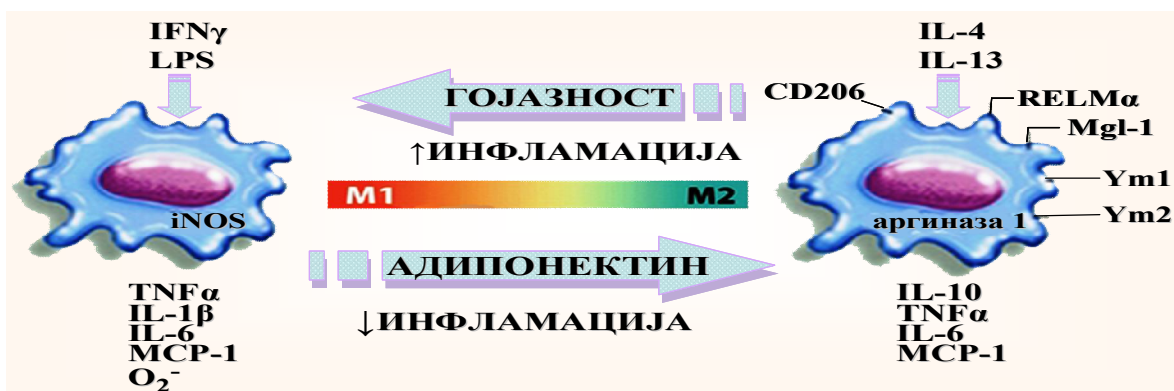
Интерлеукин IL-6 је мултифункционални цитокин, кога производе различите ћелије: фибробласти, ендотелне ћелије, макрофаги и адипоцити. Проинфламаторно дејство испољава стимулисањем продукције C-реактивног протеина у јетри. Екпресија IL-6 у масном ткиву и ниво у крви позитивно корелишу са величином масне масе тела, инсулинском резистенцијом и гликозном интолеранцијом.

C-реактивни протеин (*C-reactive protein, CRP*) је најпознатији маркер васкуларне инфламације и предиктор развоја атеросклерозе. Како је CRP неспецифичан маркер, главна му је улога неспецифична одбрана организма. Везује се за липидне структуре, липопротеине, и овако везан снажно активира класичан систем комплемента. Нивои CRP-а су често повећани у различитим инфламаторним стањима АКС-а, код траума и тумора. Овај облик одређивања CRP-а је олакшан увођењем високосензитивних есеја hs-CRP (*haysensitive CRP*), који су сада комерцијално доступни, што мерење чини лаким, јефтиним, прецизним и репродуктивним.

Будући да је CRP неспецифичан маркер, треба га посматрати у склопу клиничке слике болесника, при чему је пожељно увек поредити тренутне вредности са претходним.

□ азот оксид NO - азот моноксид

Гојазност доводи до појачаног лучења проинфламаторних адипокина TNF- α , IL-6, резистина, лептина, ангиотензина, инхибитора активације плазминогена PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*), моноцитно хемотактичког протеина MCP-1 и до смањеног лучења адипонектина индукцијом фенотипа M1 макрофага (слика 3). Посебно значајна улога адипонектина у гојазности је у поларизацији макрофага, односно индукцији активације алтернативног фенотипа M2 у макрофагима, који повећава експресију антиинфламаторног IL-10 и смањује проинфламаторне медијаторе посредством активности PPAR- γ (21,22).



Слика 3. Алтернативни пут активације макрофага адипонектином.

(Joan C. Front. Immun., 2011; doi: 10.3389/fimmu.2011.00049)

Интеракције адипонектина и IL-10 утичу на снижење инсулинске резистенције у масном ткиву и васкуларне инфламације, пошто селективно повећавају експресију ткивног инхибитора металопроотеиназа TIMP-1 (*Tissue inhibitors of metalloproteinases-1*), mRNA и ниво протеина у хуманим моноцитима/макрофагима (23,24).

1.3 Структура адипонектина и адипонектински рецептори

Адипонектин (*adiponectin*, АД) је јединствен адипокин, веома значајан хормон у хуманој физиологији и патофизиологији КВС система. За разлику од осталих адипокина, специфичан је по биолошким особинама и функцијама у хомеостази глукозе и липида и вишеструким протективним улогама у метаболичким и васкуларним поремећајима (25).

Адипонектин је откривен 1995. године од стране четири различите јапанске и америчке групе научника и у литератури означавањем различитим номенклатурама, почев од GBP28-гелатин везујући протеин-28, ACRP (*adypocyte complement-related protein*), apM1 (*adipose most abundant gene transcript 1*), до садашње ознаке за адипонектин adiipoQ (26).

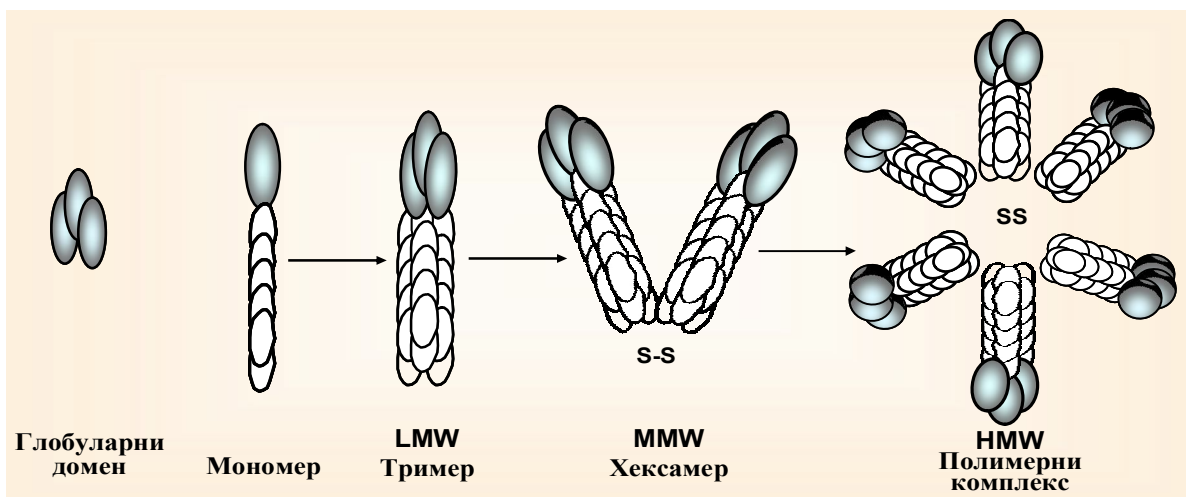
Адипонектин је адипоцитно-специфични плазма протеин од 247 аминокиселина, чију примарну структуру граде четири различита домена: N аминокиселинска сигнална секвенца, варијабилни регион, домен сличан колагену (сAd), одговоран за изградњу секундарне и терцијалне структуре и C карбокси-терминални глобуларни домен (gAd), којим се остварују биолошки ефекти (слика 4).



Слика 4. Структура адипонектина.

(Radjainia M. Journal of Molecular Biology 2008; 381(2):419-30)

Адипонектин се у циркулацији налази у различитим облицима (слика 5), који укључују: тримере - адипонектин ниске молекулске тежине LMW (*low-molecular weight*), 180 kDa, хексамере - адипонектин средње молекулске тежине MMW (*middle-molecular weight*) и структуре олигомера вишег реда - адипонектин високе молекулске тежине HMW, 400-600 kDa (*high-molecular weight*). У циркулацији се може наћи и глобуларна форма адипонектина, фрагмент настао протеолитичком разградњом потпуног адипонектинског протеина.



Слика 5. Олигомерни облици адипонектина.

(Radjainia M. Journal of Molecular Biology 2008; 381(2): 419-30)

Мономерна форма адипонектина до сада није детектована у природним условима. Тримери адипонектина настају хидрофобним интеракцијама између глобуларних домена и представљају основну градивну јединицу адипонектина. Два тримера преко дисулфидних веза формирају хексамере, који се даље полимеризују у веће полимерне комплексе од 12-18 протомера, молекуле веће тежине, који подсећају на букет - NMW (27).

Формирање NMW олигомерних комплекса је регулисано хидроксилацијом и гликозилацијом лизинских резидуа. Супституција аргинина са лизином ремети хидроксилацију и гликозилацију лизина и инхибира настанак NMW адипонектина (28).

Дисулфидне везе и цистеин блузу N аминокиселина терминалне сигналне секвенце имају значајну улогу у процесу олигомеризације хексамерних, као и октадекамерних изоформи адипонектина (29).

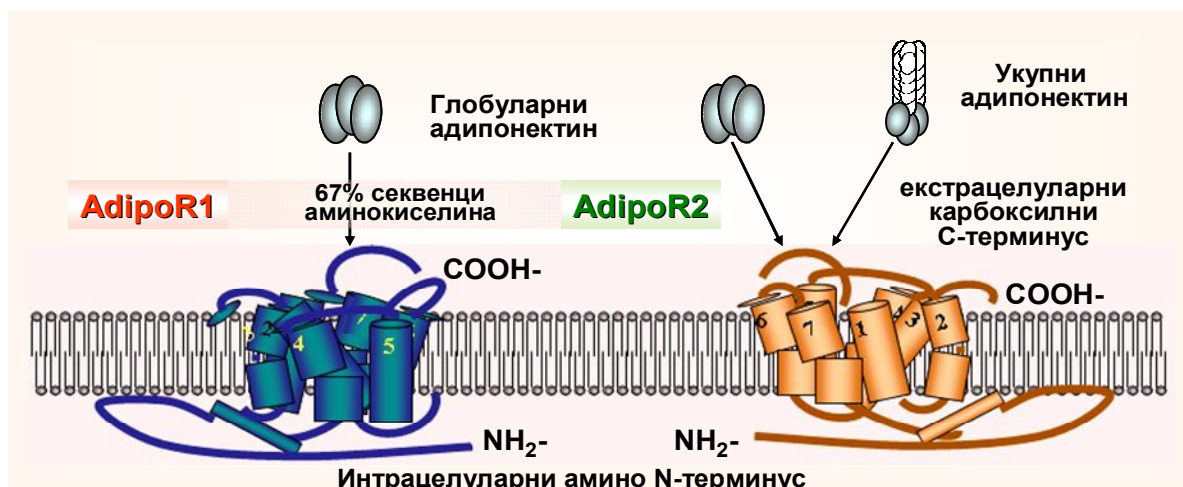
Изоформе адипонектина се разликују по биолошким функцијама, способности везивања за ткива и изотипу рецептора. Тримери одражавају повећану биоактивност, прекурсори су полимера и активирају AMPK у скелетним мишићима (30). Са друге стране, NMW облик првенствено смањује гликозну продукцију у јетри, штити срчане и ендотелне ћелије од апоптозе (31) и значајно је повезан са инсулинском резистенцијом и метаболичким синдромом, што указује да је олигомеризација адипонектина значајна за биолошке функције.

Сматра се да је високомолекуларни адипонектин биолошки најактивнији и налази се у вишој концентрацији код жена, док су код мушкараца више у облику тримера или хексамера (32). Глобуларно подручје адипонектина дели хомологну секвенцу са неколицином других протеина, као што су комплемент фактор протеин C1q, колаген типа VIII и X, TNF- α , што указује на њихово заједничко еволутивно порекло (33,34).

Адипонектин остварује своје биолошке функције делом везивањем за рецепторе, делом независно од рецептора. Откриће рецептора адипонектина (AdipoRs) *Kadovakija* и сарадника, олакшало је схватање молекуларних механизма, који чине основе вишеструке улоге адипонектина. AdipoR1 и AdipoR2 су два блиска хомолога (слика 6), који у свом саставу имају 67% истих секвенци аминокиселина (35).

Рецептори за адипонектин припадају класи седам-трансмембранских рецептора, који се разликују у топологији крајева, интрацелуларни аминокиселини N-терминус и екстрацелуларни карбоксилни C-терминус (36).

AdipoR1 је обилно експримиран у скелетној мускулатури, кардиомиоцитима (37), β -ћелијама панкреаса (38), а AdipoR2 преодминантно у јетри (35).



Слика 6. Шематски приказ топологије рецептора AdipoR1 и AdipoR2.

(Yamauchi T. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism; xxx 2013; 1-9)

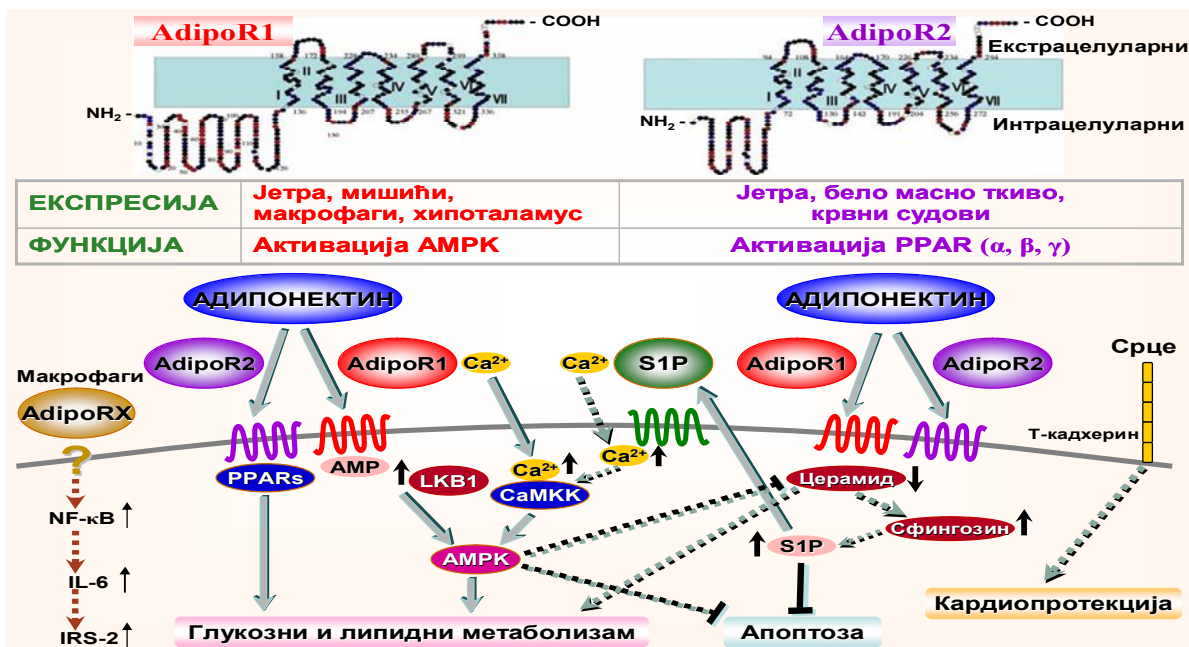
Оба рецептора се налазе у ендотелним ћелијама (39,40) и адипоцитима, што потврђује да адипонектин остварује своје биолошке аутокрине/паракрине ефекте у масном и васкуларном ткиву. Рецептори AdipoRs се налазе и у хуманим моноцитима и макрофагима, што је значајно за антиинфламаторну имуно-модулаторну улогу адипонектина (41,42).

Специфична експресија адипонектинских рецептора указује да се адипонектин испољава првенствено на периферији, али је показано и његово централно дејство у хипоталамусу, где учествује у регулацији уноса енергије и контроли крвног притиска (43).

Рецептор AdipoR1 је високог афинитета за глобуларни адипонектин и ниског за укупни, док је AdipoR2 интермедијарног афинитета и за глобуларни и укупни адипонектин.

Након везивања адипонектина за одговарајуће рецепторе у скелетним мишићима, јетри и другим циљним ткивима, долази до активирања специфичних сигналних путева и молекула, као што су АМПК, посредством AdipoR1, лиганда за рецептор PPAR- α , посредством AdipoR2 (слика 7) и митогеном активирани протеинске киназе p38 MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*), што резултује порастом транспорта глукозе, инхибицијом глуконеогенезе и појачаном оксидацијом масних киселина (42,44).

Хексамерни облик високомолекуларног адипонектина, може се селективно везати још за један мембрански рецептор, недавно откривен, Т-кадхерин (*T-cadherin*), који припада GPI "усидреним" протеинима у ћелијској мембрани. За разлику од осталих кадхерина, не поседује интра-целуларни домен (45), а за разлику од AdipoR рецептора, високо је експримиран на мембранама кардиомиоцита, скелетно-мишићних ћелија и на готово свим ћелијама које граде крвне судове, глаткомишићним, ендотелним ћелијама и перицитима (46).

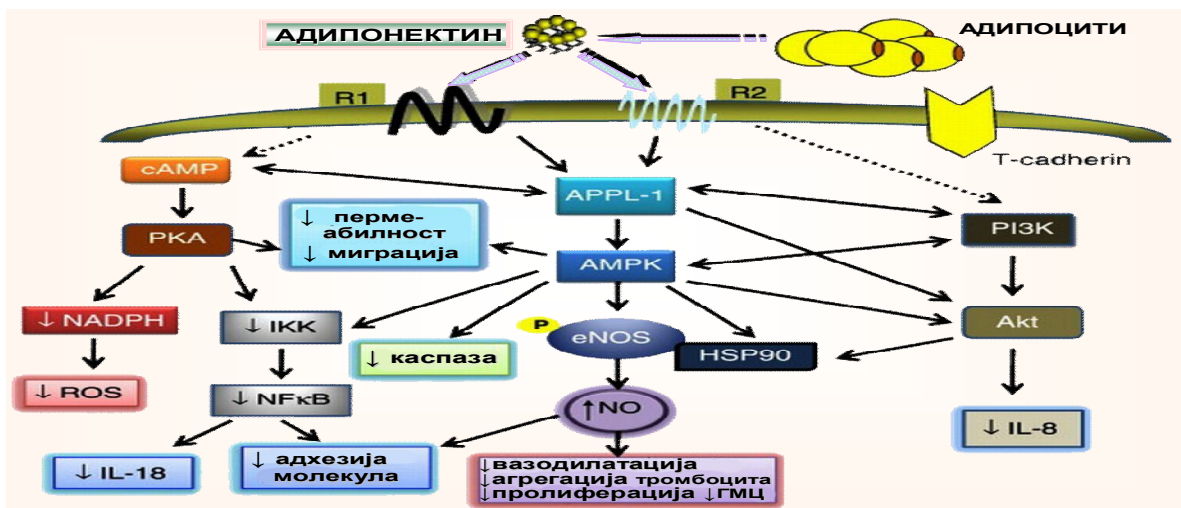


Слика 7. Функционална анализа адипонектинских рецептора.

(Yamauchi T. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013, 1-9)

Недавно објављена студија *Parker-a* је потврдила улогу мембранских протеина Т-кадхерина, који могу локализовати адипонектин у васкуларном ендотелу у реваскуларизационом одговору на хроничну исхемију и у условима кардијалног и васкуларног стреса код исхемије срчаног мишића и васкулатуре (47). Поред рецептор-зависних ефеката, високе концентрације адипонектина у циркулацији сугеришу и рецептор-независне активности адипонектина, као што су везивање за факторе раста, хемокине и/или компоненте екстрацелуларног матрикса.

Сложена мрежа сигналних путева адипонектина (слика 8) се остварује везивањем за рецепторе (AdipoR1, AdipoR2 и Т-кадхерин).



Слика 8. Сигнални путеви адипонектина.

(Vaiopoulos AG. International Journal of Cardiology 2012; 155(2): 188-193)

Адипонектин остварује функције посредством адоптерног протеина APPL-1 (*Adaptor protein*), који садржи три домена: плекстрински хомологни домен PH (*Pleckstrin homology domain*), фосфотирозин-везујући домен РТВ (*phosphotyrosine-binding domain*) и "zipper leucine domen" (*leucine zipper domain*). APPL-1 стимулише различите сигналне путеве, од којих су најзначајнији: сАМР/РКА (*Cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A*), АМРК и PI3K/Akt (*phosphatidylinositol 3-kinase-Akt*). Сигнални пут сАМР/РКА је значајан у редукцији ROS и инхибира активности NF-κB, IL-18 и адхезионих молекула. АМРК сигнална каскада регулише липидни и глукозни метаболизам, ћелијску пермеабилност, повећава синтезу NO, блокира продукцију каспазе и интерреагује са PI3K-Akt путем, којим се смањује хемотактни фактор IL-8 (34).

1.4 Продукција и регулација нивоа адипонектина

Адипонектин је цитокин, "адипокин" који се углавном секретује од стране масног ткива и циркулише у концентрацијама значајно вишим код метаболички здравих особа нормалне телесне тежине. Адипонектин се продукује првенствено у белом масном ткиву (у зечевима и у мрком масном ткиву) и то из зрелих адипоцита. Епикардијално масно ткиво такође продукује адипонектин, што има значаја у коронарној ендотелној дисфункцији (48). Испитивања су показала да је ниво адипонектина са висцералним масним ткивом у статистички значајнијој инверзној корелацији, него са укупним, што указује да ниво адипонектина није детерминисан само количином масног ткива, већ њеном дистрибуцијом (49,50). Нижи ниво адипонектина је уочен у особа са гојазношћу, инсулинском резистенцијом, есенцијалном хипертензијом и код особа са КВС обољењима, као и већа инциденца КВС смртности у особа са хипоадипонектинемијом (51-53).

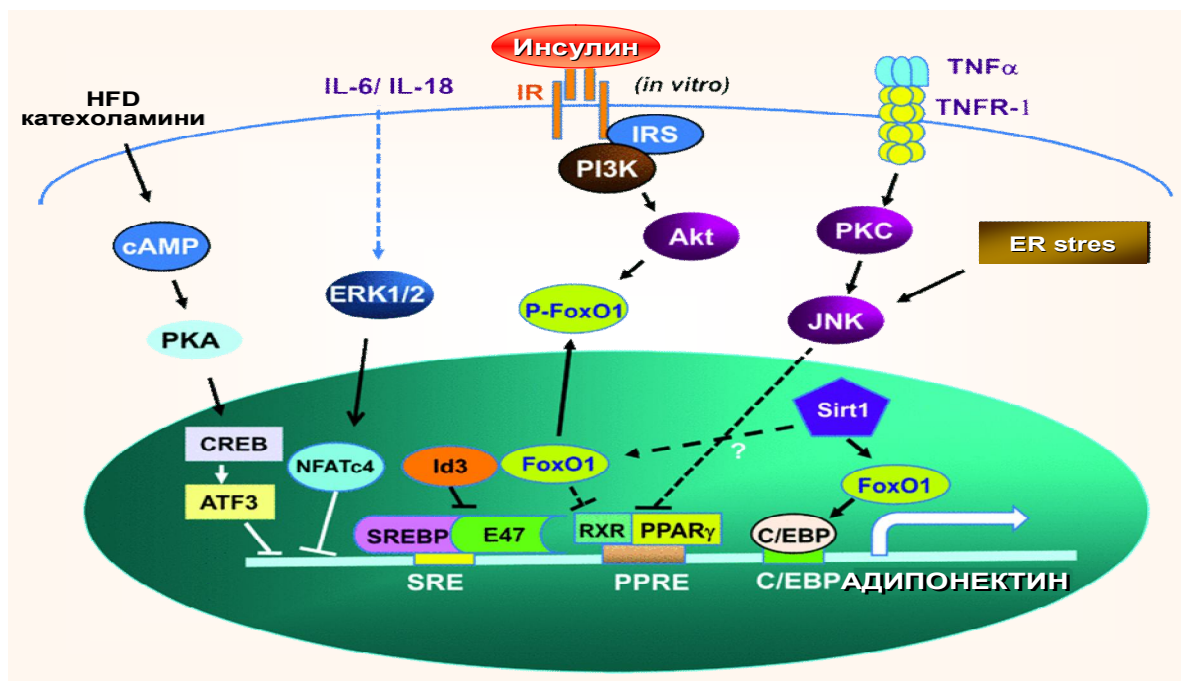
Колико је овај хормон важан за организам говори и чињеница да је адипонектин стабилан кроз еволуцију сисара. Јавио се са појавом заштитног, не само енергетског мрког масног ткива, него топлотног резервоара код животиња из северних предела. Због тога се ген за адипонектин слабо мењао током времена и идентичан је времену настанка. Експресија адипонектинског гена је строго контролисана, због чега рефлектује сигурну дијагностичку потпору одређивања његовог нивоа, као маркера комплетног метаболичког статуса организма.

Комплексни механизми промена концентрације адипонектина и метаболичких параметара нису још у потпуности истражени.

Циркулишући ниво адипонектина је строго контролисан генетским факторима (46%) и остаје релативно константан. Занимљиво је да део хромозома за хумани адипонектин 3 (3q27) садржи и "quantitative trait locus" (QTL) са снажним утицајем на фенотипове хипертензије и метаболичког синдрома (54,55). Промоторни део *Apm1* садржи сагласне секвенце за PPAR- α , али може бити подложен модификацијама спољне средине, као што је унос масти и стрес. PPAR- γ агонисти повећавају експресију адипонектина у *in vivo* и *in vitro* условима (56).

Регулација експресије адипонектина у адипозном ткиву је веома сложена; укључује многобројне контролне путеве: диференцијацију адипозног ткива, активацију транскрипционих фактора и индукцију експресије гена за адипонектин, метаболичке путеве у адипоцитима (липолизу и липогенезу) и целуларне догађаје.

Експресију гена за адипонектин у адипоцитима стимулишу следећи транскрипциони фактори: PPAR- γ , C/EBP- α (*CCAAT/enhancer-binding protein- α* ; CCAAT-појачани везујући протеин), SREBP-1c (*sterol regulatory element-binding protein-1c*), FoxO1 (*forkhead box O1*) и специфични протеин Sp1 (*specificity protein 1*), лекови тхиазолидинедиони, тироидни хормони, фибрати и антихипертензивни (слика 9).



Слика 9. Регулација адипонектинске секреције.

(Liu M. Biochem. J. 2010; 425(1): 41-52)

Главни адипонектин-стимулишући сигнални пут PPAR- γ укршта се и делује са бројним другим сигналним путевима везаних за хомеостазу адипонектина (C/EBP, SREBP, FoxO1 и Sp1).

Са испољеним дејством у масном ткиву PPAR- γ је кључни регулатор у експресији свих гена укључених у метаболизам липида и позитиван регулатор генске експресије адипонектина. Усходна регулација генске експресије адипонектина постиже се углавном адипонектин-стимулишућим транскрипционим фактором PPAR- γ , који преко FoxO1-C/EBP- α комплекса, стимулише повећану експресију Sirt1 и адипонектина. Занимљиво је да посредством PPAR адипонектин показује ауторегулаторни механизам генске експресије до одређеног степена. Механизмом негативне повратне спреге PPAR- γ делује на ниво адипонектина, пошто се активира када је адипонектин већ излучен, док PPAR- α стимулише везивање свих PPAR транскрипционих фактора и механизмом позитивне повратне спреге повећава ефекат адипонектина (57,58).

Експресија mRNA за адипонектин већа је у субкутаном масном ткиву него у висцералним депоима масти, где увећани адипоцити стварају мање количине адипонектина (59,60).

Имајући у виду да је адипонектин искључиво испољен у зрелим адипоцитима, може се закључити да функционише као локални аутокрини фактор у масном ткиву јер промовише диференцијацију преадипоцита у адипоците и утиче на испољавање потпуних фенотипских особина адипоцита, узимајући у обзир и акумулацију липида, транспорт глукозе и осетљивост на инсулин.

Прецизан механизам којим инсулин стимулише биосинтезу адипонектина остаје нејасан, али супресија активности FoxO1, трансрецептора PPAR- γ , може допринети стимулацији. Инсулин смањује концентрацију адипонектина у људи (и мишева), док експериментални *in vitro* докази упућују на позитиван утицај инсулина. Негативна корелацијска веза инсулина и нивоа адипонектина доказана је *in vivo*. Треба напоменути да и хиперинсулинемија значајно смањује ниво адипонектина у плазми код еугликемијских стања, као и чињеницу да HMW адипонектина селективно делује на снижену регулацију у стањима хиперинсулинемије и ДМТ2. Претходно наведено наводи на закључак да инсулин функционише као негативни регулатор биосинтезе и секреције адипонектина *in vivo*. Разлог различитом ефекту деловања инсулина остаје и даље непознаница, али је могуће да инсулин може да активира неке сигналне путеве, који индиректно врше супресију биосинтезе и секреције адипонектина *in vivo*, што се наравно мора доказати у даљим истраживањима (57,61).

Поред тога, експресију адипонектина супримирају и симпатички нервни систем SNS (*Sympatic nerve system*), глюкокортикоиди, PAI-1, пролактин, хормон раста и андрогени и висококалорична исхрана. На регулацију адипонектина утичу бројни целуларни догађаји, као што је оксидативни стрес и активност ендоплазматског ретикулума, продукција цитокина (TNF- α , IL-6 и IL-1 β), протеина учесника у васкуларној хемостази, хемокина MCP-1 и осталих адипокина (лептин, резистин).

Адипонектин циркулише у концентрацијама значајно вишим него други циркулаторни хормони (лептин, инсулин и други) и чини око 0.01% укупних протеина плазме (62).

Вазоконстриктори из ендотелних васкуларних ћелија, ендотелин ЕТ-1 (*Endothelin*) и ангиотензин II, утичу инхибиторно на секрецију адипонектина дејством на васкуларни ендотел и цитоскелет, без утицаја на транскрипцију гена за адипонектин (59).

Код здравих особа истовремена циркардијална експресија адипонектина и његових рецептора доприноси повећању биолошких ефеката адипонектина. Експресија је снижена у касним вечерњим сатима, што је слично времену максималног деловања инсулинске резистенције, док је најизраженија у раним јутарњим сатима, до када је повећана оксидација масних киселина. Нарушавање циркардијалног ритма доводи до знатних метаболичких поремећаја. Скорашња истраживања у гојазних жена потврђују да ниво mRNA адипонектина и његових рецептора осцилира у истим фазама у току дана и да циркардијални ритам адипонектина слаби са развојем метаболичког синдрома (63,64).

Иако постоји преко 10.000 извештаја у литератури од открића адипонектина, физиолошка улога овог хормона није позната у потпуности.

У физиолошким условима адипонектин има протективну улогу у одржавању инсулинске сензитивности, антиинфламаторну у превенцији проинфламаторне реакције многобројних цитокина и адхезије циркулишућих тромбоцита и леукоцита, васкулопротективну улогу у одржавању васкулатуре у вазодилататорном стању и инхибицији миграције и пролиферације глаткомишићних ћелија крвних судова. На овај начин адипонектин испољава значајну физиолошку улогу у регулацији инсулинске и васкуларне хомеостазе.

Последњих неколико година адипонектин, као хормон, привлачи пажњу бројних истраживача и због својих особина, да је лако мерљив, стабилан у циркулацији, не подлеже великим дневно-ноћним осцилацијама у концентрацијама и да његов однос инверзно корелише са многобројним метаболичким поремећајима и болестима (65).

У здравих особа нормалан ниво адипонектина испољава антиинфламаторно дејство супресијом експресије TNF- α и IL-6. У болестима код којих доминира стање акутне инфламације или инфламације средњег степена, ниво адипонектина је снижен као резултат деловања проинфламаторних цитокина и егзарцезације или прогресије болести. Физиолошка улога адипонектина још увек није довољно испитана, као ни повишен ниво адипонектина у хронично инфламаторним болестима (слика 10). (66)

Хипоадипонектинемиа је удружена са инфарктом миокарда код млађих особа, независно од других конвенционалних фактора ризика (67).



Слика 10. Нивои адипонектина у различитим инфламаторним стањима.

Гојазност је удружена са инфламацијом "средњег" степена, а повећање адипоцита резултује смањењем продукције адипонектина, чиме се одржава проинфламаторно стање, најчешће код метаболичког синдрома и кардиоваскуларних болести.

Интересантно је да у болестима које нису повезане са гојазношћу, али јесу са хроничном инфламацијом, аутоимуне и КВС болести (хронична систолна срчана инсуфицијенција, ДМТ1, системски еритемски лупус SLE (*lupus erythematosus*), реуматоидни артритис (RA), показују повишен ниво адипонектина, као и код пацијената са хипертрофичном кардиомиопатијом удруженом са дијастолном дисфункцијом (68).

Постоји мали број студија које су се бавиле утицајем спољне средине на појаву гојазности и ниво адипонектина у различитим етничким групама.

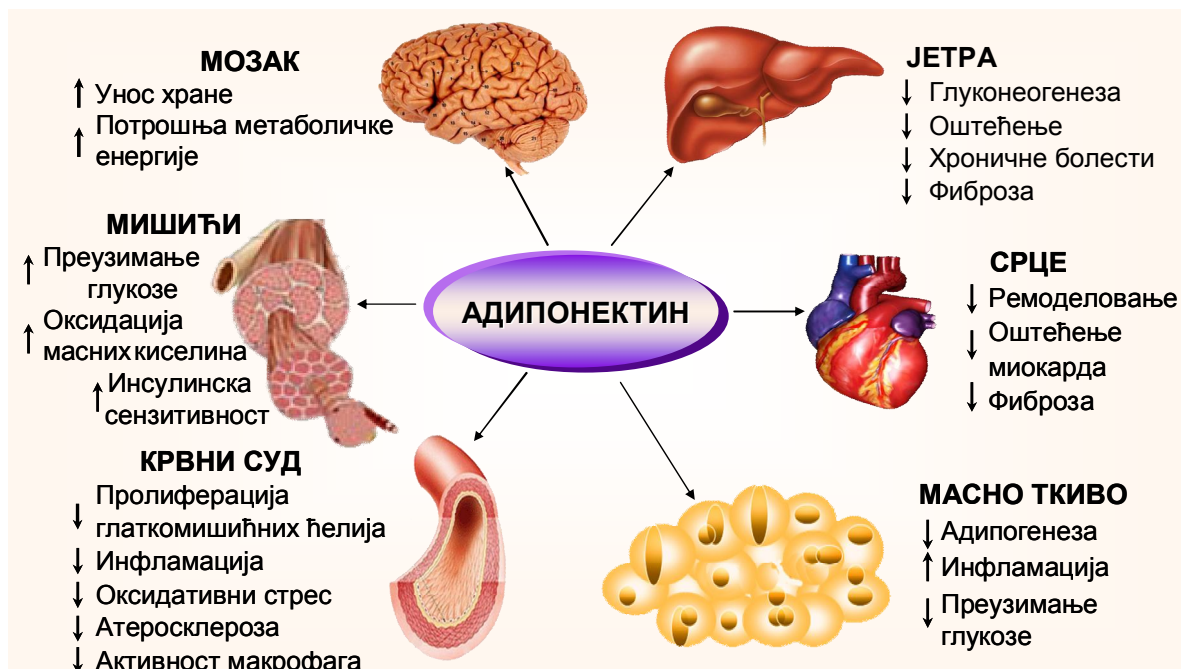
Истраживање у којем су упоређиване две групе Пима Индијанаца је указало да ниво адипонектина зависи и од етничке структуре становништва; једних који живе на југозападу SAD-а и оних који живе на северозападу Мексика. Резултати су показали да је адипонектин значајно нижи у популацији Индијанаца који живе у Америци, код којих је заступљен иначе седатеран начин живота са висококалоричном исхраном и имају повећану инциденцу гојазности и дијабетеса, за разлику од мексичких, који имају здравији животни стил, сличан њихових предака са нискокалоричном исхраном (69).

Резултати истраживања Schutte-a (70) су показали значајно нижи ниво адипонектина у афро-америчких жена у односу на жене беле расе са Кавказа ($12.0 \leq 13.7 \text{ ng/mL}$, $p < 0.05$) нормалне тежине и без статистички значајне разлике у групама гојазних жена истог порекла.

Постоје два могућа објашњења утицаја етничке разлике на ниво адипонектина. Прво, генетски фактори имају доминантну улогу у одређивању нивоа адипонектина (46%), као и у односу адипонектина са компонентама МС. У гену рецептора за адипонектин описани су и полиморфизми који су удружени са гојазношћу и инсулинском резистенцијом. Повезаност нивоа адипонектина и гојазности још увек није у потпуности разјашњена. Друго, социјални фактори и фактори околине делују различито у зависности од животног стандарда популације у развијеним земљама, као што је Западна Европа и Америка, у односу на популацију афричког сиромашног порекла и са лошим животним условима (55).

1.5 Плеотропне биолошке улоге адипонектина

Адипонектин учествује у регулацији многобројних физиолошких метаболичких и имунолошких функција, посредством широког спектра деловања на циљне органе (слика 11): јетру, миокард, мишиће и васкуларни ендотел, и остварује инсулинсензитивно, анти-инфламаторно, антиатерогено и кардиопротективно деловање.

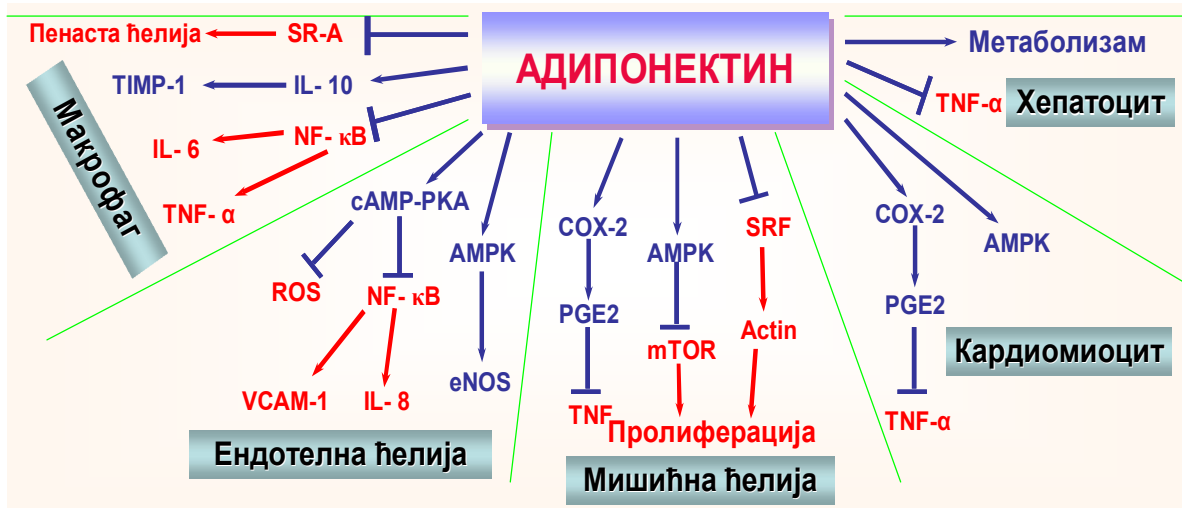


Слика 11. Утицај адипонектина на циљне органе.

1.6 Метаболичке улоге адипонектина

Адипонектин има велику улогу у обезбеђењу хомеостазе многих метаболичких процеса у организму директним и индиректним механизмима. Иако није у потпуности разјашњена физиолошка улога, адипонектин се налази у циркулацији и локално у повећаној концентрацији код метаболички здравих особа, што га такође издваја у односу на друге цитокине.

У физиолошким условима адипонектин има протективну улогу (слика 12): антиинфламаторну улогу, преодминантно блокадом TNF- α , инсулин-сензитивишућу улогу у хепатоцитима и скелетно-мишићним ћелијама синергистичким деловањем са укрштеним сигналним путевима везаним за инсулин-рецептор сигнализацију; превентивно и антиатхезивно дејство на циркулишуће тромбоците и леукоците; хомеостатичку улогу у одржавању васкулатуре у адекватном нивоу вазодилатације, посредством сAMP-РКА и АМПК сигналних молекула у ендотелним ћелијама; као и инхибиторно дејство на миграцију и пролиферацију глатко-мишићних ћелија крвних судова. Доказана је и директна кардиопротективна функција дејством на кардиомиоците путем стимулације синтезе АМПК и инхибиције простагландина PG-E2 и других проинфламаторних сигналах путева (71).



Слика 12. Метаболички ефекти адипонектина на целуларном нивоу.

(Zhao V. Hypertension 2008; 51: 8-14)

Примарно дејство, као инсулински сентизајзер, адипонектин остварује у скелетним мишићима и јетри, смањује липидну синтезу и глуконеогенезу, чиме одржава ниво глукозе, триглицерида и слободних масних киселина у крви (44,62).

У скелетним мишићима и периферним ткивима адипонектин стимулише фосфорилацију тирозина инсулинских рецептора, чиме повећава инсулинску сензитивност. Посредством директне стимулације снажног метаболичког сензора ензима АМПК, учествује у одржавању целуларне енергетске хомеостазе, повећаног транспорта и утилизације глукозе, пораста маснокиселинске оксидације, редукције глуконеогенезе и липогенезе (72).

У јетри адипонектин смањује синтезу VLDL триглицерида, односно стварање СМК, смањује продукцију глукозе и регулише глукозну хомеостазу, смањује активност глуконеогених ензима [фосфоенолпируват карбоксикиназа ПЕРСК (*Phospho-enolpyruvate carboxykinase*), глукоза-6 фосфатаза)], чиме повећава оксидацију масних киселина.

Директно дејство адипонектина на продукцију инсулина тек се треба утврдити.

У васкуларном ендотелу, адипонектин смањује адхезију моноцита за васкуларни ендотел, инхибира трансформацију макрофага у пенасте ћелије и инхибира пролиферацију и миграцију глаткомишићних ћелија (25,73).

Адипонектин утиче првенствено на катаболизам триглицерида посредством AdipoR2 рецептора и АМП киназне активности, редукујући интрамукуларне депое триглицерида (74). PPAR- α је важна за оксидацију масних киселина, док АМПК и р38 АМПК су одговорне за оксидацију масних киселина и транспорт глукозе. Иако није у потпуности дефинисана, пострецепторска сигнализација описана код скелетних мишића, јетре и адипоцита, чини се кључном кариком у контроли метаболичке хомеостазе.

1.7 Антиинфламаторна улога адипонектина

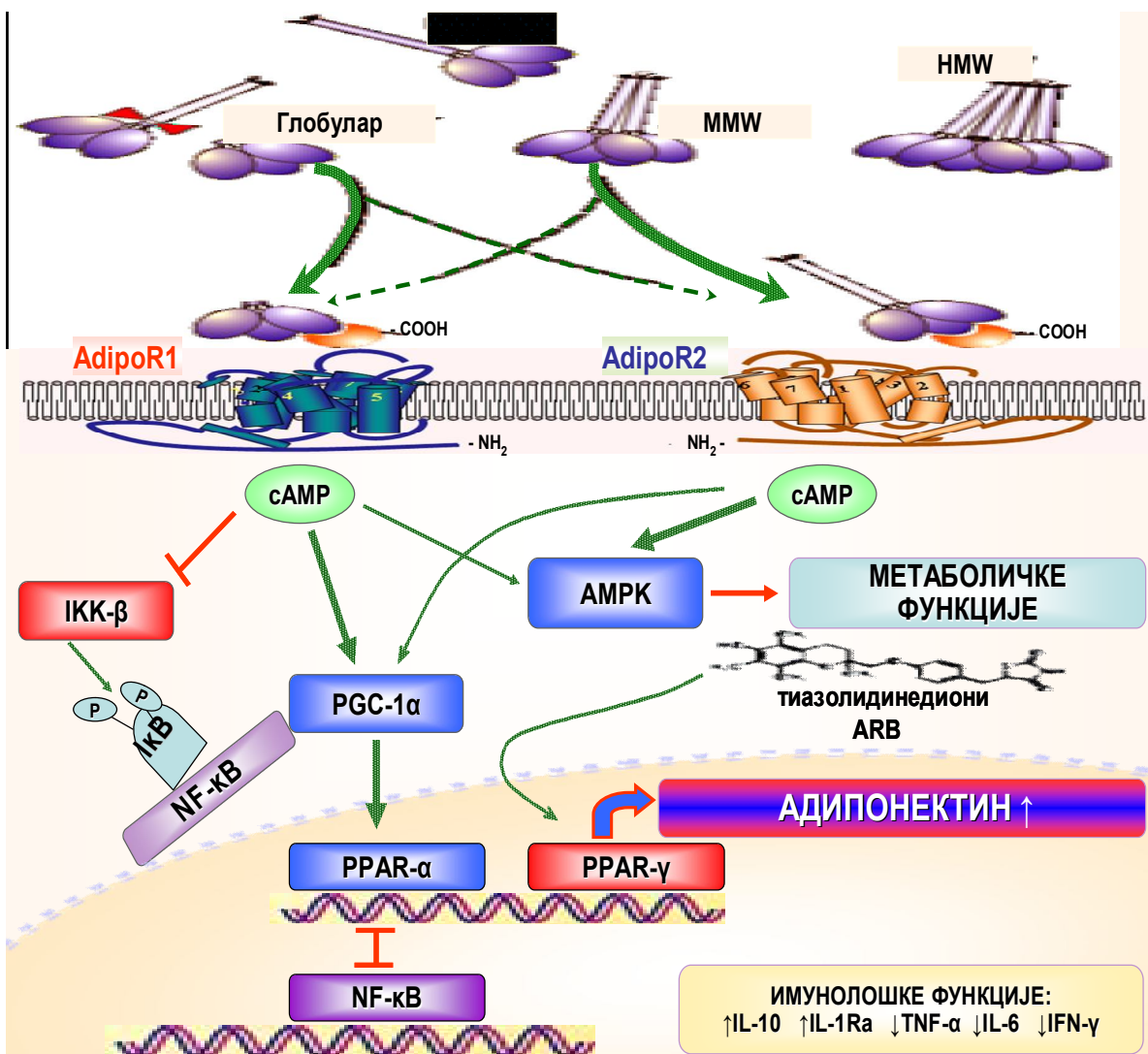
Адипонектин учествује у регулацији имунолошког и инфламаторног одговора организма за разлику од лептина и других адипокина. Главну антиинфламаторну улогу адипонектин остварује супресијом активности NF- κ B зависних гена, који кодирају синтезу проинфламаторних цитокина и протеина, као што су CRP, TNF- α и IL-6 (75).

Веза између адипонектина и TNF- α је вероватно реципрочна, с обзиром да адипонектин дефицијентних мишева показује високи ниво TNF- α mRNA у масном ткиву, као и високи ниво TNF- α у плазми (76,77).

Када је експанзија адипоцита, лимитирана због поремећеног развоја масног ткива и поремећаја PPAR- γ , поремећаја у продукцији инсулина или синтези масти, долази до нагомилавања СМК у јетри и мишићима, развоја инфламаторне реакције и инсулинске резистенције.

Везивањем за Адипо рецепторе адипонектин активира сигнални пут АМР-активираних протеин киназе у васкуларним ендотелним ћелијама и макрофагима, чиме се смањује васкуларна инфламаторна реакција, као и фагоцитна функција макрофага индукована од стране $TNF-\alpha$ (слика 13).

Повећањем инфламаторне реакције и инсулинске резистенције настаје смањена експресија неколико кључних гена у оксидативном метаболизму масних киселина, укључујући и ген за коактиватор рецептора активираних пероксисом - проли - фератором $PPAR-\gamma$, односно $PGC-1\alpha$ (*PPAR- γ coactivator 1-alpha*). Иако још увек није позната прецизна интеракција између АМПК и $NF-\kappa B$ сигналног пута, конвергентност њиховог деловања, посредством $PPAR-\gamma$ и $PGC-1\alpha$, резултује директном инхибицијом активности $NF-\kappa B$ (77,78).



Слика 13. Антиинфламаторна улога адипонектина.

(Tilg H. Clinical Science 2008; 114(4): 275-288)

Додатно антиинфламаторно деловање адипонектин остварује модулацијом експресије антиинфламаторног цитокина IL-10 у моноцитима и макрофагима.

Глобуларна форма адипонектина повећава активност екстрацелуларно сигнално регулисане протеин киназе ERK 1/2 (*Extracellular signal-regulated kinase1/2*) и сАМР протеин киназе А сигналних путева, што резултује фосфорилацијом транскрипционог фактора CREB.

Везивање CREB за промотер IL-10 последично повећава експресију IL-10, чиме се остварује двоструки ефекат, супресија активности NF-κB и проинфламаторних цитокина и превенира експресија адхезионих молекула и екстравазација леукоцита (79).

Трећи начин антиинфламаторног деловања адипонектина је инхибиција цитокина и фактора раста (базни фактор раста фибробласта, тромбоцит-ослобађајући фактор раста-BB и хепарин-везујући епидермални фактор раста HB-EGF) и тиме редукује или смањује њихове биолошке активности (80,81).

У сладу са предходно изнетим је и чињеница да агонисти PPAR-γ (тиазолидиндиони) унапређују адипогенезу, повећавају продукцију адипонектина и имају јасан антиинфламаторни ефекат на резидентне макрофаге масног ткива, редукујући тако инсулинску резистенцију.

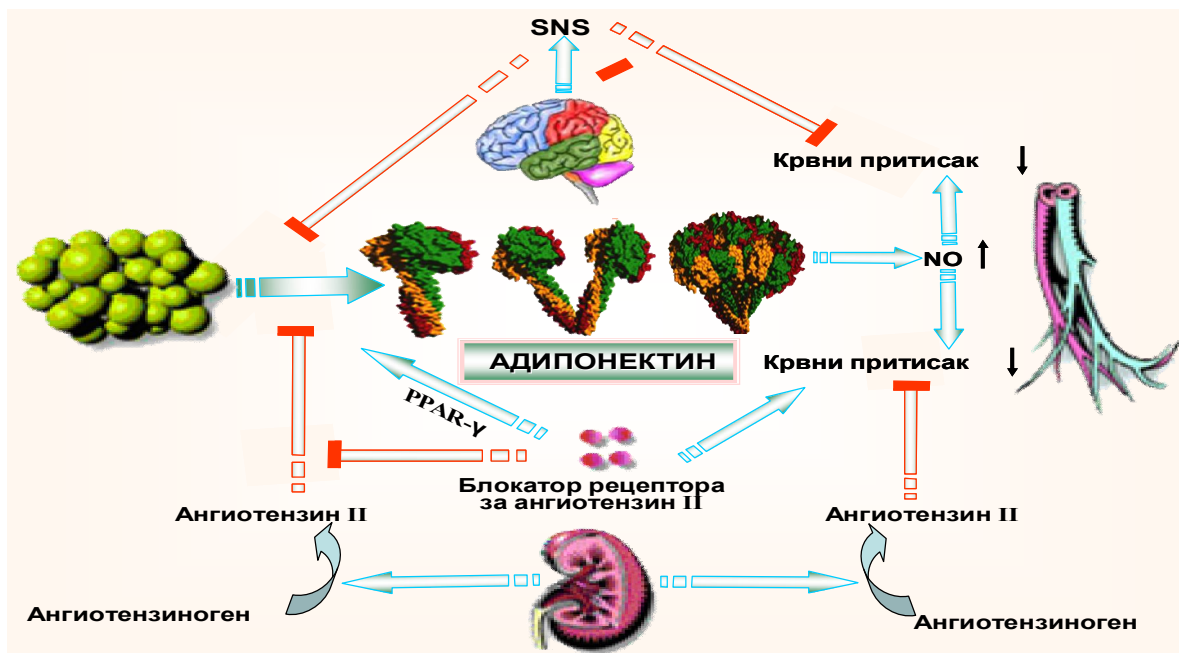
1.8 Адипонектин и кардиоваскуларни фактори ризика

Превенција прогресије прехипертензије, предијабетеса, прегојазности, ка озбиљнијим клиничким стањима је од изузетне важности. Пошто адипонектин пружа значајну и мултипли-заштиту од развоја и еволуције метаболичког синдрома и/или кардиоваскуларне болести, може се закључити да је овај цитокин - адипонектин са највећим потенцијалом, како у основним, тако и у клиничким истраживањима кардиоваскуларних болести.

1.8.1. Антихипертензивна улога адипонектина

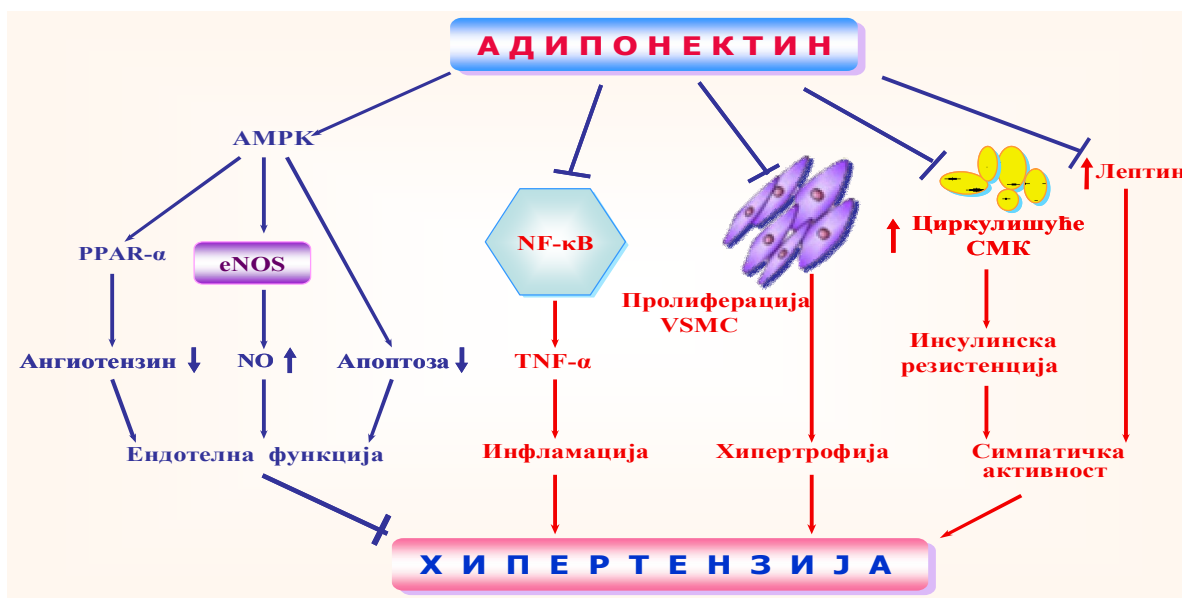
Резултати многобројних експерименталних студија на анималним моделима и *in vivo* условима показују да адипонектин директним механизмом учествује у побољшању и контроли крвног притиска посредством ефекта на инсулинску сензитивност, ендотелну функцију, ренин-ангиотензин систем и симпатички нервни систем (слика 14,15). (82,83)

Студија *Furuhashi*-а и сарадника је прва показала да блокада ренин-ангиотензин система повећава ниво адипонектина и поправља инсулинску резистенцију истовремено и есенцијалну хипертензију (84).



Слика 14. Вазодилаторна улога адипонектина у хипертензији.
(Wang VZ. Hypertension. 2008; 51: 8-14)

Антихипертензивни ефекат адипонектин остварује једним од кључних механизма деловања на ендотелне ћелије, њихову активацију и одржавање ендотела у стању активне вазодилатације. Неки од ових механизма укључују стимулацију NO продукције унутар самог ендотела, или повећање броја циркулишућих прогениторних ћелија (73). Такође је показано да директно супримира читаву ренин-ангиотензин осу преко стимулације AMPK зависних сигналних путева и појачавајући ефекте PPAR- α (73,85).



Слика 15. Улога адипонектина у хипертензији.
(Ouchi N. Clinica Chim Acta 2007; 380: 24-30)

Супресијом снажног пресорног агенса ангиотензина II посредством АМПК сигналног пута, постиже се повећана активност PPAR- α и инхибиција ангиотензина II.

Недавна истраживања су показала значајну корелацију између симпатичког нервног система (SNS) и висине крвног притиска, као и инхибиторно дејство SNS на активност адипонектина у хипертензивних пацијената. Након шестомесечне примене терапије блокатора SNS дошло је до повећања целокупног циркулишућег адипонектина за 30% и побољшања вредности крвног притиска, независно од инсулинске резистенције.

С обзиром на значајну улогу лептина у хомеостази крвног притиска, као пресора симпатичке активације, адипонектин остварује улогу као биолошка противтежа у контроли крвног притиска, путем инхибиције ренин-ангиотензин-алдостерон система RAAS (*Renin angiotensin aldosterone system*) и сигналних путева за лептин у централном нервном систему (86).

Значајни ефекти активности PPAR- α укључују инхибицију NF- κ B, нисходну регулацију NADPH (*nikotinamid-adenindinukleotid-phosphate*) оксидазе, усходну регулацију супероксид дизмутазе, инхибицију формирања реактивних кисеоничних радикала и профибротичног ефекта трансформишућег фактора раста TGF- β (*transforming growth factor beta*). (85) У прилог антифиброзног ефекту адипонектина говори и чињеница да PPAR- γ агонисти, тиазолидинедиони (*thiazolidinediones, TZD*) могу да повећају ниво циркулишућег адипонектина активацијом PPAR- γ рецептора, редукујући профибротично дејство TGF- β (87).

1.8.2 Антилипидна улога адипонектина

Адипонектин делује као ендокрини фактор, који утиче на целокупни телесни метаболизам, али примарни утицај у регулацији липида адипонектин остварује у јетри и скелетним мишићима. У јетри смањује синтезу липида и продукцију глукозе са следственим смањењем концентрације масних киселина и глукозе у крви. Недавне студије потврђују да адипонектин регулише метаболизам липида, независно од инсулинске резистенције, стимулацијом катаболичких процеса триглицерида, појачаним транспортом и оксидацијом масних киселина и усходном регулацијом честица HDL-холестерола, чиме контролише и енергетску потрошњу (88-92).

Антилипидну улогу адипонектин остварује механизмом повећане оксидације масних киселина, што је један од најбитнијих метаболичких ефеката адипонектина, чиме повећава инсулинску осетљивост, везивањем за AdipoR2 рецепторе у скелетним мишићима, јетри и β -ћелијама панкреаса.

Студије су показале да активација AMPK игра важну улогу у посредовању стимулативних ефеката адипонектина на оксидацију масних киселина. Поред тога, адипонектин изазива оксидацију масних киселина у мишићним ћелијама путем делимичног активирања и других молекула поред AMPK, p38 MAPK и PPAR- α (72,93). Истовременим инхибиторним деловањем на експресију CD36, једног од "scavenger receptora" групе В, смањује доток масних киселина и триглицерида у јетру (94). Подаци новијих истраживања указују да адипонектин утиче првенствено на катаболизам триглицерида, повећањем активности липопротеинске липазе у јетри LPL (*Lipoprotein lipase*), а мање на њихову синтезу. Посредством AdipoR2 рецептора, адипонектин редукује интра-мускуларне депое триглицерида, стимулацијом AMP-киназне активности и повећањем оксидације масних киселина. Рецептори AdipoR2 имају значајну улогу у метаболизму VLDL и триглицерида (72).

Интересантно је напоменути да адипонектин повећава експресију VLDL рецептора, кључног фактора у катаболизму VLDL, премда још увек није познато да ли адипонектин утиче на интрацелуларни садржај липида (92,95).

Анималне студије потврђују да адипонектин индукује оксидативне процесе у скелетним мишићима посредством стимулације AMPK, PGC-1 α и PPAR- γ , који контролишу и потенцирају митохондријалну активност и биогенезу. Основни механизам је усходна регулација PGC-1 α калцијумом, путем сигнала молекула, као што је Ca²⁺/калмодулин зависна протеин киназа у скелетним мишићима. Адипонектин стимулише улазак Ca²⁺ путем AdipoR1 рецептора, чиме се активира Ca²⁺/калмодулин зависна протеин киназа, која посредује у интрацелуларним сигналим путевима (96,97).

Постоје и други сигнални путеви и молекули, као што је MAPK/PGC-1 α p38, преко којих адипонектин индукује активацију митохондријалне биогенезе и оксидацију масних киселина у скелетним мишићима. APPL1 протеин учествује у селективној трансдукцији сигнала од адипонектинских рецептора до TGF- β -ом активираних сигналних молекула чланова MAPK киназа (MKK3, p38MAPK, ERK и JNK). (98-100)

Спроведене епидемиолошке и експерименталне студије показују јаку корелацију између серумских концентрација адипонектина и липопротеина, посебно позитивну са HDL-холестеролом и негативну корелацију са триглицеридима. Поред тога, адипонектин повећава ниво HDL-холестерола повећањем катаболичких процеса липопротеина, али и реципрочно, HDL-холестерол утиче на усходну регулацију адипонектина посредством PPAR- γ , који је и кључни регулатор у експресији свих гена укључених у метаболизам липида (99,100).

Додатни ефекат у контроли потрошње енергије и уноса хране адипонектин испољава деловањем на централни нервни систем у хипоталамусу, слично лептину преко истог АМПК механизма, изазивајући смањење узимања хране. Насупрот овом централном деловању, лептин стимулише АМПК активацију у скелетним мишићима, док адипонектин одражава ову стимулацију и у периферним ткивима (11).

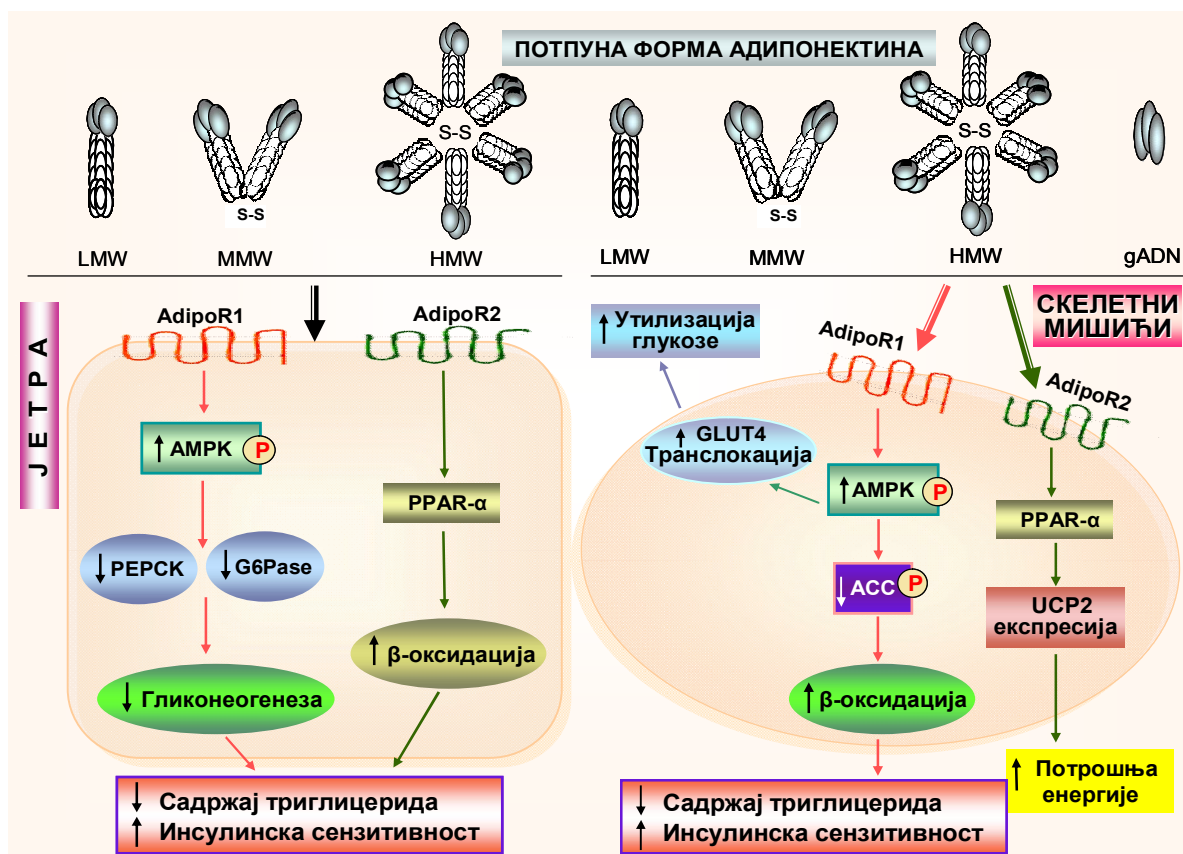
1.8.3 Антидијабетична улога адипонектина

Савремене студије показују да је у порасту преваленца дијабетес мелитуса у свету. Анализа особа укључених у *Nurses' Health Study* показала да је стање и „пре дијабетеса“ у вези са ризиком од оболевања од КВБ, са макроваскуларним атеросклеротским болестима у многим случајевима пре него што дијабетес постане манифестан (101).

Као одговор на повишен ниво глукозе, β -ћелије панкреаса производе инсулин који одржава хомеостазу глукозе и повратним механизмом регулише ауто-експресију, бројност β -ћелија, функцију ендотела и васкуларни тонус. Сигнализација инсулина започиње тако што се инсулин везује за инсулинске рецепторе IRS (*Insulin receptor*) са две изоформе, који припадају групи GTP-зависних мембранских рецептора са тирозин киназном активношћу.

За разлику од многих тирозин киназа, које се везују директно за цитоплазматске репове нисходних ефектора, у везивању за IRS учествују и сателитски протеини, тзв. супстрати инсулинског рецептора IRSS (*Insulin receptor substrate*). Тирозинска фосфорилација IRS служи као платформа за активацију p85 субјединице фосфатидилинозитол 3-киназе PI3K. Резултат овог процеса је стварање PI-3,4,5-трифосфата на ћелијској мембрани, што повећава активирање протеинске киназе В на мембрани (Akt, PKB), важног сигналног молекула за индукцију глукозног транспорта. Додатно, инсулин активира MAPK-киназу, која узрокује пролиферативна и липогена дејства инсулина (102).

Као што је већ раније напоменуто, на ткивном и целуларном нивоу, адипонектин регулише глукозну и липидну хомеостазу посредством адипонектинских рецептора AdipoR и молекула АМПК, PPAR- α и вероватно других непознатих сигналних путева. Активација АМПК смањује серинску, а повећава тирозинску фосфорилацију инсулинских рецептора, што резултује повећаним преузимањем глукозе у мишиће (слика 16). (103)



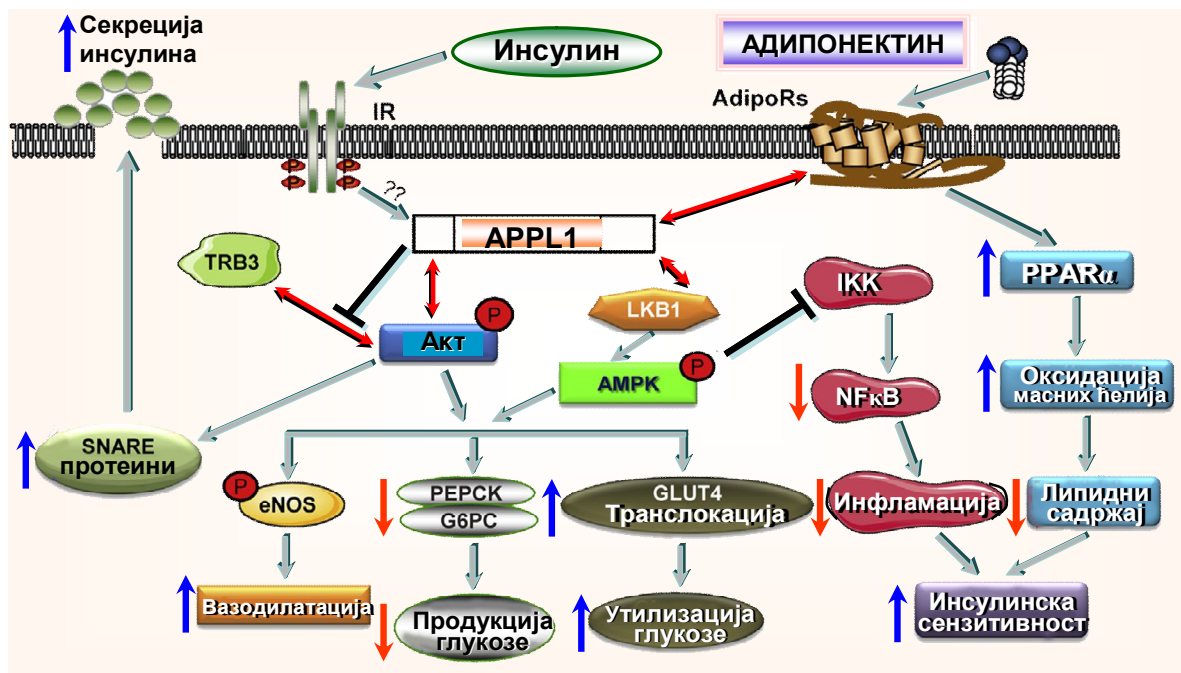
Слика 16. Ефекти адипонектина на инсулинску сензитивност и липиде у јетри (лево) и скелетним мишићима (десно).
(Yamauchi T. Nat Med. 2001; 7(8): 941-946)

У јетри адипонектин смањује производњу глукозе инхибицијом генске експресије ензима: глукозо-6-фосфатаза (G6PC) и фосфоенолпируват карбоксикиназа (PEPCK), могуће путем AMPK (104), а директним механизмом појачава сигнализацију IRC у јетри помоћу IRS-2 синтезе (105).

У скелетним мишићима све форме адипонектина директно убрзавају транслокацију глукозног транспортера 4 GLUT4 (*Glucose transporter 4*) у ћелијској мембрани (106) и додатно смањује оксидативни стрес, што такође води повећаној осетљивости на инсулин. Новији подаци указују да је скелетна IR резултат поремећене сигнализације инсулина, не само у миоцитима, већ и у ћелијама ендотела, спречавањем ширења крвних судова под утицајем инсулина (107).

У панкреасу адипонектин потенцира секрецију инсулина, штитећи β-ћелије од апоптозе деловањем неких цитокина/липида и омогућавајући њихову пролиферацију (108).

У свим биолошким функцијама адипонектина и делимично инсулина на целуларном и субцелуларном нивоу учествује адипонектин рецептор-везујући протеин APPL1. APPL1 се везује за AdipoR рецепторе и његове циљеве представљају хепатична киназа LKB1 (*Liver kinase B1*), AMPK и p38, што значи да APPL1 утиче на више функција адипонектина (слика 17).



Слика 17. Улога APPL1 на адипонектин-инсулинском сигналном путу (модел).

(Kenneth KY. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 1-11).

Током сигнализације инсулина, APPL1 регулише функцију Акт компетитивном инхибицијом са TRB3. Интеракцијом APPL1 и Акт остварује се инсулином стимулирано преузимање глукозе у мишићним ћелијама, посредовано транслокацијом GLUT4 на површину ћелијске мембране. Поремећаји у механизмима, који су одговорни за ову транслокацију, воде ка инсулинској резистенцији (109,110).

Адипонектин рецептор-везујући протеин APPL1 се у великим количинама производи на неколико локација које су истовремено и циљеви деловања адипонектина и инсулина, укључујући јетру, скелетне мишиће, ендотел, бело адипозно ткиво, *Langerhansov*-а острвца у физиолошким условима, док се значајно смањује у *Langerhansov*-им острвцима и васкуларном ендотелу код неколико модела МС (111).

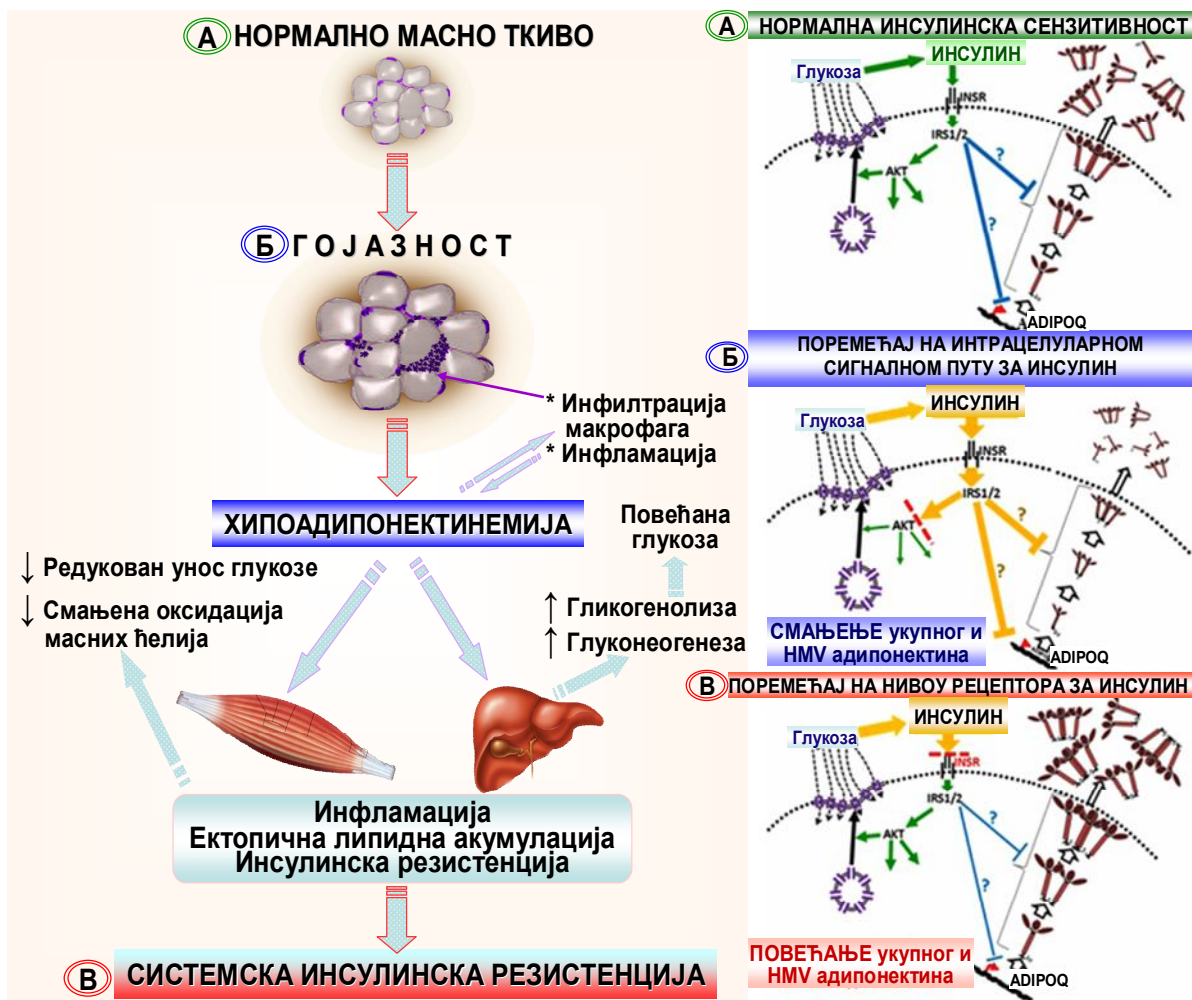
Инсулинску сензитивност на нивоу ендотела адипонектин поспешује посредством повећане синтезе PPAR- γ и активности каскадних путева, као што су AMPK-eNOS и cAMP-PKA (112,113).

Постоје генетски докази удружености нивоа адипонектина и инсулинске сензитивности у чему значајну улогу има ADIPOQ ген. Новије студије потврђују да је експресија ARL15 гена повезана са снижењем нивоа адипонектина. ARL15 је GTP-везујући протеин, значајан у инсулинској сигнализацији и убрзању инсулином посредованог транспорта глукозе. Занимљиво да је експресија ARL15 гена највиша у скелетним мишићима, а знатно мања у основним ткивима инсулинског деловања (114,115). Међутим, генетске студије не пружају сигурне доказе да би се клиничке студије ослониле на њих.

Један од доказа да је инсулинска резистенција "старија" од адипонектинске је да масно ткиво код малог броја пацијента са рецепторопатијом за инсулин, који болују од ретког моногенетског дефекта сигнализационих путева инсулина, остаје без ефекта инсулина, као и инсулином посредованог лучења адипонектина, али активацијом алтернативног адипонектинског пута, компензаторно, долази до повећаног лучења адипонектина. Са друге стране, масно ткиво пацијената са генетском мутацијом АКТ2 показује хиперинсулинемију, као резултат активације АКТ2 независних сигналних путева, и хипоадипонектинемiju (116). Вођени само овим моногенетским доказима, може се поставити хипотеза да у развијеној инсулинској резистенцији, унутар адипоцита, инсулински сигнални дефект није тоталан, односно да су само одређене компоненте сигналног пута интактне.

Ове разлике између потпуне и парцијалне инсулинске резистенције најлакше се могу видети на нивоу хепатоцита, за које већ постоје докази испитивања на људима (и мишевима), који сугеришу да је делимично очувана инсулинска сигнализација одговорна за липидну акумулацију и VLDL синтезу у јетри (слика 18). (117)

Нижи ниво инсулина је довољан да индукује контролу еугликемијског стања и супресију адипонектинске експресије (слика под А). Код потпуног дефекта интрацелуларног инсулинског сигналног пута и процеса уласка глукозе, створена хиперинсулинемија је одговорна за одржавање еугликемијског стања, а на адипонектинску експресију највероватније има хиперактивни ефекат, што резултује смањењем његове продукције или резистенцијом адипонектинских рецептора (слика под Б). Редукција инсулинске активности због потпуног дефекта рецептора за инсулин, доводи до активације алтернативног пута за адипонектин и компензаторног повећања његовог нивоа у фази системске инсулинске резистенције (слика под В). (118,119)



Слика 18. Хипотетички модел деловања инсулина на адипонектинску продукцију у адипоцитима. (Cook JR. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(4): 1544-1554)

На целуларном нивоу, у тежњи да повећа улазак и потрошњу глукозе, ћелија шаље учесталије сигнале за лучење адипонектина, када настаје већи број рецептора и израженија експресија адипонектина. Међутим, уколико дође до поремећаја у AS/IN сигналном путу долази до адипонектинске резистенције и постепеног изостајања ефекта адипонектина. Прецизна веза између хипоадипонектинемije и оштећене сигнализације на инсулинском рецептору није довољно разјашњена, али је предложено неколико аргументованих механизма: оштећена сигнализација узрокована покретањем серин-треонин фосфорилације супстрата инсулинског рецептора под деловањем TNF- α и IL-1, поремећајем саставних компоненти инсулинског рецептора и смањивањем транскрипције гена транспортера глукозе. Могући патогенетски механизам повећане IR је нисходна регулација адипонектина, када није заступљен у довољним концентрацијама, или чак усходна регулација, када је заступљен у довољним концентрацијама, али због резистенције рецептора изостаје ефекат.

Ипак, комплексност у хијерархији и дејству различитих форми циркулаторног адипонектина, као и контроверзне публикације везане за ефекте адипонектина, отежавају разумевање биолошке функције адипонектина, укључујући и његов утицај на ефекте инсулина. Тиазолидиндиони (глитазони) PPAR- γ агонисти или инсулин-сензитајзер агенси посредством активности PPAR- γ могу да повећају ниво циркулаторног адипонектина у особа са нормалном телесном тежином, гојазних и са ДМТ2 (120).

Са настанком гојазности и развојем МС, процес дисрегулације адипоцита доводи до поремећаја у интрацелуларној функцији, а као последица настаје инсулинска резистенција на нивоу масног ткива, појачана продукција адипокина, СМК и других инфламаторних медијатора са системским последицама у виду системске инсулинске резистенције, пре свега у скелетним мишићима и јетри. Инсулинска резистенција даље утиче на ћелије васкуларног зида, што додатно повећава ризик од кардиоваскуларних обољења (102,121).

Хипергликемија, хипоадипонектинемичка, повећан ниво липопротеина, недостатак синтезе NO, узроковани недостатком инсулинске активности, независно од повећане количине масног ткива, могу допринети развоју васкуларне инфламације и КВБ.

Поремећаји у сигнализацији адипонектина и инсулина изазивају појаву метаболичких и васкуларних поремећаја, укључујући дисфункцију ендотела и МС. Даља истраживања биомеханичких и структуралних основа укрштања сигналних путева инсулина и адипонектина допринеће савременијем разумевању фундаменталних процеса метаболичке и васкуларне регулације, као и потпун увид у могућност развоја превентивних лекова за МС, ДМТ2 и васкуларне компликације.

1.8.4 Антиатерогена улога адипонектина

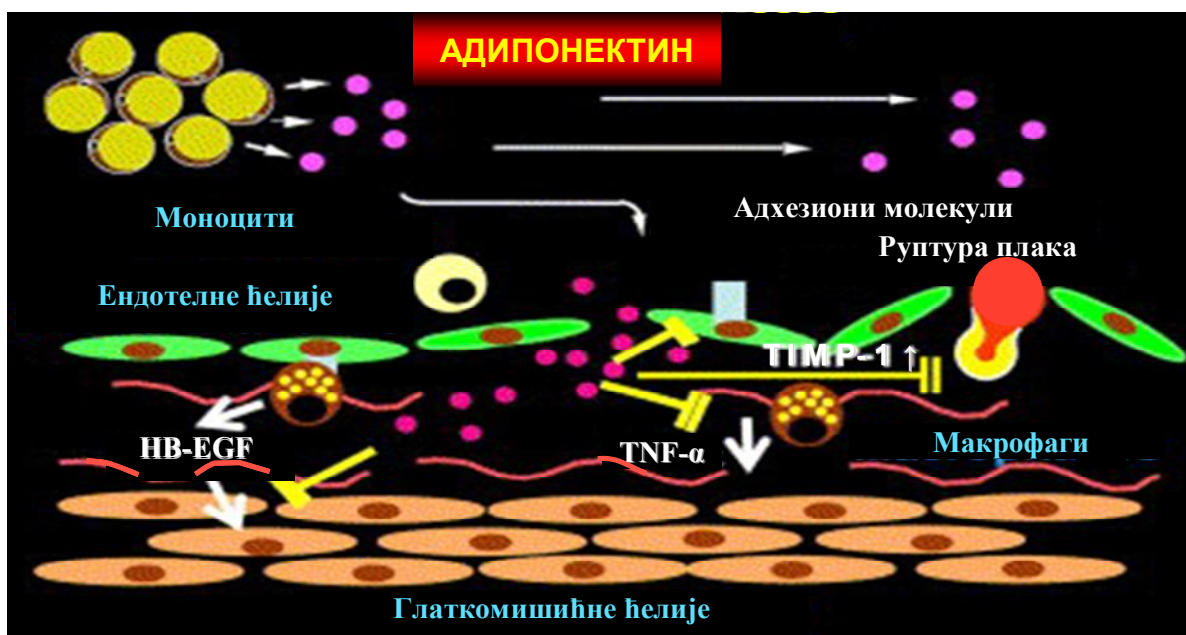
Атеросклероза је хронично, генерализовано, прогресивно имуно/инфламаторно обољење артеријских крвних судова, непредвидивог тока, које се карактерише локалним задебљањем интима и стварањем атеросклеротских плоча.

Атеросклероза је хронична болест са прогресивним током, чији развој почиње од рођења. Основни супстрат атеросклеротске лезије је депоновање липида у интиму крвног суда, што доводи до поступног сужења и отежаног протока крви кроз ткива.

Најчешће клиничке манифестације су последица руптуре атеросклеротског плака, што активира процес тромбогенезе и доводи до атеросклеротског процеса развоја зачепљења крвних судова.

Разлике у концентрацији адипонектина у серуму пацијената са метаболичким и васкуларним поремећајима и здравих испитаника, прошириле су интересовања научника за овај васкуло-протективни молекул који га чине, уз предходно описано антидијабетично, антилипидно и антиинфламаторно дејство, јединственим адипокином у спречавању каскаде атеросклеротских догађаја. Већ у раној фази настанка атеросклерозе делује заштитно на крвне судове, остварује директне ефекте на ендотел и васкуларне глаткомишићне ћелије, уз истовремено и индиректно поправљање инсулинске сензитивности, што потврђују многе студије.

Адипонектин инхибира неколико кључних процеса атеросклерозе (слика 19): стимулише продукцију азот оксида у ендотелним ћелијама (122), смањује експресију нуклеарног фактора NF- κ B и секрецију TNF- α у макрофагима и последичну експресију адхезивних молекула за ендотел (123); у макрофагима индукује експресију ткивног инхибитора метало-протеиназе-1, спречава дестабилизацију атеросклеротског плака (24,124), везује се за колаген типа I, III и V у интми крвног суда (72,125); акумулира се у субендотелном простору зида повређеног крвног суда (126), испољава антиинфламаторне ефекте, превенира неоинтималну пролиферацију, као одговор на повреду крвног суда (127).



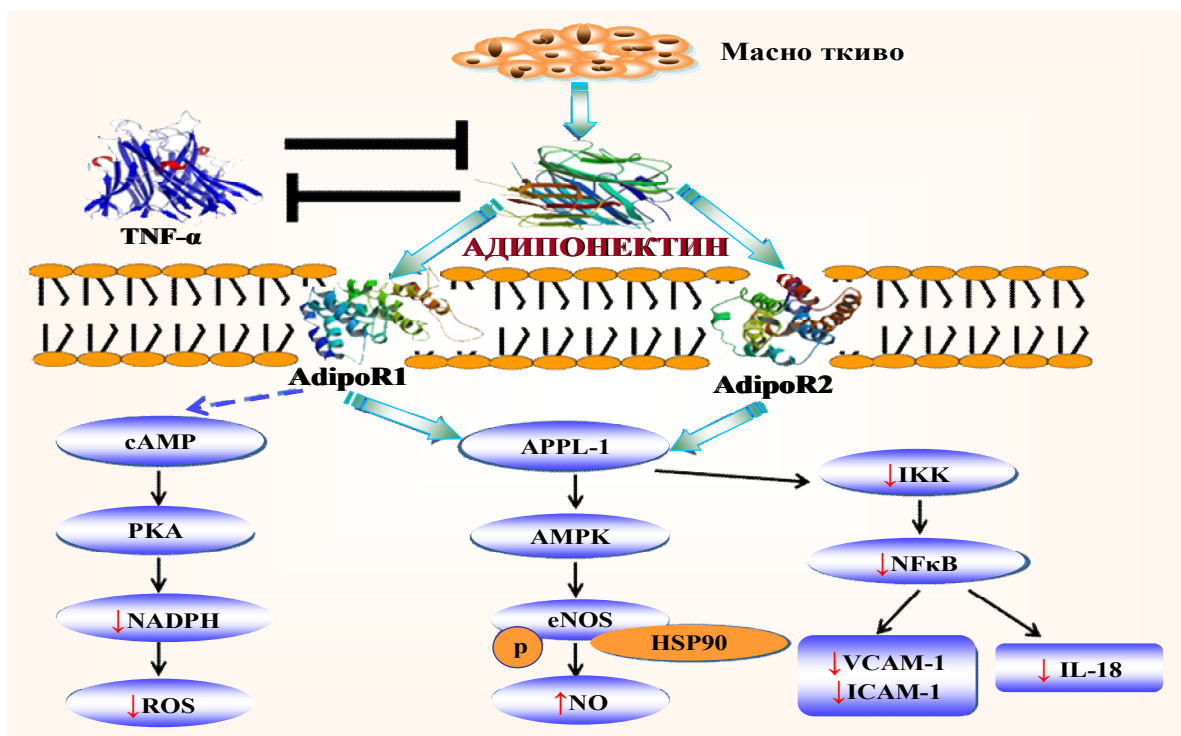
Слика 19. Антиатеросклеротско дејство адипонектина.

(Matsuzawa Y. FEBS Lett. 2006; 580(12): 2917-2921)

Прецизна антиатерогена улога адипонектина још увек није у потпуности разјашњена, имајући у виду да је комплексни механизам настанка процеса атеросклерозе још увек предмет истраживања.

1.8.5 Вазодилаторна улога адипонектина

У физиолошким условима азотни оксид има протективну улогу: превенира атхезију циркулишућих тромбоцита и леукоцита, одржава васкулатуру у вазодилаторном стању и инхибира миграцију и пролиферацију глаткомишићних ћелија крвних судова. Вазодилаторну улогу адипонектин остварује повећаном продукцијом NO, одржавањем ендотела у стању активне вазодилатације и повећањем броја ендотелних прогениторних ћелија (83,128). Недавне студије су показале да адипонектин индукује продукцију NO у ендотелним ћелијама фосфорилацијом PI3K и AMPK, протеин киназе PKA и eNOS (*Endothelial nitric-oxide synthase*). (слика 20)



Слика 20. Сигнални путеви адипонектина у ендотелу.

(Ntaios G. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 216-221)

Посредством cAMP/PKA сигналног пута остварује нисходну регулацију NADPH оксидазе и инхибицију формирања реактивних кисеоничних молекула. Адипонектин такође поправља активност NO интеракцијом eNOS са топлотним шок протеином HSP90 (*Heat shock protein 90*) преко сигналног пута APPL-1/AMPK. Претпоставља се да има одлучујућу улогу у спречавању повећане генске експресије адхезионих молекула ICAM-1 и VCAM-1, индикованих нуклеарним фактором NF-κB и IL-18 (12,122,129-133).

У условима *in vivo* ендотелне прогениторне ћелије EPCs (*endothelial progenitor cells*) пролиферишу, мигрирају и диференцирају се у зреле ендотелне ћелије. У болестима које су праћене хроничним васкуларним инфламаторним процесом, као што су ДМТ2 и коронарна болест, број и функција циркулишућих EPCs су редуковани (134).

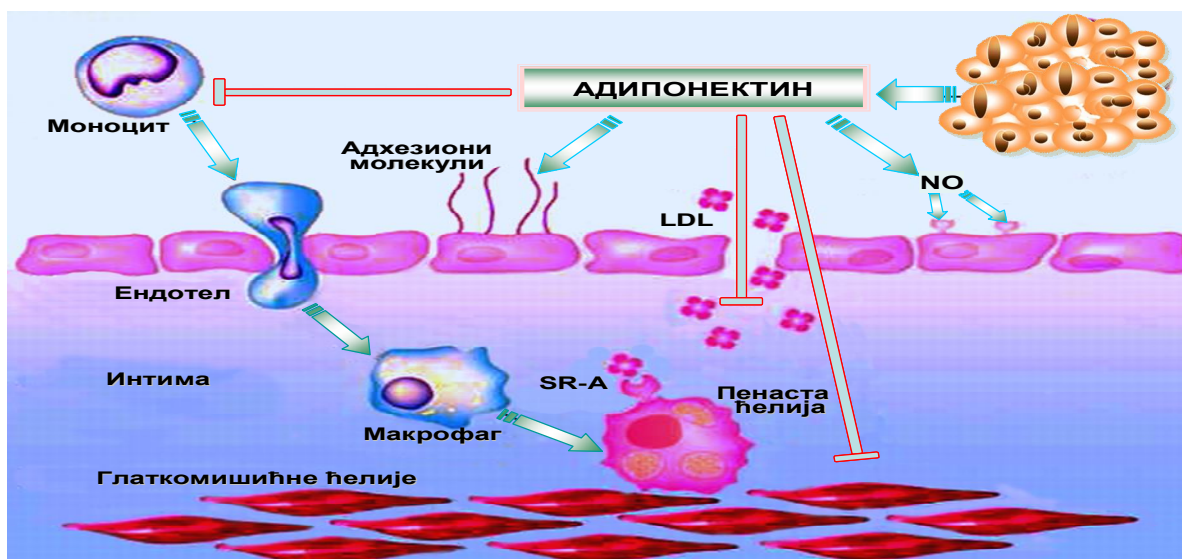
Matsuo и сарадници (135) су први указали да је повишен ниво адипонектина сигнификантно удружен са повећањем броја циркулишућих ендотелних прогениторних ћелија у пацијената са коронарном болешћу, односно да је независан предиктор броја ових ћелија.

Прецизан механизам деловања адипонектина у процесу неореваскуларизације још увек није познат. Могуће објашњење је да адипонектин стимулише мобилизацију EPC из коштане сржи и диференцијацију CD34⁺ хематопоезних прекурсорских ћелија у EPCs. Адипонектин има способност акумулирања у екстрацелуларном матриксу, где локално супримира запаљенски процес и индиректним механизмом усмерава EPCs ка васкуларним лезијама (126).

Плејотропни ефекти адипонектина подразумевају његово антиинфламаторно, антипролиферативно, удружено са антилипидемијским дејством, па је укупни ефекат адипонектина успоравање прогресије атеросклерозе, смањење руптуре плака, смањење вискозности крви, што доводи до стабилизације атеросклеротског плака. Такође је неопходно напоменути и повољан ефекат адипонектина на прогресију атеросклерозе венских графтова након хируршке реваскуларизације срчаног мишића (34).

У различитим експерименталним и анималним моделима атеросклерозе, показало се да је прогресија атеросклеротског плака удружена са секрецијом проинфламаторних цитокина и акумулацијом инфламаторних ћелија. Хронична инфламација "ниског" степена представља основну патофизиолошку карактеристику метаболички посредованих васкуларних поремећаја, чији је највероватнији узрок изостали или закаснили антиинфламаторни ефекти адипонектина. Накупљање пенушавих ћелија и инфламација посредована макрофазима карактерише формирање плака и утиче на стабилност атеросклеротичне лезије. Међутим, фактори који такође иницирају и одржавају инфламаторни процес, још увек нису са сигурношћу идентификовани, али се сматра да су то управо проинфламаторни неспецифични цитокини (TNF- α , IL-1 и IL-6) и адипокини (лептин). Ради успостављања хомеостазе у ткиву, имуни систем је развио неколико типова регулаторних механизма да инфламација не би трајала дуже него што је потребно док се опасност не отклони. Широка лезија антиинфламаторног одговора адипонектина огледа се у индукцији једног од кључних имуносупресорских цитокина, као што је IL-10, који делује локално и специфично "остављајући" хумани имуни систем и даље способним да се бори против инфламаторне реакције у макрофагима, паралелно са стимулацијом проинфламаторних фактора (24,136).

Ови ефекти могу бити резултат адипонектинске супресије TNF- α индуковане I κ B- α (*inhibitory κ B- α*) фосфорилације и последичне NF- κ B активације посредством сАМР/РКА (протеин киназа В) пута (123). Адипонектин супримира управо описани проинфламаторни сигнални пут и смањује ендотелни инфламаторни одговор (слика 21), односно повећава продукцију NO у ендотелу; инхибира експресију адхезионих молекула на ендотелним ћелијама (83); спречава настанак модификованих, оксидованих LDL-честица (137) и трансформацију макрофага у пенушаве ћелије; редукује интрацелуларни садржај холестерола у макрофагима инхибицијом експресије *scavenger* рецептора SR-A (138,139) или усходном регулацијом HDL-холестерола, а у ефлуksа холестерола из ових ћелија сингалним путем PPAR- γ /ABCA1 (*ATP binding cassette transporter A1*) и супресијом пролиферације глаткомишићних ћелија (140,141).



Слика 21. Плејотропни ефекти адипонектина у ендотелу.

(Omer I. Personalized Medicine. 2007; 4(3): 307-319)

Третман хуманих макрофага адипонектином доводи до инхибиције фагоцитне активности и липополисахаридно стимулисане редукције TNF- α . Такође, адипонектин повећава секрецију IL-10 и продукцију ткивног инхибитора металопроотеиназе TIMP-1, чиме се фаворизује стабилизација плака (141).

Атеросклеротска лезија у пацијената са МС показује пораст инфилтрације макрофагима, продукцију проинфламаторних цитокина, снижење концентрације адипонектина, ендотелну дисфункцију и последичну прогресију болести. Коронарне вазомоторне абнормалности прогресивно се погоршавају са прогресијом инсулинске сензитивности ка инсулинској резистенцији, што је сразмерно снижавању нивоа адипонектина.

Адипонектин у физиолошким концентрацијама остварује једну од најважнијих улога, што је већ раније детаљно описано; антиинфламаторно протективно дејство на васкуларни ендотел супресијом проинфламаторних фактора, који стимулишу адхезију моноцита на површину ендотелних ћелија редукацијом TNF- α -индуковане експресије адхезионих молекула, као што су VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин (142-144).

1.8.6. Антипролиферативна улога адипонектина

Паралелно са процесом инфламације у васкуларном ендотелу присутне су и структурне промене, које се означавају као "ремоделовање" васкуларних путева. Ремоделујуће промене карактеришу се различитим степеном оштећења епитела, субепителног задебљања базалне мембране, хиперплазијом и хипертрофијом глаткомишићних ћелија (145).

Неоинтимална хиперплазија са пролиферацијом глаткомишићних ћелија ендотела један је од кључних процеса који доводи до поновног сужења крвних судова у прогресији коронарне болести. У култури глаткомишићних ћелија, адипонектин супримира њихову пролиферацију и миграцију директним везивањем за факторе раста, као што је PDGF-BB (*platelet-derived growth factor-BB*) и инхибише фактор раста стимулисан ERK сигналом у васкуларним глаткомишићним ћелијама (146). Исто тако, на анималним моделима животиња адипонектин показује протективни ефекат спречавањем настанка интималног задебљања, чиме превенира процес рестенозе након ангиопластике крвних судова (147). Верује се да ову улогу остварује посредством NO, који инхибира пролиферацију глаткомишићних ћелија и инхибиторним деловањем на факторе раста стимулацијом екстрацелуларним сигналом регулисане киназе ERK (148). Хронична оштећења ендотела воде нагомилавању глаткомишићних ћелија, макрофага, липида и везивног ткива у интими па долази до деформитета артеријског зида и формирање плака. У условима хроничне инфламације, повезане са гојазним фенотипом и кардиоваскуларним обољењима, настаје инхибиција продукције адипонектина, што је праћено још интензивнијом инфламацијом. Адипонектин реагује са колагеном тип I, III и IV у оштећеном васкуларном зиду и миокарду, где локално супримира процесе инфламације, оксидативног стреса и фиброзе (149).

Неке хумане студије су потврдиле да се адипонектин акумулира у оштећеној аорти, али не и у субендотелном простору атеросклеротичне лезије, покривеног интактним слојем ендотелних ћелија, што указује да би прекид ендотелне ћелијске баријере могао да индукује акумулацију адипонектина у артеријском зиду (150,151).

1.8.7 Антифиброзни ефекат адипонектина

Трансформишући фактор раста TGF- β има кључну улогу у иницијацији процеса диференцијације фибробласта и глаткомишићних ћелија пореклом од мезенхималних прогениторних ћелија. Адипонектин испољава делимично антифиброзни ефекат инхибицијом профибротичног TGF- β сигналног пута (152).



Слика 22. Модел плејотропног дејства адипонектина (Krenning G. *Circ Res.* 2009; 104(9): 1029-1031)

Антифиброзни ефекат адипонектин још остварује и супресијом ангиотензин II индуковане фиброзе посредством AMPK сигналног пута, чиме се постиже повећана активност PPAR- α и инхибиција ангиотензина II (слика 22).

Значајни ефекти активности AMPK/PPAR- α сигналног пута укључују инхибицију NF- κ B и профибротичног ефекта TGF- β , усходну регулацију супероксид дизмутазе и инхибицију формирања реактивних кисеоничних радикала (153,154).

Антифиброзни ефекат адипонектин остварује активацијом PPAR- γ и редукцијом TGF- β , слично механизму деловања тиазолидинедиона (155).

Имајући у виду све претходно изнето може се уочити значајна улога антиатерогеног и антиинфламаторног молекула адипонектина, који испољава различите протективне ефекте у развоју атеросклерозе, као и да његов повишен ниво у серуму вероватно доприноси превенцији васкуларног оштећења.

1.8.8 Антитромбоцитна улога адипонектина

Адипонектин испољава и директне ефекте на компоненте циркулације пошто делује као ендогени антитромботички фактор. Прекомерена експресија адипонектина спречава формирање тромба и агрегацију тромбоцита, коју узрокује аденозин-дифосфат ADP (*Adenosine diphosphate*), што је утврђено у бројним експериментима код мишева и у различитим моделима ендотелних ћелија *in vitro* (156,157).

Међутим, у неким испитивањима повишена концентрација адипонектина није имала ефеката на адхезију и агрегацију изолованих хуманих тромбоцита. Такође је показано да адипонектин остварује улогу у ендогеној антиромбози због позитивне регулације и продукције NO у ендотелним ћелијама (158).

Инхибитор пута ткивног фактора TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) инхибира комплекс ткивног фактора и тиме учествује у регулацији процеса коагулације покренут ткивним фактором. *Chen* и сарадници (157) су указали да адипонектин може смањити експресију ткивног фактора и повећати експресију TFPI у ендотелним ћелијама хумане умбиликалне вене супресијом TNF- α индуковане I κ B- α фосфорилације и последичне NF- κ B активације. Новија истраживања показују да адипонектин додатно спречава агрегацију тромбоцита и ослобађање система CD40 лиганда из тромбоцита који, истиснут из различитих ћелијских типова, укључујући активисане тромбоците и васкуларне ендотелне ћелије, делује као проинфламаторни и проатерогени медијатор, доводећи до дестабилизације плака (159).

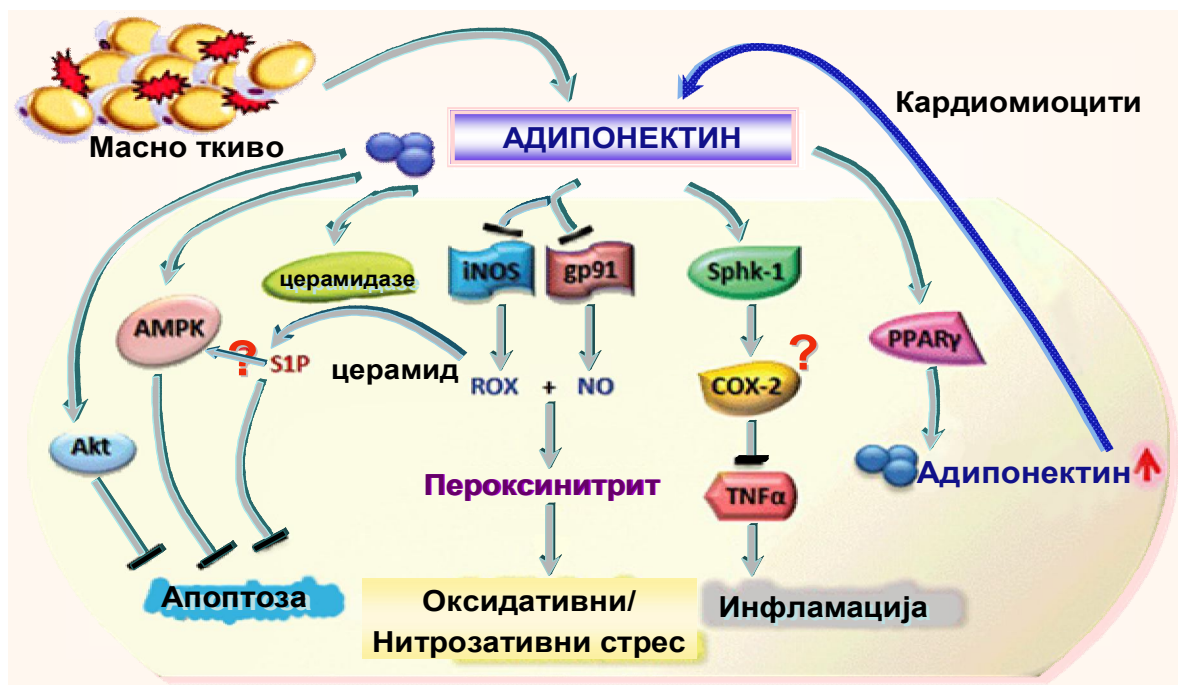
Ипак, остало је неразјашњено да ли је повећана агрегација тромбоцита и формирање тромба у адипонектин-дефицијентним мишевима била директна последица деловања адипонектина на тромбоците или последица његове широке лепезе ефеката на васкулатуру. Антиромбоцитно дејство адипонектина још увек је неразјашњено и представља, како занимљив научни изазов, тако и “карику која недостаје” у расветљавању заједничких фактора патогенезе метаболичког синдрома и кардиоваскуларне болести.

1.9 Ремоделовање срца, артеријска хипертензија и срчана инсуфицијенција

1.9.1 Кардиопротективни ефекат адипонектина

Атеросклероза крвних судова изазива повећање периферне васкуларне резистенције, развој хипертензије и оптерећење леве коморе притиском, што представља иницијални стимулус за почетак ремоделовања леве коморе и развој концентричне хипертрофије леве коморе (HLK).

Адипонектин остварује кардиопротективни ефекат инхибицијом апоптотичних процеса, оксидативно-нитритног стреса и процеса инфламације у кардиомиоцитима, што је потврђено у култури ћелија и хуманим кардиомиоцитима (слика 23). Посебна аутокрина улога адипонектина у срцу је одржавање хомеостазе енергетског метаболизма, с обзиром да се поред масног ткива лучи и кардиомиоцитима (37,160).



Слика 23. Главни сигнални путеви кардиопротективног ефекта адипонектина.

(Gayani N. Am J Cardiovasc Dis 2012; 2(4): 253-266)

Инхибицијом проинфламаторног и хипертрофичног одговора кардиомиоцита уз истовремено протективно деловање на функцију ендотелних ћелија, адипонектин спречава ремоделовање НК и дијастолне дисфункције. Аналогно ефекту у скелетним мишићима, адипонектин повећава оксидацију масних киселина, посредством АМПК киназног сигналног пута. Претпоставља се да посредством овог механизма адипонектин смањује величину инфарктног ожиљка. Други могући начин заштите миоцита је парцијална модификација активности циклооксигеназа COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) усходном регулацијом *sphingosine kinase-1*(161), што је за сада недовољно познато и задатак експерименталних истраживања. *Holland* и сарадници (108) су недавно предложили механизам антиапоптотичне функције адипонектина, који путем супресије активности церамида и церамидазе, повећава формирање антиапоптотског фактора S1P (*Sphingosine-1-phosphate*), штитећи β-ћелије панкреаса и кардиомиоците од апоптозе. Новија сазнања указују да адипонектин везивањем за калретинулину регулише инфламаторне и антиапоптотичне реакције, који заједно са CD91 опсонизује апоптотичне ћелије и убрзава њихов клиренс путем макрофага (162). Као у циркулацији, тако и у срцу, масне ћелије, као ендогени лиганди за PPAR рецепторе, углавном PPAR-α, регулишу експресију гена, који кодирају протеине битне за метаболизам масти. Адипонектин регулише усходну експресију ових гена, који кодирају протеине битне за складиштење триглицерида у масном ткиву, углавном PPAR-γ (163).

Хипертензија, исхемија-реперфузионе повреде, инфаркт миокарда и инсулинска резистенција доприносе повећању токсичног дејства формираних реактивних кисеоничних врста ROS, односно слободних радикала. Као секундарни гласници, ROS утичу на интра-целуларне сигналне путеве, а активирањем MAPK, p38, ERK и NF-κB путева, доводе до апоптозе, ремоделовања кардиомиоцита и HLK (164). Кардиопротективни ефекат је посредован стимулацијом активности AMP-зависног сигналног пута, којим се даље врши инхибиција ERK у кардиомиоцитима и осталим набројаним проинфламаторним сигналним путевима (165).

Као у нормално ухрањених, тако и у гојазних особа, ниво адипонектина је у негативној корелацији са индексом масе леве коморе (166), а у здравих испитаника са ехокардиографски и електрокардиографски потврђеним присуством HLK (167).

Срчани мишић у стањима инсулинске резистенције такође има повећан садржај масти у ћелијама, што у израженијим случајевима може допринети дијастолној дисфункцији мишића. Имајући у виду кардиопротективне ефекте адипонектина у ремоделовању миокарда, хипоадипонектинемија се повезује са стањем "адипонектинске резистенције", када чак ни повишене концентрације адипонектина не могу остварити ефекат; вероватно је проблем у експресији адипонектинских рецептора, или на нивоу трансмисије адипонектинског сигнала (168,169). Потребне су студије које ће боље разјаснити ниво поремећаја, што би уједно био и терапијски циљ деловања овог хормона.

Адипонектин штити срце од акутне исхемије активацијом независних путева, укључујући антиапоптотски ефекат преко активности AMPK и антиинфламаторни ефекат путем модулације COX-2.

У ћелијским културама кардиомиоцита адипонектин се понаша као инхибитор апоптозе, активирајући AMPK, чиме промовише ћелијско преживљавање. Поред тога, инхибира LPS-индуковану продукцију TNF-α, делимично посредством COX-2 индуковане синтезе простагландина PG-E2.

Новије студије су показале како адипонектин може да блокира апоптозу индуковану палмитатом, тако што активира церамид, који стимулише продукцију антиапоптотског фактора S1P, члан фамилије лизофосфо-липидних рецептора, важан секундарни гласник који регулише нарочито ангиогенезу, васкуларну стабилност и пермеабилност (170,171). У култури срчаних фибробласта адипонектин поправља редуковану активност AMPK и смањује повећану активност ERK индуковану ангиотензином II. Најзначајнија улога адипонектина је његова способност да аутокриним механизмом стимулише активност PPAR-α, чиме спречава развој срчане фиброзе и остварује изванредан протективни ефекат у случају хипертрофије миокарда (172,173).

КВС болести прати патолошко ремоделовање срца, настанак ексцентричне НЛК, а експерименталне студије су показале да адипонектин испољава антихипертрофични ефекат (172,173). У основи бројних студија је заштитни ефекат адипонектина у оксидативном и/или пероксинитритном стресу ћелије, као главног кардио-протективног механизма, али прецизна улога није разјашњена.

Формирање NO, супероксидних анјона и њихових цитотоксичних анјона пероксинитрата је појачано у срчаном ткиву адипонектин-дефицијентних мишева. Администрација рекомбиноване форме адипонектина током исхемије, пре реперфузије, резултовала је смањењем експресије iNOS/gp91phox и блокадом стварања кисеоничних и пероксинитритних радикала. Администрација адипонектина код *knock-out* мишева за његов ген је показала опоравак кардиомиоцита, који се налазе у процесу апоптозе реверзијом овог процеса. На изолованом пацовачком срцу адипонектин је показао побољшање рада леве коморе и повећао коронарни проток (174).

Рецептори AdipoR1 и AdipoR2 су физиолошки експримирани на крадиомиоцитима. Ипак, њихова функција још увек није утврђена и поред бројних анималних студија. До сада је утврђена значајна корелација са експресијом Т-кадхерина, који може играти кључну улогу у везивању адипонектина у крадиомиоцитима и самим тим остварује кардио-протективни ефекат. У културама кардиомиоцита адипонектин промовише стимулацију АМПК, врши супресију α адренергичких рецептора или ендотелином-1 стимулисане активације ERK и хипертрофије. AdipoR1 и AdipoR2 рецептори се налазе и у срцу; *in vitro* студије су показале да адипонектин у кардиомиоцитима посредством активности АМПК спречава развој хипертрофије, аналогно активностима рецептора у јетри и скелетним мишићима (37).

Повећање адипонектинске експресије и AdipoR1 рецептора у срцу је удружено са значајним повећањем фосфорилације АМПК, који повећава оксидацију масних киселина и спречава формирање липидних комплекса токсичних за срце, поправља енергетски метаболизам срца, као и инсулинску сензитивност уз антиинфламаторно деловање овог хормона.

Хипертрофија леве коморе је главни фактор ризика за развој кардиоваскуларног морбидитета. У фази адаптације, хипертрофија леве коморе има заштитно дејство, када највероватније адипонектин има повишене вредности, а настаје као одговор на повећан тензиони стрес зида леве коморе. Међутим, када волумен и притисак хронично оптерећују леву комору и неконтролисано адаптивна хипертрофија касније постаје патолошки водич ка срчаној инсуфицијенцији у којој се губе миоцити и ремети систолна функција, ниво адипонектина се смањује.

Постоји мали број клиничких студија, које су проучавале однос адипонектина са ехокардиографским параметрима леве коморе. У експерименталном раду на 35 хипертензивних зечева адипонектин је показао позитивну корелацију са параметрима дијастолне функције E/A мерених ехокардиографијом срца.

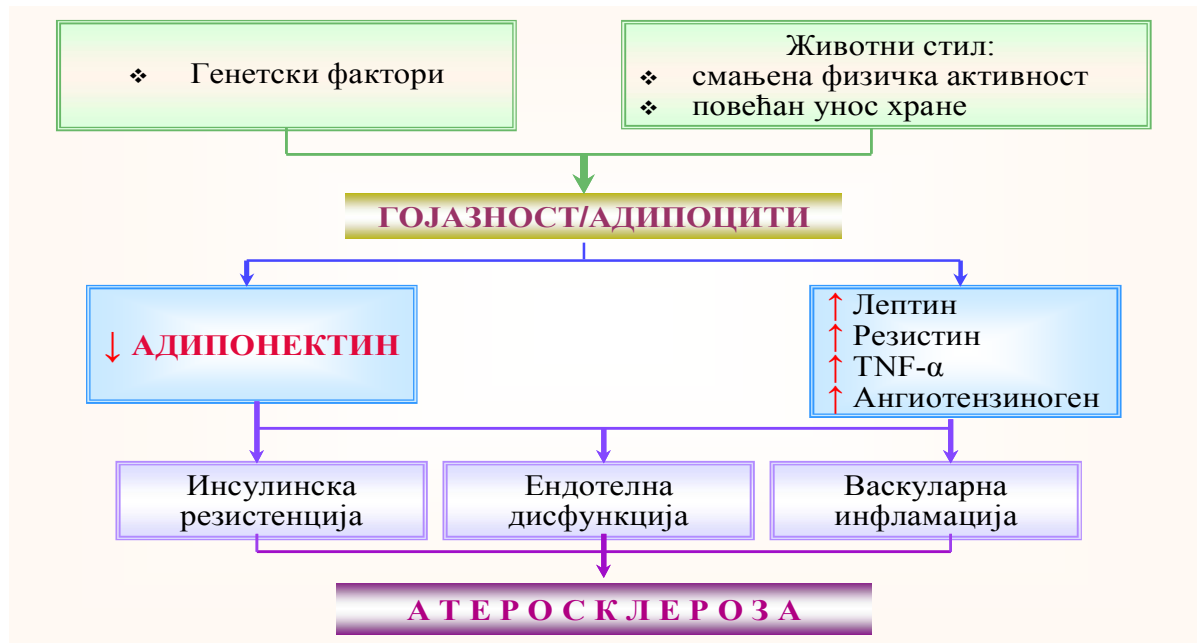
Нижи ниво адипонектина је удружен са даљом прогресијом хипертрофије леве коморе у пацијената са хипертензијом и дијастолном дисфункцијом леве коморе (175). Неколико студија је указало на инверзну корелацију нивоа адипонектина и масе леве коморе, параметра за процену хипертрофије леве коморе (176,177). Анимални модели са срчаном инсуфицијенцијом такође показују протективни ефекат адипонектина у спречавању развоја систолне дисфункције. Парадоксално, повишене вредности адипонектина су параметар погоршања срчане функције (178).

Није у потпуности разјашњен тачан механизам "усходне" регулације адипонектина, али постоје више објашњења повишеног нивоа адипонектина у срчаној инсуфицијенцији, као параметра срчане функције. Прво, запажена је компензаторно повећана експресија адипонектина у срчаној инсуфицијенцији, слично можданом натриуретском пептиду BNP (*B-natriuretic peptide*), као одговор на стрес зида (волумен, притисак), а у скорије време је доказано да и на исхемију миокарда. Иако молекуларни механизми нису још познати, постоји позитивна корелација између BNP и адипонектина у пацијената са КБ и срчаном инсуфицијенцијом. Стимулацијом адипоцита BNP директним механизмом утиче на циклични гуанозин-монофосфат cGMP и зависно ослобађање адипонектина од функције леве коморе (178,179).

1.10 Хипоадипонектинемичја у основи патогенезе метаболичког синдрома и коронарне болести

Хипоадипонектинемичја, инсулинска резистенција, абдоминална гојазност, дисфункција адипокина, дисфункција ендотела и ситемска инфламација чине основу патогенезе метаболичког синдрома и васкуларних компликација (слика 24).

Са повећањем преваленце гојазности, метаболичког синдрома и коронарне болести, фокус многобројних истраживања у последње две декаде представља молекул адипонектин, који показује васкулопротективно и кардиопротективно дејство, насупрот лептину и осталим адипокинима.



Слика 24. Улога адипокина у атерогенези.

(Ntaios G. Atherosclerosis 2013; 227(2): 216-221)

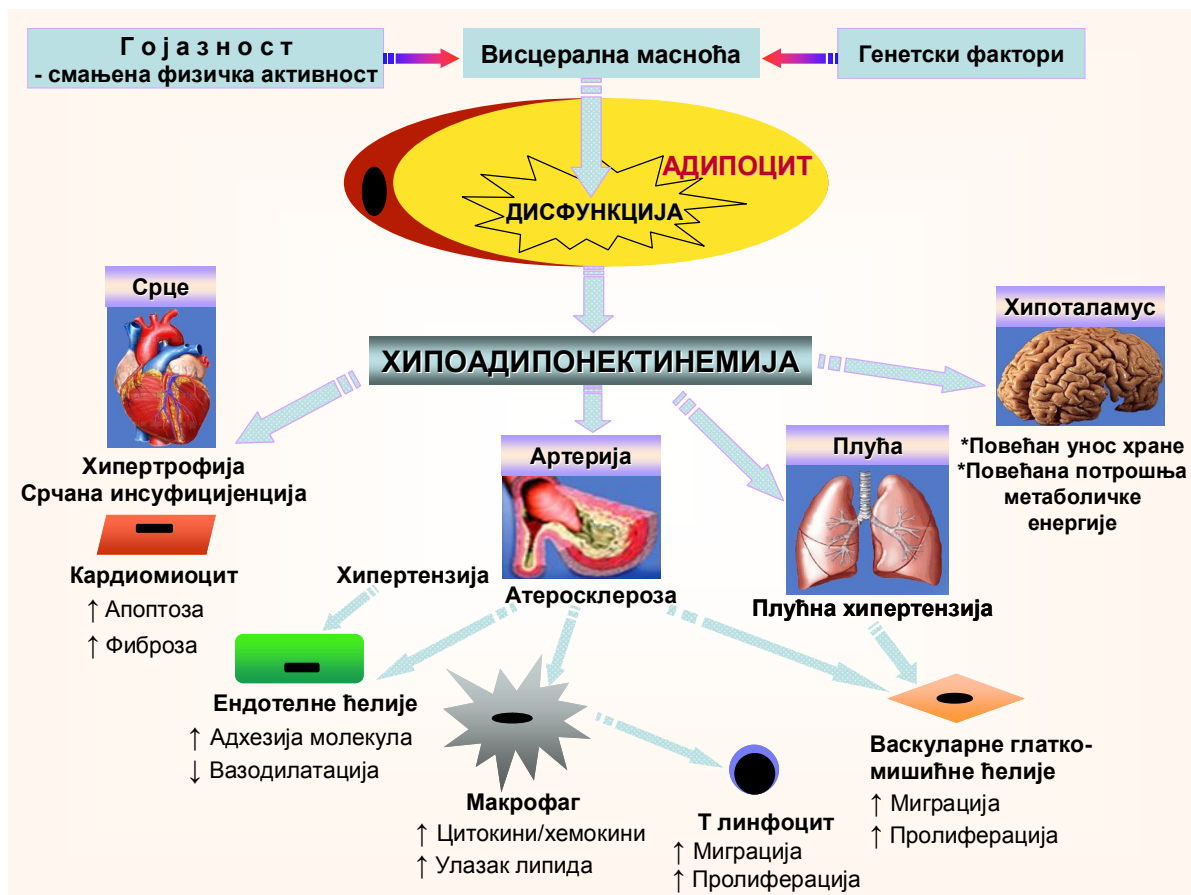
Иако потиче из масног ткива нивои адипонектина су парадоксално нижи у гојазних особа, у односу на особе нормалне ухрањености, за разлику од осталих адипокина код којих су повишени пропорционално са укупном количином масног ткива у организму.

Утврђена је позитивна корелација нивоа адипонектина са количином поткожног масног ткива, као и да постоји инверзна повезаности овог адипокина са величином висцералне масне масе. Могуће објашњење је да иако се адипонектинска експресија активира током адипогенезе, "feed-back" инхибиција његове продукције се развија у гојазности деловањем TNF- α и последичном хипоксијом масног ткива (180).

Значи, повећана продукција TNF- α , вероватно и других адипокина у стању гојазности, могу бити одговорни за снижену продукцију адипонектина у гојазности (слика 25). (181-183)

Сматра се да су адипокини, „стање ниског степена инфламације" и адипонектинска дефицијенција и/или резистенција потенцијална веза између инсулинске резистенције, метаболичког синдрома и кардиоваскуларних обољења.

Гојазност и централна акумулација масти доприносе измени у серумским нивоима лептина и адипонектина, снижењу инсулинске сензитивности и настанка гликемијске дисрегулације, хипертензије, HLK и атеросклерозе (184,185).



Слика 25. Утицај дисфункције адипоцита и хипоадипонектинемije на органе.

(Gregor MF. Annu Rev Immunol 2011; 29: 415-445)

Ипак, треба нагласити да гојазност сама по себи не мора довести до било којег од набројаних поремећаја. Као и код других ткива и читавог организма уопште, постоје индивидуалне разлике у грађи, прерасподели и функцијама масног ткива. Примећено је да дистрибуција и активност висцералног масног ткива може представљати боље предикторе за развој болести од укупне масе адипоцита, што је потврђено и резултатима неких студија (15,182,183,186). Особе са нормалном телесном тежином, али повећаном количином висцералног масног ткива, имају повећан ризик од развоја метаболитичког синдрома и коронарне болести и супротно, гојазне особе могу имати повећану инсулинску сензитивност, а самим тим, и већу заштиту од метаболитичких болести удружених са гојазношћу преко комбинованих и делимично укрштених адипонектин/инсулин сигналних путева.

Поред тога, једно од могућих објашњења је да постоје значајне разлике у субфенотиповима макрофага који се налазе у масном ткиву између мршавих и гојазних, што је управо у основи разумевања различитости последица дисфункције масног ткива (187-189).

1.11 Адипонектин као потенцијални клинички маркер

Колико је адипонектин значајан за хомеостазу читавог кардиоваскуларног система доказује и патофизиологија хипоадипонектинемije, која обухвата развој метаболичког синдрома, атеросклерозе, коронарне болести и срчане инсуфицијенције.

Од посебног значаја је чињеница да се дисрегулација контролних механизма за експресију адипонектина јавља у врло раним фазама прегојазности, прехипертензије и предиабетеса, што се директно одражава на серумски ниво овог адипокина. Ипак, студије које би детерминисале прогностичку вредност нивоа адипонектина као биомаркера су недовољне.

Адипонектин може бити значајан дијагностички биомаркер којим се препознаје преклиничка или клиничка болест, као што је руптура плака или акутна исхемијска болест срца и прогностички, као предикција ризика од будућих кардиоваскуларних обољења. Посебно, дијагностички биомаркери, као што су маркери за детекцију руптуре плака и/или исхемије миокарда захтевају дијагностичке протоколе за дефинисање њихових граничних вредности, на основу којих би се диференцирале концентрације, како у здравих тако и у болесних, што је управо био један од задатака овог истраживања. Задатак будућих студија је дефинисати време узимања узорака и одређивање граничних вредности нивоа адипонектина, које би представљале оптималну концентрацију адипонектина у различитим клиничким стањима за дијагнозу акутне егзацербације и процену прогресије болести.

Поред стандардних биомаркера, адипонектин обезбеђује корисне прогностичке информације код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу, пошто рефлектује различите механизме који су укључени у патофизиологију и природни ток ових болести.

Адипонектин може бити јединствени маркер и због посебне особине да се налази у повећаној серумској концентрацији у односу на све остале адипокине (71). Поред тога, предности адипонектина као биомаркера да је лако мерљив, стабилан при великим дневно-ноћним осцилацијама и друге предности, учиниле су га посебно погодним за многе мета-анализе клиничких студија (34).

Сврха овог истраживања, да се адипонектин, као потенцијално изузетно користан биомаркер, управо уведе у рутинску праксу, као клинички биомаркер у стратификацији кардиоваскуларног ризика пацијента са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

ЦИЉЕВИ:

Основни циљ истраживања је утврђивање повезаности нивоа серумског адипонектина пацијента у зависности од присуства метаболичког синдрома и/или коронарне болести.

У складу са основним циљем студије одређени су конкретни **задачи** истраживања:

1. Утврђивање концентрације серумског адипонектина у пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу и упоређивање исте са резултатима здравих испитаника контролне групе.

2. Испитивање корелација нивоа серумског адипонектина са параметрима МС по IDF-консензусу (обим струка, крвни притисак, HDL-холестерол, триглицериди и глукоза наште) и вредностима крвног притиска.

3. Испитивање корелација нивоа серумског адипонектина са параметрима гојазности [индекс телесне масе (BMI), обим струка (OS), однос обима струка и обима кукова (OS/OK) и укупна количина масног ткива (*whole fat body*, FAT(%))].

4. Испитивање корелација нивоа серумског адипонектина са параметрима инсулинске резистенције [орални глукоза толеранс тест (OGTT), инсулинемија, НОМА-IR и НОМА-β индекси] и параметрима дислипидемије (HOL, HDL, LDL, триглицериди, атеро индекси).

5. Испитивање корелације нивоа серумског адипонектина са вредностима С-реактивног протеина, као најуниверзалнијег параметра појаве протеина акутне фазе.

6. Испитивање корелација нивоа адипонектина са ехокардиографским маркерима дисфункције леве коморе [димензије леве коморе, ејекциона фракција (EF) и дијастолна функција - однос митралног протока (E/A)].

7. Испитивање корелација нивоа адипонектина са електрокардиографским (ЕКГ-знаци инфаркта миокарда), ехокардиографским (ЕНО-знаци поремећаја кинетике зидова леве коморе) и коронарографским потврђеним параметрима коронарне болести (број сужених коронарних артерија и број места сужења) и начином реваскуларизације коронарних артерија (уградња стентова и/или операција бајпасом).

8. Утврђивање наглог пада серумског адипонектина као потенцијалног независног кардио-метаболичког фактора ризика и предиктивних вредности нивоа адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу, као биохемијског маркера васкуларне инфламације и миокардне исхемије.

ХИПОТЕЗЕ:

1. Пацијенти са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу имају измењене вредности адипонектина у поређењу са здравим испитаницима.
2. Нивои адипонектина показују негативну корелацију са параметрима метаболичког синдрома, инфламације и коронарне болести, док позитивну корелацију са HDL-холестеролом, ејекцијом фракцијом и дијастолном функцијом леве коморе.
3. Адипонектин, као биохемијски маркер инфламације и миокардне исхемије, може се користити у дијагнози метаболичког синдрома и коронарне болести.
4. Снижење нивоа адипонектина, као валидан рани параметар, може директно рефлектовати стадијум еволуције патогентског процеса и низа каскадних догађаја, који предходе клиничком испољавању метаболичког синдрома и/или коронарне болести.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Врста студије: Клиничко - лабораторијска студија пресека.

3.2 Популација: Испитивање је обухватило 100 пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу, различитог степена ухрањености, оба пола, узраста 20-75 година; махом са територије града Ниша и шире околине (86%) и са територије целе Србије, који се лече у Кабинету за поремећаје метаболизма масти у Институту за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања".

3.3 Узорковање: Избор је вршен од пацијената мушког и женског пола са већ клинички доказаним метаболичким синдромом и коронарном болешћу.

Критеријуми за неукључивање:

- ⇒ пацијенти са придруженим обољењима дигестивног и бубрежног система (малапсорпциони синдром, инсугицијенција јетре и бубрега),
- ⇒ пацијенти са акутним инфекцијама у протеклих три месеца и
- ⇒ пацијенти са неопластичним обољењима.

Сви испитаници су груписани у четири групе по 25 испитаника, хомогене по старосној и полној структури:

1. група са метаболичким синдромом и са коронарном болешћу,
2. група са метаболичким синдромом и без коронарне болести,
3. група без метаболичког синдрома и са коронарном болешћу и
4. група без метаболичког синдрома и без коронарне болести (контролна група).

3.4 Методе:

1. Клинички преглед испитаника:
 - анамнеза,
 - антропометријска мерења: телесна маса (ТМ), телесна висина (ТV), обим струка (ОS), обим кукова (ОК) и одређивање индекса телесне масе (ВМI) и односа обима струка и обима кукова (ОS/ОК),
 - регистровање вредности систолног и дијастолног крвног притиска и
 - анализа стандардног електрокардиограма.

2. Лабораторијска испитивања:
 - одређивање концентрације адипонектина ELISA методом,
 - одређивање базалне инсулинемије RIA методом,
 - одређивање биохемијских параметара стандардном методологијом:
 - ⇒ одређивање гликемије, орални глукоза толеранс тест (OGTT),
 - ⇒ одређивање липидних параметара [укупни холестерол (HOL), липопротеини велике густине (HDL), липопротеини ниске густине (LDL), триглицериди (TG), израчунавање атерогених индекса (LDL/HDL, HOL/HDL, "non" HDL (укупни холестерол – HDL), (HOL – HDL)/HDL] и
 - ⇒ одређивање С-реактивног протеина (CRP).
3. Остеодензитометријско одређивање укупне количне масног ткива FAT(%),
4. Ехокардиографско мерење и
5. Коронарографски налаз из медицинске документације.

Клинички преглед, стандардна лабораторијска мерења гликемије, липидних параметара и CRP-а, остеодезитометријско мерење укупне количне масног ткива, ехокардиографско мерење и анализа коронарографских налаза извршени су у институту "Нишка Бања", а одређивање концентрације хормона адипонектина у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и инсулина у серуму испитаника у Лабораторији за радиоактивне изотопе Одељења нуклеарне медицине КЦ у Крагујевцу.

3.5 Опис методологије:

Подаци су добијени од испитаника, наведеним прегледима и анализом лабораторијских извештаја и коронарографских налаза из медицинске документације.

Према консензусу IDF-а (2), дијагнозу метаболичког синдрома постављамо пацијенту који има бар 3 од следећих 5 обележја:

- ⇒ абдоминални тип гојазности са вредностима обима струка ≥ 94 cm за мушкарце и ≥ 80 cm за жене,
- ⇒ крвни притисак са вредностима $\geq 130/85$ mmHg,
- ⇒ вредности триглицерида у крви $\geq 1,7$ mmol/L,
- ⇒ вредности шећера у крви наше $\geq 5,6$ mmol/L и
- ⇒ вредности HDL-холестерола у крви мање од 1,03 mmol/L за мушкарце и 1,29 mmol/L за жене.

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од дужине трајања метаболичког синдрома, а на основу анализе података из личне анамнезе пацијената када су испунили горњи услов за метаболички синдром, пацијенти друге групе су сврстани у три подгрупе према дужини трајања метаболичког синдрома: до 5 година, 6-10 и преко 10 година.

3.5.1 Клинички преглед испитаника:

- ⇒ **Анамнеза** и регистровање анамнестичких података, уз предходну сагласност пацијента (Прилог 2) и на основу упитника Кабинета за поремећаје метаболизма масти (Прилог 3) и
- ⇒ **Антропометријска мерења.**

➤ **Мерење телесне тежине** вршено је дигиталном вагом, са тачношћу мерења до 0,1 kg. Испитаници су мерени ујутру, без узимања хране и напитака, стојећи у центру површине, ногу састављених пета. Вредности су изражене у килограмима (kg).

➤ **Мерење телесне висине** вршено је помоћу антропометра (висинометра). Испитаници су мерени боси и гологлави, леђима окренути зиду, погледа управљеним право напред, тако да је доња ивица орбите у истој хоризонталној равни са спољним ушним каналом. Клизач антропометра спуштао се до додира са теменом и читавала вредност до најближих 0,5 cm.

➤ **Израчунавање индекса телесне масе (*Body Mass Index*, BMI)**, показатељ присуства и/или степена гојазности, вршено је као количник телесне масе (изражене у kg) и квадрата телесне висине (изражене у m²). Циљни BMI на нивоу популације је 23 kg/m².

На основу индекса телесне масе и модификоване класификације ухрањености Светске здравствене организације (Табела 1) утврђено је присуство гојазности код испитаника, а гојазност дефинисана за BMI > 30 kg/m² (190).

Табела 1. Модификована класификација гојазности према класификацији Светске здравствене организације

КЛАСИФИКАЦИЈА СТЕПЕНА УХРАЊЕНОСТИ према СЗО	BMI (kg/m ²)	СТЕПЕН ГОЈАЗНОСТИ
		< 25
	25 - 30	Прекомерна ухрањеност
	30 - 35	1
	35 - 40	2
	≥ 40	3

➤ **Мерење обима струка** вршено је у стојећем положају испитаника, са размакнутим петама, руку опуштених поред тела, а по средини растојања између ребарног лука и гребена илијачне кости на средњој аксиларној линији (у нивоу умбиликуса). Резултати су приказани у сантиметрима (cm).

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од обима струка сви испитаници су сврстани у три групе према референтним вредностима за обим струка до 94 cm за мушкарце и 80 cm за жене као "нормалан", 94-102 cm за мушкарце и 80-88 cm за жене као "повишен ризик" и преко 102 cm за мушкарце и 88 cm за жене као "високи ризик" (190).

➤ **Мерење обима кукова** вршено је код испитаника у истом положају као код мерења обима струка, на најширем делу бокова (у нивоу великих трохантера). Резултати су приказани у сантиметрима (cm).

➤ **Израчунавање односа обима струка и обима кукова** [*Waist to Hip Ratio, (WHR) indeks*] за процену расподеле масног ткива вршено је из предходна два параметра.

Значајан индикатор дистрибуције висцералне масноће представља однос OS/OK за мушкарце преко 1.00; а за жене преко 0.80, са високим ризиком преко 0.89.

➤ **Регистровање крвног притиска** вршено је аускултаторном методом по *Korotkoff-у*, помоћу живиног сфингоманомера са манжетном одговарајуће величине, у седећем положају, на надлактици доминантне руке, након краћег одмора (минимално 5 минута), без конзумације кафе и алкохола у последњих пола сата. Резултати су приказани у (mmHg).

Класификација крвног притиска је извршена према Препорукама за лечење артеријске хипертензије, Радне групе за лечење артеријске хипертензије Европског друштва за хипертензију (*European Society of Hypertension, ESH*) и Европског друштва кардиолога (*European Society of Cardiology, ESC*) и приказана је у табели 2 (191).

Табела 2. Класификација нивоа крвног притиска (mmHg)

КАТЕГОРИЈА	СИСТОЛНИ		ДИЈАСТОЛНИ
Оптималан	< 120	и	< 80
Нормалан	120-129	и/или	80-84
Високо нормалан (прехипертензија)	130-139	и/или	85-89
Степен 1 (блага хипертензија)	140-159	и/или	90-99
Степен 2 (умерена хипертензија)	160-179	и/или	100-109
Степен 3 (тешка хипертензија)	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолована систолна хипертензија	> 140	и	< 90

➤ **Анализа стандардног електрокардиограма (ЕКГ)** вршено је у 12 одвода ради регистровања исхемијских промена за инфаркт миокарда и знакова HLK (волтажни критеријуми описани од стране Sokolov-а и Lyon-а (SV1 + RV5 или V6 \geq 35 mm). (192)

ЕКГ је тумачен као нормалан, знаци инфаркта миокарда или знаци HLK.

3.5.2 Лабораторијска испитивања:

Сви узорци за одређивање адипонектина и инсулина су центрифугирани 15 минута на 1500 g. Затим је серум за сваког појединачног испитаника издвојен аутоматском пипетом и остављен на -20° C до извођења анализе.

а) Одређивање нивоа и анализа серумског адипонектина наше ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) методом

Концентрација адипонектина у серуму одређивана је комерцијалним ELISA китом специфичним за хумани адипонектин (*Human Adiponectin Duo Set ELISA Development kit, R&D systems, USA*).

Стандарди су пре употребе растворени у Reagent diluent-у (pH 7.2), тако да почетне концентрације буду 4 000 pg/mL за адипонектин. Од оваквих штокова направљена су серијска растућа разблажења у 7 тачака у комерцијалном растварачу, према упутству произвођача.

100 μ L радне концентрације везујућег антитела (*Capture Antibody*) сипано је у бунарчиће полистиренских микротитар плоча (*microtiter plate-MTP*) са 96 бунарчића са равним дном (*SARSTED*). Плоче су прелепљене адхезивном фолијом (*elisa Plate Sealers*) и остављене преко ноћи на собној температури, након чега су бунарчићи испрани пуфером за испирање (*Wash Buffer*) у аутоматској машини за испирање МТП-а. Затим је у све бунарчиће додат блокирајући пуфер (*Block Buffer, 1% BSA u PBS-у*) финалног волумена 300 μ L и МТП су остављене минимум један сат на собној температури, а потом испране пуфером за испирање. Разблажени узорци и припремљени стандарди насути су у МТП, прекривени адхезивном фолијом и остављени два сата на собној температури. Након инкубације и испирања МТП, у све бунарчиће је додато 100 μ l радне концентрације детекционог антитела (*Detection Antibody*), плоче су обложене адхезивном фолијом и поново остављене два сата на собној температури. Плоче су потом испране, а у бунарчиће сипано 100 μ L радне концентрације Стрептавидин-пероксидаза (*SA-HRP*). Инкубација на собној температури и без директног излагања светлости прекинута је након 20 минута, испирањем МТП-а.

У бунарчиће је сипано 100 μ L раствора субстрата (Substrate Solution: Color reagent A + Color reagent B, 1:1).

Двадесет минута касније, додато је 50 μL стоп раствора (*Stop Solution 2N H₂SO₄*) и апсорбанца је мерена одмах у сваком бунарчету, помоћу Microplate reader-a (*Zenyth, Anthos, US*) подешеног на 450 nm. Све измерене вредности су умањене за вредности апсорбанце слепе пробе. На основу измерених вредности стандарда направљена је стандардна крива, а помоћу ње су израчунате вредности за сваки појединачан узорак. Сви узорци су мерени у трипликату. Мерни распон методе је 62.5 - 4.000 pg/mL (193)[□].

б) Одређивање нивоа инсулинемије наше RIA (*radioimmunoassay*) методом

Инсулинемија је одређивана из узорака серума у базалним условима (до анализе чувани на -20°C) у Лабораторији за радиоактивне изотопе Одељења нуклеарне медицине КЦ "Крагујевац" дијагностичким комплетом RIA INSULIN (CIS). (194)

Референтна вредност инсулина у базалним условима (наште) за овај дијагностички комплет износи 4.3 - 19.9 $\mu\text{IU/mL}$ (mIU/L)[□].

Принцип есеја се базира на кометитивном односу или на конкуренцији између инсулина садржаног у стандардним пробама и фиксног и ограниченог броја везујућих антитела. После инкубације и испирања, количина инсулина везаног за антитела је обрнуто пропорционална количини неvezаног инсулина присутног у проби.

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од степена ризика за инсулинску резистенцију, испитаници су сврстани према референтним вредностима инсулина у три групе: 1. група са нормалним (пожељним) вредностима (4.3 - 19.9), 2. група са гранично повишеним (ризичним) вредностима (<4.3, 20 - 30) и 3. група са високо ризичним вредностима (>30 mIU/L), а у зависности од концентрације инсулина и инсулинске резистенције додатно и у четири групе: 1. група са нормалним (пожељним) вредностима (4.3 - 19.9), 2. група са благом инсулинском резистенцијом (<4.3, 20 - 25), 3. група са умереном инсулинском резистенцијом (>25 - 30) и 4. група са инсулинском резистенцијом (>30 mIU/L).

в) Одређивање биохемијских параметара стандардном методологијом

➤ Мерење јутарње гликемије и OGTT (*Oral glucose tolerance test*)

Глукоза је одређивана GOD-PAР методом.

Узима се први узорак крви (узорак наше) и даје пацијенту 75 g глукозе у око 300 ml воде. Током теста пацијент мора да мирује, не сме ништа да једе. Након 120 минута, поново се узима крв за анализу. Резултати гликемије су изражени у (mmol/L). Референтне вредности лабораторије: гликемија наше 4.1 - 6.4 mmol/L и гликемија у току OGTT-a у 120. минути до 7.8 mmol/L.

[□] Прецизност методе: Коефицијент варијације Cv = 4.5-5%.

Поремећаји гликорегулације су одређивани према важећој класификацији *WHO* и на основу појединачних вредности гликемије (две вредности гликемије):

- ⇒ Нормална гликемија наште - гликемија наште < 6.1 mmol/L,
- ⇒ Повишена гликемија наште - 6.1 mmol/L ≤ гликемија наште < 7.0 mmol/L и
- ⇒ Високо ризична гликемија наште - гликемија наште ≥ 7.0 mmol/L;

а на основу вредности гликемије у току OGTT-а у 120. минути:

- ⇒ Нормална толеранција гликозе - гликемија OGTT-а у 120. минути < 7.8 mmol/L,
- ⇒ Смањена толеранција гликозе - 7.8 ≤ гликемија OGTT-а у 120. минути < 11.1 mmol/L и
- ⇒ Високо ризична толеранција гликозе - гликемија OGTT-а у 120. минути ≥ 11.1 mmol/L (2).

Одређивање НОМА-IR (*Homeostasis model assesment - insulin resistance*) индекса као показатеља инсулинске резистенције и НОМА-β индекса као показатеља функције β-ћелија панкреаса вршена је на основу концентрација глукозе (G) и инсулина (I) у плазми наште применом формула:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{G \times I}{22.5} \quad (\text{индекс}) \quad \text{и} \quad \text{НОМА-} \beta = \frac{20 \times I}{G-3.5} \quad (\%),$$

где су глукоза и инсулин изражени у G [mmol/L] и I [mIU/L].

Не постоје стандардизоване референтне вредности за НОМА-IR због различитих етничких група. Због тога, а на основу добијених вредности, испитаници су груписани у три групе према висини инсулинске резистенције, при чему они у највишој трећини добијених вредности, имају 27% већи ризик да добију неки од кардиоваскуларних догађаја од оних који су у најнижој трећини инсулинске резистенције (195).

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од инсулинске резистенције испитаници су сврстани у три групе према једном од предлога референтних вредности за НОМА-IR:

<2.60 као "нормалан", 2.60-3.80 као "гранично повишен ризик" и >3.80 као "високо ризичан" и у четири групе према другом строжијем предлогу референтних вредности за НОМА-IR < 2.00 као "нормално", 2.00 - 2.20 као "гранично", 2.20 - 3.00 као "умерен отпор" и > 3.00 као "тежи отпор" инсулинској сензитивности.

НОМА-β = 1 или 100% (у нормално ухрањених особа, здравих и испод 35 година старости).

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од НОМА-β испитаници су сврстани у три групе према референтним вредностима за НОМА-β: 85-115 % као "нормалан", 70-84 и 116-130% као "гранично повишен ризик" и <70 и >130% као "високо ризичан".

➤ **Одређивање вредности липидних параметара крви (HOL, LDL, HDL, TG)** извршено је из јутарњег узорка венске крви наше, након периода од 12 сати неуношења хране.

Вредности липида су изражене у (mmol/L).

Укупни холестерол одређиван је ензиматским колор тестом, модификацијом *Trinderzov*-ог типа реакције - PAP (CHOD) реагенсима фирме *Human*, на вишеканалном анализатору.

Референтне вредности лабораторије су 3.5 - 6.01 mmol/L.

LDL-холестерол је одређиван индиректним методом по формули *Fridenwald*-а и сарадника:

$$\text{LDL} = \text{HOL} - \text{TG}/2.2 - \text{HDL}$$

Референтне вредности лабораторије су 2.1 - 3.9 mmol/L.

HDL-холестерол одређиван је имуноинхибиционом методом, ензиматским колор тестом, реагенсима фирме *Human*, на вишеканалном анализатору. Референтне вредности лабораторије су 0.7 - 1.7 mmol/L (0.7 - 1.50 mmol/L за мушкарце и 1.00 - 1.7 mmol/L за жене).

Триглицериди су одређивани ензиматским колор тестом, након ензиматске хидролизе липазом, реагенсима фирме *Human*, на вишеканалном анализатору. Референтне вредности лабораторије су 0.5 - 1.9 mmol/L (0.7 - 1.9 mmol/L за мушкарце и 0.5 - 1.60 mmol/L за жене).

Атерогени индекси су одређени индиректним методом, рачунским путем по формулама: [LDL/HDL, HOL/HDL, "non" HDL = укупни холестерол – HDL, (HOL – HDL)/HDL], а њихове вредности су изражене коефицијентима, сем "non" HDL у (mmol/L).

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од липидних параметара, сви испитаници су сврстани у три групе на основу појединачних вредности по свим липидним параметрима и према референтним вредностима параметара липидског статуса приказаним у табели 3.

Табела 3. Липидски статус у одраслих особа са пожељним и ризичним вредностима[□]

ПАРАМЕТАР	Пожељно	Гранично повишен ризик	Високо ризично
HOL (mmol/L)	< 5.20	5.20 - 6.19	≥ 6.20
HDL (mmol/L)	≥ 1.60	1.00 - 1.59	≤ 1.00
LDL (mmol/L)	< 3.40	3.40 - 4.09	≥ 4.10
Triglyceridi (mmol/L)	< 1.70	1.70 - 2.29	≥ 2.30
Атерогени индекси:			
LDL / HDL	< 3.00	3.00 - 3.50	> 3.50
HOL / HDL	< 4.50	4.50 - 5.00	> 5.00
„Non“ HDL = HOL-HDL	< 3.40	3.40 - 4.10	≥ 4.10
„Non“ HDL / HDL	< 3.25	3.25 - 4.00	> 4.00

[□] Липидски поремећаји, Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити, Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси, 2011.

➤ **С-реактивни протеин (CRP)**, као параметар појаве протеина акутне фазе, одређен је имунотурбиди-метријском методом на вишеканалном анализатору.

Резултати CRP су изражени у (IU/L). Референтне вредности су ≤ 6 IU/L.

3.5.3 Остеодензитометријско одређивање укупне количне масног ткива (*Whole body fat/DEXA*)

вршено је на *DXA (dual.energy X-ray absorptiometry scan)* апарату *Densitometer Choplogic Discovery QDR-C*, ради тачније процене дистрибуције масног ткива.

Резултати укупне количине масног ткива $FAT_{(\%)}$ су приказани у процентима (%).

Гојазност је дефинисана према следећим вредностима $FAT_{(\%)}$:

(1) до 40 година: за мушкарце > 22 и за жене > 35 % и

(2) преко 40 година: за мушкарце > 25 и за жене > 38 % (196).

3.5.4 Ехокардиографски преглед

вршен је у лежећем положају испитаника, у левом латералном декубитусу. Преглед је обављен у парастерналном уздужном и попречном пресеку, као и апикалном положају сонде при том користећи пресек са четири и две срчане шупљине. Контрактилност сваког сегмента леве коморе је означена бодовањем од 1 до 4, при чему се са 1 оцењује нормална контрактилност сегмента, са 2 хипокинезија (сегментно смањење задебљања зидова), са 3 акинезија (потпуна одсутност задебљања) и са 4 дискинезија (сегментни покрет супротног смера од покрета здравог миокарда).

Параметри коронарне болести су утврђени према ЕНО налазу: према кинетици (1-4) и локацији поремећаја кинетике (инфериорна, инферопостериорна, септум, латерална, антериорна и постериорна).

Мерење димензија леве коморе вршено је у М-моду уз дводимензионалну слику срца.

Према критеријумима "*Penn* конвенције" одређен је енддијастолни дијаметар леве коморе (EDD), ендсistolни дијаметар леве коморе (ESD), дебљина интервентрикуларног септума (IVS) и дебљина задњег зида (ZZ) у (mm). Систолна функција миокарда је изражена процентима ејекционе фракције (EF) одређена по *Simpson*-у, а дијастолна функција леве коморе преко параметара трансмитралног протока [раног (E) и касног атријалног (A) пуњења леве коморе, и односа брзина E/A], регистрованог пулсним *Doplerom*.

3.5.5 Коронарографски налаз из медицинске документације

Значајном коронарном стенозом дефинисана је редукција $> 50\%$ апсолутног дијаметра лумена главних епикардних артерија или њихових главних грана.

Подаци у вези коронарне болести о преживелом инфаркту миокарда, перкутаној транскоронарној ангиопластици са уградњом стентова, хирушкој реваскуларизацији коронарних артерија (бајпас) узети су из медицинске документације пацијената. Тежина коронарне болести је одређена према начину реваскуларизације коронарних артерија (уградња стентова и/или операција бајпасом), броју сужених коронарних артерија (1.LAD, 2. LCx, 3. RCA) и броју места сужења (1-4).

3.6 Статистичка анализа

Статистичка обрада података вршена је дескриптивном и аналитичком методом.

Дескриптивном методом за непрекидне променљиве су одређивани статистички параметри: аритметичка средина (X), стандардна девијација (SD), минимална (Min) и максимална (Max) вредност, коефицијент варијације (Cv) и 95% интервал поузданости (95% CI), а за категоријске променљиве учесталост и проценат.

Средње вредности параметара су приказане као аритметичка средина $X \pm SD$.

Провера нормалности расподеле непрекидних променљивих вршена је *Kolmogorov-Smirnov*-им тестом и по потреби, вршено трансформисање одређених променљивих.

За тестирање разлике средњих вредности једне непрекидне променљиве у две групе коришћен је Студент t -тест и непараметарски *Mann-Whitney*-ев тест, а за упоређивање учесталости две категоријске променљиве χ^2 -тест.

Средње вредности нивоа адипонектина по групама пацијената, старосним групама и полу, параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести (и њихове разлике), утврђиване су једном и двофакторском анализом варијансе (ANOVA) са *Post-Hoc* тестом вишеструких поређења, или искључивањем утицаја пола и старости анализом коваријансе (ANCOVA) и мултиваријационом анализом варијансе (MANOVA). Граничне вредности нивоа адипонектина и параметара МС и КБ са нормалном расподелом и линеарном корелацијом утврђиване су помоћу нестандардизованог коефицијента B (*multiple*) регресионе анализе, у супротном, пресечном тачком на графику функције одговарајућег параметра.

Корелације нивоа адипонектина са групама пацијената, старошћу и полом, са параметрима и независним предикторима МС и КБ и са кардиоваскуларним факторима ризика утврђивана је *Pearson*-овим (r) и *Spearman's*-овим (ρ) коефицијентом корелације, уз предходну проверу линеарности корелације применом дијаграма растурања (*Scatterplot*), и применом вишеструке (*multiple*) регресионе анализе, методом *Enter*, *Forward* и *Backward*.

Утврђивање јачине корелације вршено је према тумачењу *Cohen*-а (1988; 79-81) за вредност коефицијента: 0.10-0.29 као слаба, 0.30-0.49 као умерена (средња) и 0.50-1.00 као јака.

Све статистичке анализе вршене су за ниво статистичке значајности $p < 0.05$.

Подаци и резултати су обрађени, табеларно и графички приказани.

За статистичку анализу коришћен је програм *SPSS Statistics version 20.0*.

3.6.1 Величина студијског узорка је $N = 100$ испитаника, уз услов $\alpha = 0,05$; интервала поверења 95%, стандардизоване величине ефекта $E/S = 0.57$ и снаге студије $P = 0.80$.

(програм *G*Power3.0-Faul 2010*)

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Карактеристике испитиване групе

Испитивање односа нивоа адипонектина извршено је на узорку од 100 испитаника оба пола, просечне старости 53.19 ± 15.05 година, сврстаних у четири хомогене групе по броју, полу и старосној структури: 1. група пацијената са МС и КБ, 2. група са МС, 3. група са КБ и без МС и 4. контролна група здравих испитаника, према табели 4.

Табела 4. Карактеристике испитиване групе

ГРУПА	1. МС+КБ			2. МС			3. КБ			4. КОНТРОЛНА			УКУПНО		
	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ
Пол*	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ	М	Ж	Σ
Број	13	12	25	12	13	25	13	12	25	12	13	25	50	50	100
Просек старости	56.4	64.8	60.4	53.6	57.2	55.5	59.8	54.8	57.4	33.2	45.2	39.5	51.0	55.3	53.19

* Пол: М - мушкарци, Ж - жене.

Средње вредности параметара испитиване групе и основних група испитаника, које су коришћене у анализама односа нивоа адипонектина и параметара метаболичког синдрома и коронарне болести [општи параметри, демографски подаци (пол, старост), параметри гојазности, лабораторијски параметри, параметри дислипидемије, гликорегулације и инфламације, параметри коронарне болести], приказане су у табели 5.

Табела 5. Средње вредности параметара испитиване групе по основним групама испитаника

ПАРАМЕТРИ			Г Р У П А				ИСПИТИВАНА Г Р У П А
			1 МС+КБ	2 МС	3 КБ	4 КОНТРОЛНА	
АДИПОНЕКТИН [pg/mL]			1293.60 ±546.82	1322.89 ±530.75	1401.94 ±464.40	1738.60 ±485.77	1439.26 ±531.06
АДИПО- НЕКТИН	П о л	Мушкарци	1193.39	1049.24	1422.33	1655.56	1329.24
		Жене	1402.15	1575.49	1379.85	1815.25	1549.27
	Старосна група**	≤ 50 година	330.57	1333.50	1229.90	1549.38	1395.48
		> 50 ≤ 60	1495.45	1350.22	1431.45	1988.58	1534.49
		> 60 година	1142.59	1291.02	1478.60	2597.04	1380.24
	Степен украћености	Нормални	-	-	1401.94	1738.60	1570.27
Гојазни		1293.60	1322.89	-	-	1308.24	
Старост [година]			60.40 ±9.04	55.48 ±12.45	57.40 ±11.66	39.48 ±16.98	53.19 ±15.05

ПАРАМЕТРИ	1 МС+КБ	2 МС	3 КБ	4 КОНТРОЛНА	ИСПИТИВАНА ГРУПА
Г о ј а з н о с т и					
Укупна колична масног ткива FAT(%)	38.13±7.59	38.66±7.25	31.90±5.31	29.70±6.90	34.60±7.76
Индекс телесне масе ВМІ [kg/m ²]	30.10±4.04	31.33±4.27	23.99±2.72	23.62±3.22	27.26±4.99
Обим струка [cm]	100.92±9.55	102.40±10.44	83.04±7.76	78.92±9.22	91.32±13.93
Обим кукова [cm]	109.56±8.81	112.32±9.27	98.08±5.02	95.12±6.97	103.77±10.56
Однос обима струк/кук [коэффицијент]	0.922±0.059	0.907±0.055	0.846±0.057	0.828±0.059	0.876±0.069
Телесна тежина [kg]	84.32±11.96	90.96±13.88	67.24±11.11	72.12±15.06	78.66±16.01
ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и атерогени индекси					
HOL [mmol/L]	5.21±1.31	6.15±1.17	4.81±1.19	4.51±1.07	5.17±1.32
HDL-холестерол [mmol/L]	0.98±0.22	1.13±0.28	1.10±0.20	1.19±0.28	1.10±0.25
LDL-холестерол [mmol/L]	3.23±0.90	4.05±0.94	3.08±0.92	2.91±0.88	3.32±1.00
Триглицериди [mmol/L]	2.20±1.24	2.61±1.93	1.53±0.92	1.15±0.61	1.87±1.37
LDL/HDL [коэффицијент]	3.27±0.77	3.66±0.92	2.79±0.66	2.53±0.78	3.06±0.89
HOL/HDL [коэффицијент]	5.25±1.06	5.61±1.17	4.37±0.74	3.95±1.09	4.80±1.22
"Non" HDL [mmol/L]	4.15±1.08	5.02±1.11	3.71±1.05	3.33±1.00	4.05±1.22
"Non" HDL/HDL [коэффицијент]	4.25±1.06	4.61±1.17	3.37±0.74	2.95±1.09	3.80±1.22
Г л и к о р е г у л а ц и ј а и индекси					
OGTT I [mmol/L]	6.18±1.55	6.08±1.08	5.28±0.87	4.85±0.57	5.60±1.20
OGTT II [mmol/L]	6.76±3.20	6.47±2.34	5.73±2.33	4.75±1.30	5.92±2.48
Инсулин [mIU/L]	45.97±39.74	30.15±16.34	18.49±12.43	17.04±7.72	27.91±25.20
НОМА-IR [индекс]	13.15±12.84	8.50±5.94	4.32±2.90	3.69±1.85	7.42±8.12
НОМА-β [%]	412.36±349.81	250.96±123.18	235.08±176.65	204.96±267.71	275.84±254.62
Параметар инфламације CRP [IU/L]	0.96±4.80	0.96±4.80	1.92±6.64	0.00±0.00	0.96±4.73
П а р а м е т р и к о р о н а р н е б о л е с т и					
Систолни крвни притисак [mmHg]	142±15	142±14	120±5	117±4	130±16
Дијастолни крвни притисак [mmHg]	89±6	85±5	78±4	76±5	82±7
Срчана фреквенција SF [/min]	69±10	70±11	68±12	63±10	68±11
Димензије и функције леве коморе срца [mm, %, коэффицијент]					
Енддијастолни дијаметар (EDD)	49.33±6.54	51.10±5.10	51.04±6.35	49.40±3.01	50.22±5.42
Ендсистолини дијаметар (ESD)	33.01±5.76	32.60±5.43	35.39±6.00	30.54±2.98	32.88±5.39
Дебљина септума (IVS)	11.75±1.68	11.72±1.14	10.44±1.33	10.53±1.11	11.11±1.46
Дебљина задњег зида (ZZ)	10.97±1.85	10.42±1.03	10.12±1.30	9.49±1.33	10.25±1.49
Ејекциона фракција (EF)	54.72±8.99	65.39±8.11	54.28±7.83	67.79±5.25	60.54±9.73
Дијастолна функција (E/A)	0.75±0.18	0.91±0.17	0.75±0.16	0.97±0.13	0.84±0.18

** Старосне групе: 1. до 50 год., 2. 51-60 год., 3. преко 60 година.

Коефицијенти Пирсонове корелације нивоа адипонектина са општим и параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести у испитиваној групи приказани су у табели 42 (Прилог 4).

Средње вредности параметара испитиване групе по полу испитаника приказане су у табели 43 (Прилог 5), по старосној структури испитаника у табели 44 (Прилог 6) и према степену ухрањености и класификацији гојазности према обиму струка у табели 45 (Прилог 7).

4.2 Односи нивоа адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом (МС) и коронарном болешћу (КБ)

Повезаност нивоа адипонектина са групама пацијената са МС и/или КБ и полом, утврђена применом Пирсонове линеарне корелације (r) и старошћу применом Спирманове корелације (ρ), приказана је у табели 6.

Табела 6. Преглед повезаности нивоа адипонектина са групама пацијената, старошћу и полом

Пирсонов (Спирманов) коефицијент корелације	Г Р У П Е	С Т А Р О С Т	П О Л
АДИПОНЕКТИН	0.299**	- 0.015	0.208*
	<i>Sig.</i> 0.002	<i>Sig.</i> 0.882	<i>Sig.</i> 0.038

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Повезаност нивоа адипонектина са групама пацијената је слабо позитивна, али врло значајна ($r = 0.299$, $p < 0.01$) и значајна са полом ($r = 0.208$, $p < 0.05$), негативна и веома слаба са старошћу ($\rho = - 0.015$, $p > 0.05$), што показује тренд раста нивоа адипонектина према датом редоследу група и код жена, односно опадање нивоа адипонектина код старијих особа и мушкараца.

Средње вредности и утврђене разлике нивоа адипонектина по групама пацијената са МС и/или КБ, старосним групама и полу приказане су у табели 7.

Табела 7. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина (pg/mL) по групама, старосним групама и полу

АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА				СТАРОСНА ГРУПА			ПОЛ		ПРОСЕЧНА ВРЕДНОСТ АДИПОНЕКТИНА
	1*	2*	3*	4*	1	2	3	М	Ж	
	МС+КБ	МС	КБ	ЗДРАВИ						
	1293.60	1322.89	1401.94	1738.60	1395.48	1534.49	1380.24	1329.24	1549.27	1439.26
	± 546.82	± 530.75	± 464.40	± 485.77	± 471.29	± 533.28	± 586.16	± 606.18	± 421.48	± 531.06

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

Резултати у табели 7. показују значајне разлике нивоа адипонектина код свих група пацијената са МС и/или КБ у односу на контролну групу здравих испитаника; највеће разлике су код 1. и 2. групе пацијената са МС и/без КБ ($p < 0.01$) и мање код 3. групе пацијената са КБ ($p < 0.05$), али између самих група не постоје статистички значајне разлике.

Применом анализе коваријансе (ANCOVA) и искључивањем могућих утицаја пола и старости на ниво адипонектина, утврђене су значајне разлике нивоа адипонектина између свих испитиваних група ($p < 0.01$, $\varepsilon^2 = 0.142 = 14.2\%^{\square}$).

\square ε^2 (парцијални ета квадрат) - величина утицаја група на ниво адипонектина

Ниво адипонектина показује тренд раста код пацијената према редоследу група и више код жена него мушкараца и тренд неkontинуираног опадања, незнатно са годинама старости, што се може видети и на графику 2.

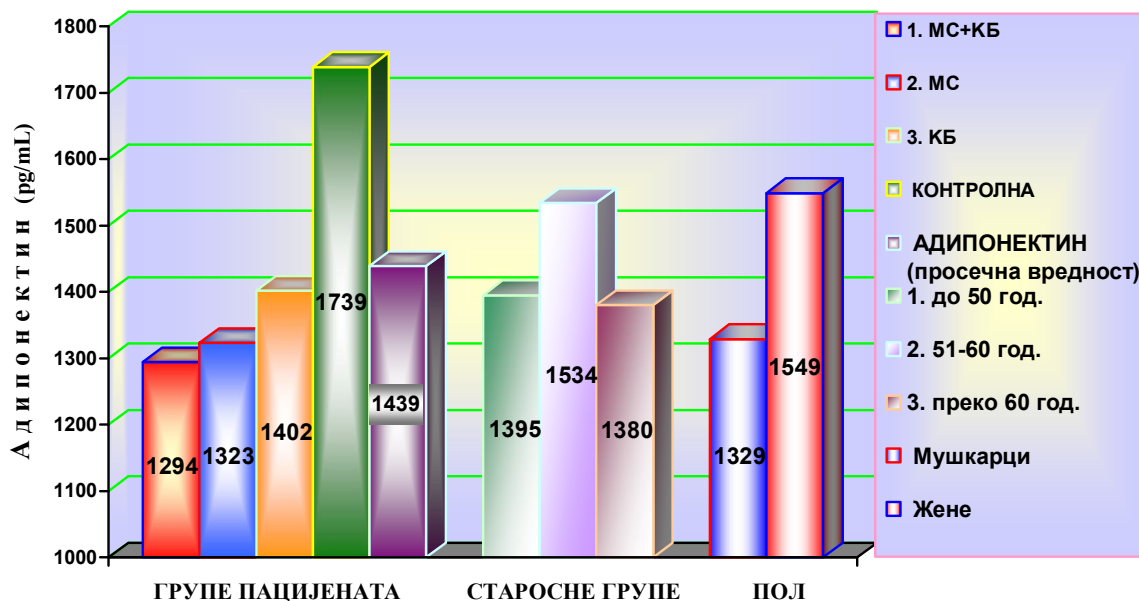


График 2. Средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) по групама пацијената (и просечно), старосним групама и полу

Најнижи ниво адипонектина утврђен је код пацијената са MC и KB (1293.60 ± 546.82 pg/mL), нешто виши код пацијената са MC (1322.89 ± 530.75 pg/mL), али и даље значајно нижи у односу на здраве испитанике, и највиши код пацијената са KB (1401.94 ± 464.40 pg/mL), знатно нижи него код здравих испитаника (1738.60 ± 485.77 pg/mL).

Просечна средња вредност нивоа адипонектина свих испитаника је 1439.26 ± 531.06 pg/mL.

Ниво адипонектина $AD \leq 1365.32 \pm 410.22$ pg/mL код пацијената са MC представља предиктивну вредност за метаболички синдром, а код пацијената са KB ниво адипонектина $AD \leq 1477.18 \pm 445.83$ pg/mL предиктивну вредност за коронарну болест.

4.3 Промене нивоа адипонектина према старости код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу

Повезаност нивоа адипонектина са старосћу је слабо негативна и није значајна ($\rho = -0.015$, $p > 0.05$), што показује опадање нивоа адипонектина код старијих особа (тачка 4.2). Опадање нивоа адипонектина са годинама старости код жена је споро и континуирано, док су код мушкараца карактеристичне нагле периодичне промене (график 3).

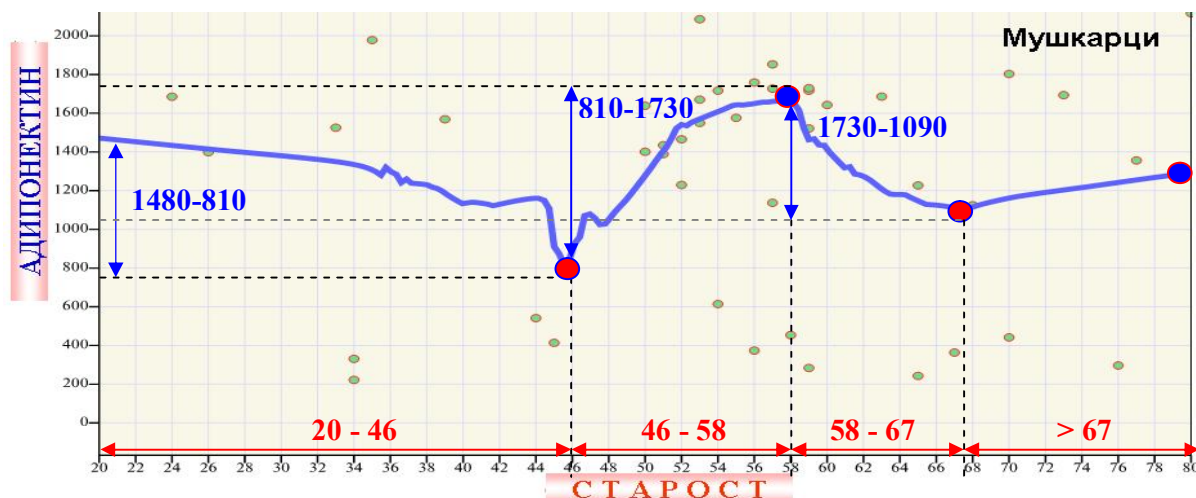


График 3. Промене (дистрибуција) нивоа адипонектина према годинама старости

У првом животном периоду одраслих мушкараца до 46. године смањење нивоа адипонектина је постепено ($1480 \downarrow 810$ pg/mL), да би уследио нагли пораст ($810 \uparrow 1730$ pg/mL)[□] до 58. године, па нагли пад ($1730 \downarrow 1090$ pg/mL) до 67. године и у старости постепено повећање до нешто испод просечних вредности нивоа адипонектина.

4.4 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома према дијагностичком консензусу *IDF* (обим струка, крвни притисак, HDL-холестерол, триглицериди и гликемија у крви наше), њихови узајамни односи и значајност параметара у прогностичким скуповима, испитана је применом вишеструке (*multiple*) регресионе анализе и приказана у два могућа модела у табели 8.

Табела 8. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима МС

АДИПОНЕКТИН МОДЕЛ	R	R ² Square Change	Sig.	Предиктори	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations	
								Zero- order	sig.(2-)
1 (Forward)	0.369**	0.136	0.001	(константа)	2415.221		0.000		
				Обим струка	- 8.992	- 0.236*	0.021	-0.309**	0.002
				Триглицериди	- 82.645	- 0.214*	0.036	-0.295**	0.003
2 (Backward)	0.474**	0.224	0.001	(константа)	1604.547		0.006		
				Систолни КП	- 16.519	- 0.488**	0.001	-0.303**	0.002
				Дијастолни КП	32.281	0.430**	0.006	-0.128	0.204
				Триглицериди	- 99.385	- 0.257**	0.009	-0.295**	0.003
				ОГТТ I	- 84.763	- 0.192	0.076	-0.292**	0.003

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

□ Ознаке: ↑ - пораст/повећање; ↓ - опадање/смањење

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима МС у оба приказана модела је умерена и врло значајна ($R_1 = 0.369$, $R_2 = 0.474$; $p < 0.01$). У оквиру прогностичког скупа параметара МС првог модела, када су вредности крвног притиска приказане као категоријска променљива, најзначајнији утицај ($p < 0.05$) имају обим струка ($\beta = -0.236$) и триглицериди ($\beta = -0.214$). Анализирајући парцијални утицај крвног притиска на ниво адипонектина, у скупу истих параметара МС у другом моделу, најзначајнији утицај ($p < 0.01$) има систолни крвни притисак ($\beta = -0.488$), дијастолни крвни притисак ($\beta = 0.430$) и триглицериди ($\beta = -0.257$). Коефицијенти Пирсонове корелације у последњој колони табеле (*Correlations-Zero-order-sig.(2-)*) показују слабо негативне, али врло значајне ($p < 0.01$) корелације нивоа адипонектина са свим параметрима МС; са обимом струка ($r = -0.309$), систолним крвним притиском ($r = -0.303$), триглицеридима ($r = -0.295$) и ОГТТ I ($r = -0.292$), осим позитивну и веома слабу корелацију са HDL-холестеролом ($r = 0.022$, $p > 0.05$).

Најзначајнију повезаност са нивоом адипонектина имају параметри МС: обим струка, крвни притисак, триглицериди и гликемија наше, који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

4.5 Утицај дужине трајања и броја компоненти метаболичког синдрома на ниво адипонектина

Поред незнатног смањења нивоа адипонектина са старашћу ($\rho = -0.015$, $p > 0.05$) и значајног код мушкараца ($r = 0.208$, $p < 0.05$), код пацијената са метаболичким синдромом ниво адипонектина зависи и од дужине трајања метаболичког синдрома.

За ово испитивање пацијенти са метаболичким синдромом су сврстани у три подгрупе према тачки 3.5 Опис методологије, а средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) приказане у табели 9.

Табела 9. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина по групама пацијената (према дужини трајања метаболичког синдрома)

ДУЖИНА ТРАЈАЊА МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА	ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА			
	1. до 5 година	2. до 10 година	3. преко 10 година	КОНТРОЛНА ГРУПА
АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	1344.04* ± 582.79	1328.74* ± 492.67	1250.12* ± 620.01	1738.60* ± 485.77

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на здраве испитанике, опадање нивоа адипонектина је значајно ($p < 0.05$) по датом редоследу група, односно са дужином трајања метаболичког синдрома, што потврђује негативну корелацију нивоа адипонектина са дужином трајања метаболичког синдрома ($r = -0.056$, $p > 0.05$).

Утицај броја компоненти метаболичког синдрома на ниво адипонектина у целој испитиваној групи је негативан и врло значајан ($r = -0.286$, $p < 0.01$).

4.6 Повезаност нивоа адипонектина са крвним притиском

Крвни притисак (КП) је несумњиво један од најзначајнијих параметара МС од утицаја на ниво адипонектина, нарочито систолни крвни притисак.

Насупрот умерено јакој и врло значајној корелацији крвног притиска (табела 8) у другом моделу прогностичког скупа ($\beta_{\text{систолни}} = -0.488$, $\beta_{\text{дијастолни}} = -0.430$, $p < 0.01$), коефицијенти Пирсонове корелације показују слабо негативне и само са систолним крвним притиском врло значајну корелацију ($r = -0.303$, $\text{sig. } 0.003 < 0.01$), док корелација са дијастолним крвним притиском је веома слаба и статистички није значајна ($r = -0.128$, $p > 0.05$).

Предходни став потврђују промене крвног притиска и нивоа адипонектина по групама пацијената, приказане у табели 10.

Табела 10. Упоредни преглед средњих вредности нивоа адипонектина и крвног притиска по групама пацијената

ПАРАМЕТАР	Г Р У П А П А Ц И Ј Е Н А Т А				Просечна вредност
	1. МС+КБ	2. МС	3. КБ	4. контролна	
Крвни притисак (mmHg)	142*/89	142*/85	120/78	117*/76	130/82
АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	1293.60* ± 546.81	1322.89* ± 530.75	1401.94 ± 464.40	1738.60* ± 485.77	1439.26 ± 531.06

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У складу са негативном корелацијом, ниво адипонектина континуирано расте по групама пацијената са смањивањем крвног притиска и то значајно код пацијената са МС у односу на здраве испитанике.

За одређивање нивоа адипонектина у зависности од крвног притиска и степена хипертензије, сви испитаници су сврстани у пет група у складу са класификацијом *ESH/ESC* (Табела 2, тч. 3.5 Опис методологије). Средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и крвног притиска (mmHg) по класификационим групама су приказане у табели 11.

Табела 11. Преглед средњих вредности крвног притиска и нивоа адипонектина

ПАРАМЕТАР	ГРУПА ПО КЛАСИФИКАЦИЈИ КРВНОГ ПРИТИСКА (ESH/ESC)					ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ АДИПОНЕКТИНА
	нормалан	високо нормалан	1. степен	2. степен	3. степен	
Крвни притисак	118/77	131/85*	145/88	163/93	185/95	1478.54± 435.25 pg/mL
АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	1531.85 ± 528.08	1359.83 ± 594.00*	1456.50 ±329.42	764.41 ±847.06	312.32 ±98.70	

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на групу пацијената са нормалним крвним притиском, значајно повећање средње вредности крвног притиска почиње већ у групи испитаника са високо нормалним крвним притиском (131/85, $p < 0.05$) и смањење нивоа адипонектина (1359.83 ± 594.00 , $p < 0.05$) и надаље, ниво адипонектина опада по групама са повећањем степена хипертензије.

За граничну вредност високо нормалног крвног притиска КП = 130/85 mmHg, ниво адипонектина АД $\leq 1478.54 \pm 435.25$ pg/mL представља предиктивну вредност за (пре) хипертензију.

Неконтинуирано смањење нивоа адипонектина код пацијената 1. степена хипертензије је због сврставања пацијената у групе према датој класификацији испуњењем једног услова, у овом случају вредности систолног КП. Тако на пример, сви пацијенти са систолним крвним притиском $\text{КП} \geq 140$ mmHg и са нормалним и високо нормалним дијастолним $\text{КП} \leq 89$ mmHg сврстани су у групу пацијената са 1. степеном хипертензије. Поред тога, у тој групи су и испитаници са високо нормалним систолним $\text{КП} > 135$ mmHg, којима је исти, приликом мерења, заокружен на 140 mmHg. Са друге стране, нивои адипонектина код ових група испитаника, закључно са групом пацијената са 1. степеном хипертензије, показују велику променљивост, пошто значајнији пад нивоа адипонектина код мушкараца почиње при систолном крвном притиску већем од 145 mmHg, односно код жена тек од 160 mmHg (тачка 4.11).

Уколико би испитанике у ове две групе сврстали уз испуњење оба услова за систолни и дијастолни КП, опадање нивоа адипонектина било би континуирано од нормалног КП, високо нормалног, до 1. степена хипертензије (1495.94; 1487.04; 1451.71 pg/mL).

Да би са сигурношћу утврдили разлике нивоа адипонектина код прехипертензивних и хипертензивних испитаника, сви испитаници су сврстани у три групе и средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и крвног притиска (mmHg) по групама приказане у табели 12.

Табела 12. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина и крвног притиска по групама

ПАРАМЕТАР	ГРУПА ИСПИТАНИКА			ПРЕДИКТИВНА ВРЕДНОСТ АД
	нормалан КП	прехипертензија	хипертензија	
Крвни притисак	118/77	131/85*	149/88*	1478.54± 435.25
АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	1531.85 ± 528.08	1359.83* ± 594.00	1324.24* ±495.38	1344.65± 338.64 pg/mL

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на групу пацијената са нормалним КП, у групи испитаника са прехипертензијом статистички је значајно ($p < 0.05$) повећање средње вредности крвног притиска (131/85) и смањење нивоа адипонектина (1359.83 ± 594.00), а најнижи ниво адипонектина је код хипертензивних болесника (1324.24 ± 495.38 , $p < 0.05$).

Ниво адипонектина од 1478.54 ± 435.25 pg/mL представља предиктивну вредност за прехипертензију, а од 1344.65 ± 338.64 pg/mL за хипертензију.

Анализирајући промене нивоа адипонектина и крвног притиска код пацијената у зависности од степена ухрањености, утврђена је негативна корелација нивоа адипонектина са крвним притиском и значајна само са систолним крвним притиском код гојазних пацијената ($r = -0.295$, $p < 0.05$), док све остале корелације нису значајне.

Средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и крвног притиска (mmHg) према степену ухрањености приказане су у табели 13.

Табела 13. Средње вредности нивоа адипонектина и крвног притиска код пацијената нормалне ухрањености и гојазних пацијената

ПАРАМЕТАР	ГРУПА ПАЦИЈЕНАТА		Просечна вредност
	НОРМАЛНО УХРАЊЕНИ	ГОЈАЗНИ	
Крвни притисак (mmHg)	119/77	142*/87	130/82
АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	1570.27 ± 500.12	1308.24* ± 533.52	1439.26 ± 531.06

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У складу са негативном корелацијом нивоа адипонектина са крвним притиском и гојазношћу, код гојазних пацијената са значајно вишим систолним КП, ниво адипонектина је значајно нижи ($1308.24 < 1570.27$, $p < 0.05$).

На основу предходних анализа може се закључити да ниво адипонектина са крвним притиском показује негативну, са систолним крвним притиском умерену и врло значајну корелацију.

4.7 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности [индекс телесне масе (BMI), обим струка (OS), однос обима струка и обима кукова (OS/OK) и укупна количина масног ткива FAT(%)] приказана је у табели 14.

Табела 14. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима гојазности

МОДЕЛ	R	R ² Square Change	Sig.	Предиктори	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations	
								Zero- order	sig.(2)
АДИПО- НЕКТИН	0.436**	0.190	0.000	(константа)	1125.075		0.190		
				обим струка	- 42.273	- 1.109**	0.000	- 0.309	0.002
				BMI	63.051	0.593*	0.006	- 0.138	0.172
				OS/OK	2699.894	0.352*	0.047	- 0.203	0.043
				FAT(%)	2.632	0.038	0.751	- 0.004	0.968

** Корелација значајна за ниво 0.001 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.01 (2-)

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности је врло значајна и умереног интензитета ($R = 0.436$, $p < 0.001$). У прогностичком скупу параметара гојазности, најзначајнији утицај на ниво адипонектина има обим струка ($\beta = - 1.109$, $p < 0.001$), BMI ($\beta = 0.593$, $p < 0.01$) и однос OS/OK ($\beta = 0.352$, $p < 0.05$), док укупна количина масног ткива FAT(%) нема значајан утицај на ниво адипонектина.

Коефицијенти Пирсонове корелације у колони табеле (*Correlations-Zero-order-sig.(2-)*) показују умерено негативну и врло значајну корелацију нивоа адипонектина са обимом струка ($r = - 0.309$, $p < 0.01$) и слабу, али значајну корелацију са односом обима струка и обима кукова ($r = - 0.203$, $p < 0.05$).

Анализирајући повезаност нивоа адипонектина са укупном количином масног ткива FAT(%) по полу, утврђена је значајна корелација код жена ($r = - 0.300$, $p < 0.05$) и слаба корелација код мушкараца ($r = - 0.098$, $p > 0.05$), што је приказано у прилогу 11 (табела 46).

Међу параметрима гојазности најзначајнију и најјачу корелацију са нивоом адипонектина показује обим струка, што је у великој мери показао и међу параметрима MC, што потврђује да је најједноставнији антропометријски параметар и најбољи маркер величине интра-абдоминалних масних депоа.

Параметри гојазности могу бити прогностички скуп, а обим струка, индекс телесне масе и однос обима струка и обима кукова независни предиктори нивоа адипонектина.

Извршена је упоредна анализа повезаности нивоа адипонектина са параметрима гојазности према њиховој класификацији и у зависности од степена ухрањености.

Нивои адипонектина у зависности од различитог степена ухрањености су различити код истих параметара гојазности и истих испитаника, због различитих класификација гојазности, што је приказано у табели 15.

Табела 15. Упоредни преглед средњих вредности нивоа адипонектина према параметрима гојазности и степену ухрањености

АДИПОНЕКТИН СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ	ПАРАМЕТАРИ ГОЈАЗНОСТИ				Просечна вредност АД
	ВМИ	ОБИМ СТРУКА	OS/OK	FAT(%)	
НОРМАЛНИ	1474.31±530.96	1570.27±500.12*	1394.89±559.47	1617.52±383.55	1514.25
ГОЈАЗНИ	1334.09±527.96	1308.24±533.52*	1538.01±454.51	1382.96±560.16	1390.82

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на средњу вредност нивоа адипонектина целе испитиване групе (1439.26±531.06), код пацијената нормалне ухрањености нивои адипонектина су виши, односно нижи код гојазних пацијената, што потврђује негативну корелацију нивоа адипонектина и гојазности, са највећом разликом према обиму струка.

Супротно од предходног става, и поред значајне негативне корелације са OS/OK ($r = -0.203$) у целој испитиваној групи, чине вредности нивоа адипонектина према OS/OK, што потврђује позитивна корелација нивоа адипонектина са групама пацијената различитог степена ухрањености ($r = 0.122$).

За одређивање нивоа адипонектина у зависности од ухрањености и степена гојазности сви испитаници су сврстани у:

- пет група на основу вредности ВМИ (kg/m^2) и одређеног степена гојазности према модификованој класификацији ухрањености СЗО (Табела 1, тч. 3.5.1 Опис методологије).
- три основне групе према референтним вредностима осталих параметара гојазности (тч. 3.5.1 Опис методологије): 1. група са нормалним вредностима, 2. група гојазних са повишеним ризиком и 3. група гојазних са високим ризиком и у две подгрупе према полу; за FAT(%) и у две подгрупе према годинама старости, до и преко 40 година, и референтним вредностима датим у тачки 3.5.3 Описа методологије.

У табели 16. су приказане средње вредности нивоа адипонектина и параметара гојазности по групама ухрањености/гојазности, подгрупама по полу, а за $FAT_{(\%)}$ и по старости. Граничне средње вредности параметара у односу на нормалне и адекватне средње вредности нивоа адипонектина приказане су у осенченој колони (групе прекомерне ухрањености и повишеног ризика), а граничне вредности нивоа адипонектина (pg/mL) за процену гојазности за све параметре у последњој колони табеле.

Табела 16. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина и параметара гојазности

ПАРАМЕТАР	Г Р У П Е					ГРАНИЧНА ВРЕДНОСТ АДИПОНЕКТИНА
	УХРАЊЕНОСТ		ГОЈАЗНОСТ			
	нормална	прекомерна	1. степен	2. степен	3. степен	
ВМИ (kg/m^2)	22.04±2.18	27.19±1.34	31.65±1.09	36.69±0.91	40.14±1.53	≤1472.37 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1586.05 ±467.60	1391.16 ±564.56	1217.49 ±657.32	1510.77 ±273.03	1355.20 ±64.66	
ГРУПА - РИЗИК	нормалан		повишен ризик	високи ризик		
Обим струка (cm)	М	86.95±5.28	97.00±2.75	111.38±5.22		
	АД	1567.78±477.83	1216.66±646.44	1055.46±641.84		≤1350.07 pg/mL
	Ж	72.70±4.82	83.54±3.64	104.47±7.09		
	АД	1662.82±500.93	1485.39±348.63	1464.54±357.55		≤1558.61 pg/mL
Однос обима струка/кукова (OS/OK)	М	0.887±0.039	0.971±0.013	1.016±0.005		
	АД	1419.54±580.81	1137.99±643.68	1134.56±719.24		≤1324.66 pg/mL
	Ж	0.782±0.021	0.841±0.032	0.913±0.019		
	АД	1569.76±379.64	1556.27±425.00	1499.93±517.57		≤1562.66 pg/mL
FAT (%)	М<40	21.78±5.43	26.90±1.20	31.00±2.80		
	АД	1488.81±143.05	1247.19±611.34	1241.89±911.69		≤1396.06 pg/mL
	М>40	23.50±1.21	27.12±1.40	33.16±2.79		
	АД	1399.86±280.91	1406.78±634.03	1281.44±678.68		≤1414.72 pg/mL
	Ж<40	29.76±3.32	38.30±1.27	40.80±0		
	АД	1683.83±318.70	1037.42±873.96	1642.71±0		≤1480.09 pg/mL
	Ж>40	32.70±3.75	39.55±1.79	45.66±3.12		
	АД	1703.99±454.28	1497.74±543.55	1495.33±323.70		≤1602.05 pg/mL

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-) ** < 40 - до 40 година, > 40 - преко 40 година.

Ниво адипонектина значајно опада са повећањем ризика и степена ухрањености/гојазности ($p<0.05$), али не и линеарно код свих параметара, као код 2. степена гојазности према ВМИ и нарочито код млађих жена према $FAT_{(\%)}$, што потврђује закључке предходне анализе.

У односу на прву групу нормалне ухрањености, већ у групи прекомерне ухрањености и повишеног ризика, утврђене су значајне разлике средњих вредности свих параметара гојазности и нивоа адипонектина. Такође, средње вредности адипонектина су ниже код мушкараца и старијих особа, што потврђује закључке прве анализе (табела 5 и 6).

Нивои адипонектина у зависности од параметара гојазности по полним и старосним групама за све граничне вредности, представљају предикторске вредности ризика за гојазност, атеросклеротске промене и МС.

Промене нивоа адипонектина у зависности од испитиваних параметара су у складу са коефицијентима корелације предходних анализа, што потврђује значајну, негативну, и умерено јаку повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности.

4.8 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције (IR)

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције [Гликемија наше (OGTT I), гликемија у 120. минути (OGTT II), инсулин, индекси НОМА-IR и НОМА-β] утврђена је у целој испитиваној групи, применом коефицијента Пирсонове корелације и приказана у табели 17.

Табела 17. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције

Пирсонов коефицијент	АДИПОНЕКТИН		OGTT I	OGTT II	Инсулин	ИНДЕКС	
						НОМА-IR	НОМА-β
OGTT I	- 0.292**	Sig. 0.003	-	-	-	-	-
OGTT II	- 0.069	Sig. 0.496	0.595***	-	-	-	-
Инсулин	- 0.238*	Sig. 0.017	0.353***	0.242*	-	-	-
НОМА-IR	- 0.259**	Sig. 0.009	0.526***	0.342**	0.970***	-	-
НОМА-β	- 0.062	Sig. 0.540	- 0.068	- 0.023	0.585***	0.480***	-

*** Корелација значајна за ниво 0.001 (1-) ** Корелација значајна за 0.01 (1-) * Корелација значајна за 0.05 (1-)

Повезаност нивоа адипонектина са свим параметрима IR је негативна, релативно слаба, али врло значајна ($p < 0.01$) са OGTT I ($r = - 0.292$) и индексом НОМА-IR ($r = - 0.259$) и значајна повезаност ($p < 0.05$) са инсулином ($r = - 0.238$).

Међусобна повезаност параметара IR, приказана у другом делу табеле, је релативно јака и врло значајна.

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима IR, њихови односи и значајност у прогностичком скупу, испитана применом вишеструке (*multiple*) регресионе анализе, приказана је у табели 18.

Табела 18. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције

АДИПО- НЕКТИН МОДЕЛ	R	R ² Square Change	Sig.	Предиктори	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations	
								Zero- order	sig.(2)
1	0.373*	0.139	0.014	(константа)	2568.382		0.000		
				OGTT I	-219.091	- 0.496**	0.009	- 0.292	0.003
				OGTT II	36.556	0.171	0.155	- 0.069	0.496
				Инсулин	-20.567	- 0.976	0.144	- 0.238	0.017
				НОМА-IR	56.085	0.857	0.220	- 0.259	0.009
				НОМА-β	0.142	0.068	0.607	- 0.062	0.540
2 (Backward)	0.391*	0.153	0.020	(константа)	397.338		0.005		
				Инсулин _{ln}	778.064	0.933*	0.040	- 0.288	0.002
				НОМА-IR _{ln}	-942.575	- 1.305**	0.006	- 0.332	0.000
				OGTT II	37.701	0.176	0.126	- 0.069	0.496

** Корелација значајна за ниво 0.001 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.01 (2-)

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима IR је умерена и значајна ($R_1 = 0.373$, $R_2 = 0.391$, $p < 0.05$). У прогностичком скупу параметара IR у првом моделу најзначајнији утицај на ниво адипонектина ($p < 0.01$) има OGTT I ($\beta = - 0.496$), а у другом моделу са трансформисаним логаритамским параметрима \ln^{\square} има инсулин_{ln} ($\beta = 0.933$, $p < 0.05$) и НОМА-IR_{ln} ($\beta = - 1.305$). Коефицијенти Пирсонове корелације приказани су у колони *Correlations*.

Параметри инсулинске резистенције могу бити прогностички скуп, а гликемија наше, инсулин и индекс НОМА-IR независни предиктори нивоа адипонектина.

За испитивање нивоа адипонектина у зависности од степена ризика за све параметре инсулинске резистенције, испитаници су сврстани према референтним вредностима ових параметара и предлогу референтних вредности за НОМА-IR (тч. 3.5.2/б,в Опис методологије), у три групе: 1. група са нормалним вредностима, 2. група са гранично повишеним (ризичним) вредностима и 3. група са високо ризичним вредностима, а у зависности од концентрације инсулина и инсулинске резистенције додатно и у четири групе:

1. група са нормалним вредностима, 2. група са благом инсулинском резистенцијом, 3. група са умереном инсулинском резистенцијом и 4. група са инсулинском резистенцијом.

[□] ln - природни логаритам

Средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и параметара IR (гликемија наше и у 120 минути OGTT-а, инсулин и индекси НОМА-IR и НОМА-β) по групама ризичних вредности параметара IR и додатно за инсулин по групама инсулинске резистенције, приказане су у табели 19. Гранично-ризичне средње вредности параметара у односу на нормалне и адекватне средње вредности нивоа адипонектина приказане су у осенченим пољима, а граничне вредности нивоа адипонектина за процену хипергликемије и IR за све параметре у последњој колони табеле.

Табела 19. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције по групама ризичних вредности и инсулинске резистенције

ПАРАМЕТАР	ГРУПЕ - СРЕДЊЕ ВРЕДНОСТИ ПАРАМЕТАРА				ГРАНИЧНА ВРЕДНОСТ АД
	1. нормалан	2. повишен ризик	3. високи ризик		
OGTT I (mmol/L) [□]	5.13±0.52	6.37±0.23	8.45±1.33		≤ 1362.24 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1543.44±455.78	913.61±609.96	1194.43±623.63		
OGTT II (mmol/L)	5.10±1.39	9.33±1.07	14.23±3.09		≤ 1360.65 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1468.21±523.71	1259.33±611.39	1408.12±296.63		
Инсулин (mIU/L) ^{□□}	13.46±3.81	24.87±3.03	52.67±35.26		≤ 1383.33 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1553.47±557.72	1507.26±316.12	1202.66±586.28		
НОМА-IR (indeks)	2.03±0.50	3.13±0.35	9.96±9.11		≤ 1449.46 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1655.58±526.87	1628.30±487.44	1331.59±521.42		
НОМА-β (%)	108.50±16.17	127.33±21.57	303.38±266.87		≤ 1470.13 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1607.49±384.01	1508.90±775.53	1420.01±513.23		
	1. нормалан	2. блага IR	3. умерена IR	4. IR	
Инсулин (mIU/L)	13.46±3.81	22.39±1.54	27.55±1.55	52.67±35.26	≤ 1383.33±358.21 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1553.47±557.72	1540.25±175.46	1471.73±424.90	1202.66±586.28	

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на прву нормалну групу, већ у групи повишеног ризика за гликемију, а за остале параметре са почетком IR, постоје значајне разлике средњих вредности свих параметара IR и нивоа адипонектина. Са повећањем вредности параметара IR по групама, ризика и степена IR за инсулин (p<0.05), ниво адипонектина опада, али неконтинуирано код гликемије.

У групи повишеног ризика и са повећањем гликемије долази до наглог пада нивоа адипонектина, да би у високоризичној групи, у условима хипергликемије, дошло до пораста нивоа адипонектина, али знатно испод нормалних вредности. Уколико би два испитаника са граничним вредностима OGTT I из групе повишеног ризика пребацили у нормалну, односно једног у групу са високим ризиком, пад нивоа адипонектина био би блажи и не би достигао екстремну минималну вредност у групи повишеног ризика; ниво адипонектина по групама у том случају био би: 1518.02, 1099.96 и 1106.04 pg/mL.

[□] mmol/L глукозе = 0.556 mg/L → mg/L глукозе = 1.80 mmol/L

^{□□} Интернационална јединица (International unit, IU); IU инсулина = 0.0347 mg = 6.946 μmol → mg = 28.82 IU
mmol инсулина = 4.996 ≈ 5 mg (mg = 0.20016 mmol) → mIU/L инсулина = 34.7 pg/L = 6.946 pmol/L

Карактеристичан је и значајан нагли пад нивоа адипонектина у 4. групи пацијената са IR ($\downarrow 1202.66$ pg/mL), тако да ниво адипонектина $AD \leq 1383.33 \pm 358.21$ pg/mL, адекватан концентрацији инсулина (≥ 40 mIU/L), представља предикторску вредност за инсулинску резистенцију и преддијабетес.

Граничне вредности нивоа адипонектина за све параметре инсулинске резистенције, приказане у табели 19, представљају предикторске вредности за инсулинску резистенцију и (пре) дијабетес.

На основу строжијег предлога референтних вредности за НОМА-IR (тч.3.5.2/в Опис методологије) за нормалну вредност НОМА-IR < 2.00 и сврставањем испитаника у четири групе, предикторска вредност нивоа адипонектина је $AD \leq 1488.78 \pm 381.78$ pg/mL.

Према истој тачки методологије, због непостојања стандардизоване референтне вредности за НОМА-IR, а на основу добијених вредности, када би се испитаници сврстали у три групе, испитаници у најнижој трећини IR (НОМА-IR ≤ 2.00 ; $AD \geq 1680.74$ pg/mL) имали би 27% мањи ризик да добију неки од кардиоваскуларних догађаја од оних који су у највишој трећини (НОМА-IR > 3.00 ; $AD \leq 1353.78$ pg/mL).

За испитивање повезаности нивоа адипонектина и инсулинске резистенције у складу са природним током МС и фазама IR и за одређивање нивоа адипонектина по фазама IR, а у зависности од толеранције глукозе и вредности инсулина у крви, испитаници су сврстани у четири групе:

- 1. група (Нормална гликемија наше и толеранција глукозе, и нормоинсулинемија),
- 2. група (Повишена гликемија наше, нормална толеранција глукозе, и хиперинсулинемија),
- 3. група (Повишена гликемија наше, смањена толеранција глукозе, и хиперинсулинемија) и
- 4. група (Високо ризично повишена гликемија наше и смањена толеранција глукозе, и нормоинсулинемија).

Због мањег броја испитаника и проширења 4. групе, а ради квалитетније анализе и поузданости резултата, за гликемију у 120. минути узете су вредности веће од 10.5 mmol/L.

Средње вредности адипонектина (pg/ml) и параметара инсулинске резистенције (гликемија наше и у 120 минути ОГТТ-а, инсулинемија и индекси НОМА-IR и НОМА- β) по датим групама (фазама IR) приказане су у табели 20, а промене и повезаност нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције по фазама на графику 4.

Табела 20. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције по групама (фазама IR)

ПАРАМЕТАР	Г Р У П Е (Ф А З Е)			
	1. (0)	2. (1)	3. (2)	4. (3)
Гликемија (mmol/L)	5.11±0.54	6.55±1.04	6.77±1.25	8.80±2.08
Гликемија-120 min. (mmol/L)	5.02±1.40	6.22±1.62	9.60±1.75	12.55±3.50
Инсулин (mIU/L)	22.71±13.46	35.02±22.36	55.08±61.38	34.82±5.02
НОМА-IR (indeks)	5.25±3.36	10.40±7.75	17.25±19.36	13.92±5.12
НОМА-β (%)	280.19±256.54	240.25±135.18	340.50±376.90	140.50±32.09
АДИПОНЕКТИН	1539.20±462.32	1054.19±719.33	1209.73±495.21	1319.42±662.23

У односу на фазу нормалне гликорегулације (0), у првој фази (1) повишене гликемије наше (6.55) и нормалне толеранције глукозе (6.22), долази до повећања концентрације инсулина (35.02), као алармни одговор на пораст гликемије, и наглог пада нивоа адипонектина (1054.19), инверзно према истовременом порасту гликемије и инсулина.

У другој фази (2) смањене толеранције глукозе, одржавају се повишене вредности гликемије у 0-мин. (6.77), вредности гликемије у 120. min. континуирано расту (9.60), што индукује хиперинсулинемију и нагло повећање нивоа адипонектина, и у трећој (3) завршној фази стални пораст гликемије у 0-мин. (8.80) и гликемије у 120. min. (12.55) одржава хипергликемију и инсулинску резистенцију на врло високом нивоу.

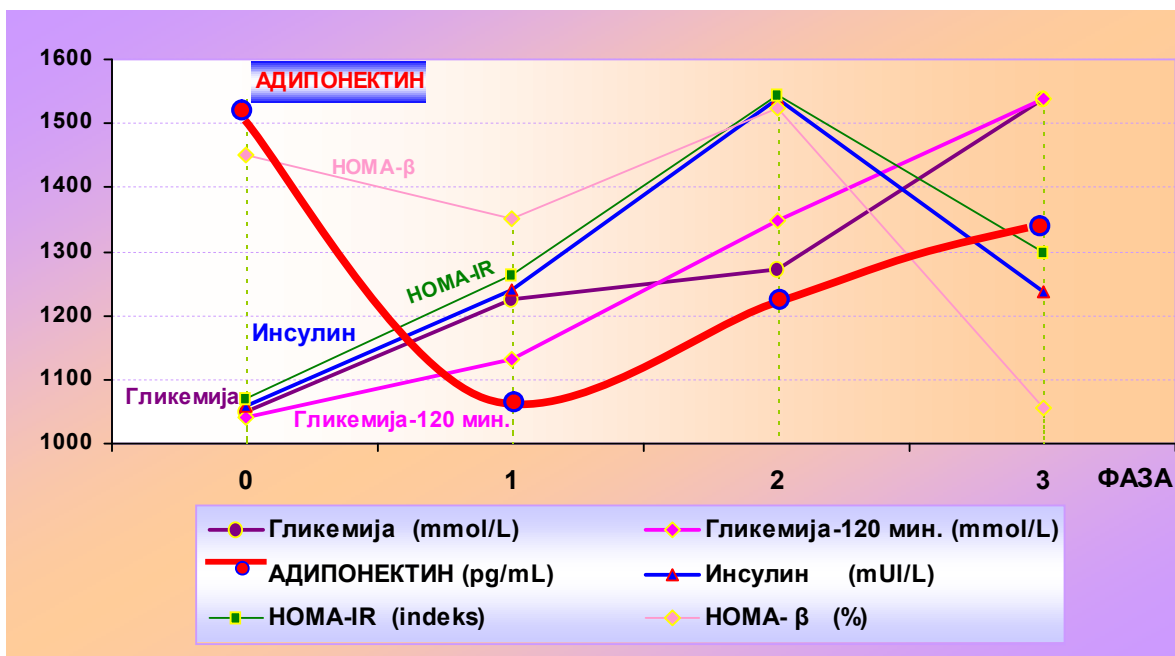


График 4. Промене нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције (по фазама)[□]

[□] Ради приказа промена и повезаности нивоа адипонектина са параметрима IR по фазама, средње вредности свих параметара IR сведене су на јединствену мерну скалу адипонектина (1054.19 - 1539.20).

Концентрација инсулина већ од прве фазе континуирано расте (35.02), као први и алармни одговор на пораст гликемије, достиже максимум хиперинсулинемије (55.08) у другој фази, после чега нагло опада скоро до почетних вредности (34.82).

Ниво адипонектина, после наглог пада у првој фази повишене гликемије наште (1054.19), у другој фази има нагли пораст (1209.73), као индуковани компензаторни одговор на хипергликемију и смањену толеранцију глукозе, да би се у трећој фази наставио пораст и одржао достигнути ниво (1319.42), што је испод почетних вредности, у условима високе хипергликемије и инсулинске резистенције.

Индекс НОМА-IR корелативно прати промене инсулина, док НОМА- β косинусоидно мења вредности у свим фазама и до краја нагло опада до скоро нормалних вредности.

Промене концентрације адипонектина и инсулина, као и осталих параметара, су у складу са предходном анализом, што потврђује негативну и значајну повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције.

Односи нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције код пацијената различитог степена ухрањености/гојазности испитани су са свим испитаницима, а средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и инсулинске резистенције су приказане у табели 21.

Табела 21. Средње вредности нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције код пацијената нормалне ухрањености и гојазних пацијената

СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ	АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	ПАРАМЕТРИ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ				
		ОГТТ I [mmol/L]	ОГТТ II [mmol/L]	Инсулин [mUI/L]	НОМА-IR [коэффициент]	НОМА- β [%]
НОРМАЛНО УХРАЊЕНИ	1570.27* ±500.12	5.06** ±0.76	5.24* ±1.93	17.77** ±10.27	4.01** ±2.43	220.02* ±224.99
ГОЈАЗНИ	1308.24* ±533.52	6.13** ±1.33	6.61* ±2.78	38.06** ±31.11	10.83** ±10.18	331.66* ±272.05

** Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.01(2-) * Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на ниво адипонектина здравих испитаника контролне групе (1738.60±485.77 pg/mL) и нормално ухрањених испитаника (1570.27 pg/mL), ниво адипонектина код гојазних пацијената је значајно нижи (1308.24, $p < 0.05$) и са значајно вишим параметрима IR.

Према референтним вредностима, код нормално ухрањених испитаника средње вредности свих параметара IR су нормалне, сем НОМА-индекса, док су код гојазних пацијената сви параметри у гранично повишеном или високом ризику.

Повезаност нивоа адипонектина са свим параметрима инсулинске резистенције је негативна; код нормално ухрањених испитаника постоји значајна корелација ($p < 0.05$) са инсулином ($r = -0.287$) и са индексом НОМА-IR ($r = -0.299$) и мање значајна са ОГТТ I ($r = -0.266$, $p < 0.10$); док код гојазних пацијената нема значајне корелације.

Средње вредности параметара IR и приказане разлике су у складу са наведеним корелацијама.

У целини, повезаност нивоа адипонектина са параметрима IR је негативна, релативно слаба, али значајна, нарочито са гликемијом наше, инсулином и индексом НОМА-IR, који су и независни предиктори нивоа адипонектина, који може бити предиктор инсулинске резистенције, (пре) дијабетеса типа 2, метаболичког синдрома и коронарне болести.

4.9 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије (HOL, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди и индекси LDL/HDL, HOL/HDL, „Non“ HDL= HOL-HDL, „Non“ HDL/HDL), утврђена је у целој испитиваној групи, применом коефицијента Пирсонове корелације и приказана у табели 22.

Табела 22. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије

Пирсонов коефицијент	АДИПОНЕКТИН		HOL	HDL	LDL	Триглицериди
HOL	- 0.224*	Sig. 0.025	-	-	-	-
HDL-холестерол	0.022	Sig. 0.831	0.339**	-	-	-
LDL-холестерол	- 0.145	Sig. 0.149	0.945**	0.344**	-	-
Триглицериди	- 0.295**	Sig. 0.003	0.400**	- 0.201*	0.296**	-
LDL/HDL	- 0.125	Sig. 0.216	0.662**	- 0.344**	0.724**	0.482**
HOL/HDL	- 0.155	Sig. 0.123	0.618**	- 0.458**	0.580**	0.602**
"Non" HDL	- 0.212*	Sig. 0.034	0.975**	0.181	0.933**	0.474**
"Non" HDL/HDL	- 0.155	Sig. 0.123	0.618**	- 0.458**	0.580**	0.602**

** Корелација значајна за ниво 0.01 (1-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (1-)

Ниво адипонектина је у негативној корелацији са параметрима дислипидемије, осим у позитивној корелацији са HDL-холестеролом ($r = 0.022$); најзначајније корелише са триглицеридима ($r = -0.295$, $p < 0.01$), релативно слабо, али значајно ($p < 0.05$) са укупним HOL ($r = -0.224$) и индексом "Non" HDL ($r = -0.212$).

Поред тога, постоји врло значајна и јака међусобна повезаност параметара дислипидемије, приказана у десном делу табеле.

Применом метода "Backward" вишеструке (*multiple*) регресионе анализе испитани су могући модели у којима су значајни скоро сви параметри дислипидемије и у два модела, са и без LDL-холестерола, приказани у табели 23.

Табела 23. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије

АДИПО- НЕКТИН МОДЕЛ	R	R ² Square Change	Sig.	П р е д и к т о р и	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations	
								Zero- order	part
1	0.417*	0.174	0.003	(константа)	785.039		0.154		
				HOL	- 407.223	- 1.016	0.006	- 0.224*	-0.264
				HDL-холестерол	1132.867	0.540	0.026	0.022	0.212
				LDL	155.512	0.293	0.342	- 0.145	0.089
				Триглицериди	- 120.510	- 0.312	0.015	- 0.295**	-0.232
"Non"HDL/HDL	322.609	0.738	0.018	- 0.155	0.227				
2	0.407*	0.166	0.002	(константа)	625.036		0.232		
				HOL	- 312.826	- 0.780	0.004	- 0.224	-0.278
				HDL-холестерол	1226.005	0.585	0.014	0.022	0.234
				Триглицериди	- 135.904	- 0.352	0.004	- 0.295**	-0.277
				"Non"HDL/HDL	352.683	0.807	0.008	- 0.155	0.255

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије је умерена и врло значајна ($R_1 = 0.417$, $R_2 = 0.407$; $p < 0.01$), појединачно инверзна са свим параметрима (колона *Correlations/Zero-order*), осим позитивне корелације са HDL-холестеролом.

У прогностичким скуповима липидних параметара најзначајнији утицај на ниво адипонектина имају HOL, триглицериди, индекс „Non“ HDL/HDL ($p < 0.01$) и HDL-холестерол ($p < 0.05$), који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина, док LDL-холестерол и остали атероиндекси имају далеко мањи појединачни утицај (колона *Correlations - part*).

За испитивање нивоа адипонектина према параметрима дислипидемије, а на основу појединачних вредности и референтних вредности параметара липидског статуса (табела 3, тч. 3.5.2/в Опис методологије), сви испитаници су сврстани у три групе по свим липидним параметрима: 1. група са нормалним вредностима, 2. група са гранично повишеним (ризичним) и 3. група са високо ризичним вредностима.

Средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и липидних параметара по групама ризичних вредности липидних параметара приказане су у табели 24.

Граничне средње вредности параметара у односу на нормалне и адекватне средње вредности нивоа адипонектина приказане су у осенченој колони (групе повишеног ризика), а граничне вредности нивоа адипонектина за процену хиперлипидемије за све липидне параметре у последњој колони табеле.

Табела 24. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина и липидних параметара по групама ризичних вредности

ПАРАМЕТАР	ГРУПЕ - СРЕДЊЕ ВРЕДНОСТИ ПАРАМЕТАРА			ГРАНИЧНА ВРЕДНОСТ АД
	1. нормалан	2. повишен ризик	3. високи ризик	
HOL (mmol/L) [□]	4.08±0.57	5.64±0.28	7.05±0.61	≤ 1476.95 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1522.12±505.08	1439.13±514.70	1255.66±580.62	
HDL (mmol/L)	1.76±0.20	1.20±0.16	0.86±0.10	≤ 1485.27 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1530.44±249.69	1440.68±577.80	1427.13±481.05	
LDL (mmol/L)	2.55±0.46	3.78±0.21	4.74±0.49	≤ 1456.92 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1507.11±522.69	1311.13±618.99	1403.58±440.72	
Триглицериди (mmol/L) ^{□□}	1.17±0.29	1.91±0.15	3.88±1.84	≤ 1459.26 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1566.59±464.68	1309.74±542.84	1180.39±602.37	
LDL/HDL	2.36±0.42	3.25±0.16	4.15±0.54	≤ 1471.57 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1512.29±557.09	1376.75±485.32	1354.69±512.00	
HOL/HDL	3.67±0.57	4.75±0.16	5.97±0.82	≤ 1489.60 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1529.78±571.24	1427.45±477.58	1352.08±509.38	
„Non“ HDL (mmol/L)	2.74±0.39	4.17±0.42	5.84±0.53	≤ 1475.17 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1639.20±473.18	1356.28±524.62	1296.21±559.96	
„Non“ HDL/HDL	2.60±0.54	3.72±0.24	4.98±0.83	≤ 1497.46 pg/mL
АДИПОНЕКТИН	1480.71±550.74	1543.97±514.99	1335.49±516.92	

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на прву нормалну групу, већ у групи повишеног ризика постоје значајне разлике средњих вредности свих липидних параметара и нивоа адипонектина.

Са повећањем вредности липидних параметара по групама и са повећањем ризика (p<0.05) ниво адипонектина значајно опада са врло малим одступањем код LDL-холестерола и индекса „Non“ HDL/HDL и обрнуто, са смањењем HDL-холестерола смањује се ниво адипонектина.

[□] mmol/L HOL,HDL и LDL = 0.259 mg/L → mg = 3.86 mmol/L

^{□□} mmol/L триглицерида = 0.113 mg/L → mg = 8.85 mmol/L

Промене нивоа адипонектина у зависности од промена липидних параметара су у складу са коефицијентима корелације предходне анализе, што потврђује значајну, негативну и умерено јаку корелацију нивоа адипонектина са липидним параметрима и позитивну са HDL-холестеролом.

Граничне вредности нивоа адипонектина за све параметре дислипидемије (последња колона тебеле), представљају предикторске вредности ризика за дислипидемију и МС.

Односи нивоа адипонектина и параметара дислипидемије код пацијената различитог степена ухрањености/гојазности испитани су са свим испитаницима, а средње вредности нивоа адипонектина (pg/mL) и липидних параметара (mmol/L) су приказане у табели 25.

Табела 25. Средње вредности нивоа адипонектина и параметара дислипидемије код пацијената нормалне ухрањености и гојазних пацијената

СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ	АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	ПАРАМЕТРИ ДИСЛИПИДЕМИЈЕ [mmol/L]			
		HOL	HDL	LDL	TG
НОРМАЛНО УХРАЊЕНИ	1570.27* ±500.12	4.66** ±1.13	1.14 ±0.24	3.00* ±0.90	1.34** ±0.79
ГОЈАЗНИ	1308.24* ±533.52	5.68** ±1.32	1.05 ±0.26	3.64* ±1.00	2.40** ±1.62

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на ниво адипонектина здравих испитаника контролне групе (1738.60 pg/mL) и нормално ухрањених испитаника (1570.27), код гојазних пацијената ниво адипонектина је значајно нижи (1308.24, $p < 0.05$) и са значајно вишим параметрима дислипидемије, сем HDL-холестерола.

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије је негативна, сем позитивне корелације са HDL-холестеролом; код нормално ухрањених испитаника постоји врло значајна и умерена корелација са триглицеридима ($r = -0.400$, $p < 0.01$), слаба и значајна са HOL ($r = -0.282$, $p < 0.05$), док код гојазних пацијената нема значајне повезаности.

Средње вредности липидних параметара и приказане разлике су у складу са наведеним корелацијама.

Према липидском статусу, код нормално ухрањених испитаника средње вредности HOL и LDL-холестерола су у референтним границама нормалне, а HDL-холестерола и триглицерида у гранично повишеном ризику, док су код гојазних пацијената сви параметри у гранично повишеном ризику, а триглицериди у високо ризичном.

4.10 Међусобна повезаност нивоа адипонектина и најзначајнијих параметара метаболичког синдрома

На основу предходних анализа утврђена је повезаност нивоа адипонектина са крвним притиском, параметрима гојазности, инсулинске резистенције и дислипидемије и испитана међусобна повезаност истих параметара, а најзначајније међусобне корелације приказане у табели 26.

Табела 26. Преглед међусобне повезаности нивоа адипонектина и најзначајнијих параметара метаболичког синдрома

П и р с о н о в к о е ф и ц и ј е н т	АДИПОНЕКТИН		Обим струка	Крвни притисак	TG	OGTT I	Инсулин
Обим струка	- 0.309**	Sig. 0.002	-				
Крвни притисак	- 0.276**	Sig. 0.005	0.587**	-			
Триглицериди	- 0.295**	Sig. 0.003	0.344**	0.247*	-		
OGTT I	- 0.292**	Sig. 0.003	0.431**	0.439**	0.299**	-	
Инсулин	- 0.238*	Sig. 0.017	0.407***	0.397***	0.231*	0.353***	-
HOL	- 0.224*	Sig. 0.025	0.248*	0.342**	0.400**	0.286**	0.164

*** Корелација значајна за ниво 0.001 (2-) ** Корелација значајна за 0.01 (2-) * Корелација значајна за 0.05 (2-)

Повезаност нивоа адипонектина са најзначајнијим параметрима МС је негативна, релативно слаба до умерене, али веома значајна ($p < 0.01$) са обимом струка ($r = -0.309$), крвним притиском ($r_{\text{систоли}} = -0.303$; $r_{\text{ди}} = -0.276$), триглицеридима ($r = -0.295$) и глукозом наше ($r = -0.292$) и значајна ($p < 0.05$) са инсулином и укупним холестеролом.

Поред тога, међусобне корелације параметара МС су веома значајне, позитивне, умерене до јаке, а који су истовремено са нивоом адипонектина у веома значајној повезаности ($p < 0.01$).

4.11 Карактеристике односа нивоа адипонектина са параметрима метаболичког синдрома у зависности од пола

Повезаност нивоа адипонектина са полом је слабо позитивна, али значајна ($r = 0.208$, $p < 0.05$), што показује опадање нивоа адипонектина код мушкараца у односу на жене (тачка 4.2). Све промене нивоа адипонектина у зависности од параметара МС у целој испитиваној групи и код жена су линијске, док су код појединих параметара МС код мушкараца криволинијске и са наглим падовима нивоа адипонектина, обично у једном интервалу.

Управо због великих периодичних падова, поред осталог, средња вредност нивоа адипонектина код мушкараца (1329.24 ± 606.18 pg/mL) је 16.6% нижа него код жена (1549.27 ± 421.48 pg/mL). Највећи интервалски пад нивоа адипонектина ($1710 \downarrow 955$ pg/mL) је код обима струка у распону од 95-102 cm (график 5), што је у складу са референтним вредностима за повишени ризик од гојазности код мушкараца.

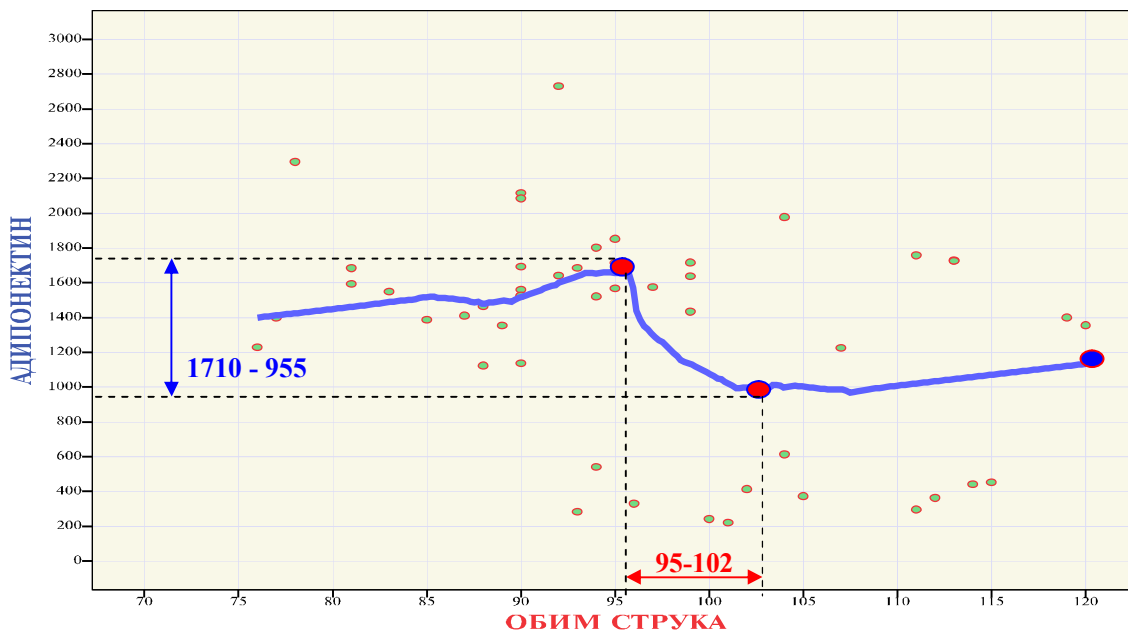


График 5. Промене (дистрибуција) нивоа адипонектина у зависности од вредности обима струка код мушкараца

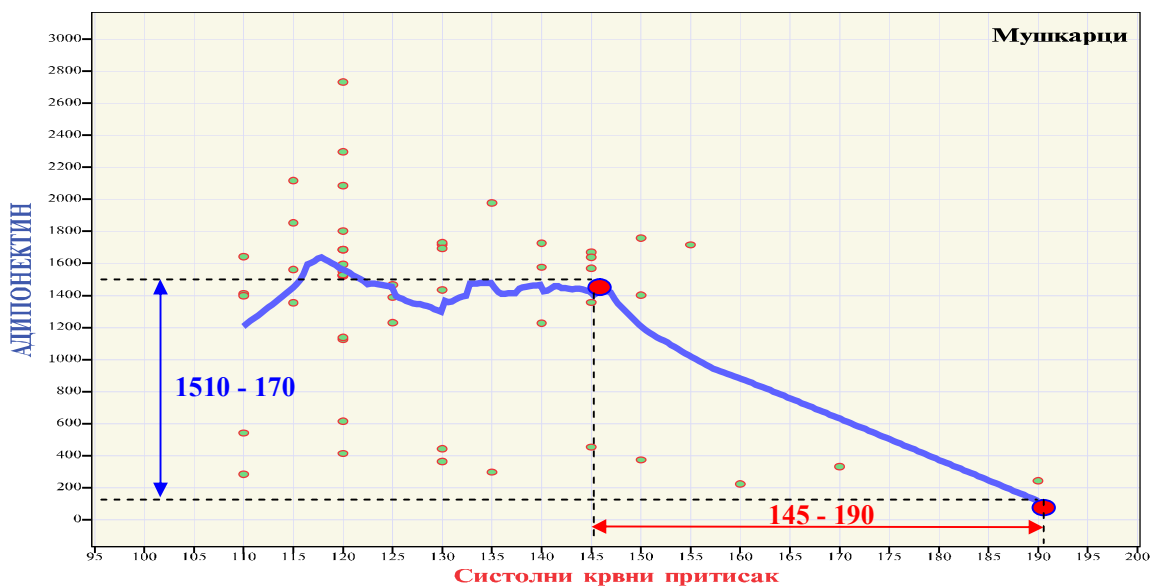


График 6. Промене (дистрибуција) нивоа адипонектина у зависности од вредности систолног крвног притиска код мушкараца

У односу на просечне вредности значајнији пад нивоа адипонектина код мушкараца почиње при систолном крвном притиску већем од 145 mmHg (график 6), односно у 1. степену хипертензије, док код жена тек од 160 mmHg (график 12 у прилогу 9), у 2. степену хипертензије.

Промене нивоа адипонектина код мушкараца у зависности од вредности ВМІ и односа обима струка и обима кукова приказана је на графику 11 (Прилог 8), триглицерида на графику 12 (Прилог 9), OGTТI и OGTТII на графику 13 (Прилог 10).

Појединачан утицај параметара МС по *IDF* консензусу на ниво адипонектина по полу и укупан утицај, испитан је Пирсоновим коефицијентом корелације нивоа адипонектина са параметрима МС и приказан у табели 27 и на графику 7.

Табела 27. Преглед Пирсоновог коефицијента корелације нивоа адипонектина са параметрима МС код мушкараца и жена (и укупно)

Пирсонов коефицијент	ПАРАМЕТРИ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА				
	ОБИМ СТРУКА	КРВНИ ПРИПИСАК	HDL	TG	OGTTI
МУШКАРЦИ	- 0.350*	- 0.338*	0.147	- 0.363**	- 0.267
Ж Е Н Е	- 0.187	- 0.228	0.018	- 0.151	- 0.334*
УКУПНО	- 0.309**	- 0.276**	0.022	- 0.295**	- 0.292**

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Појединачан утицај параметара МС на ниво адипонектина код мушкараца квантитативно по редоследу имају: триглицериди, обим струка, крвни притисак и гликемија наше (негативан) и позитиван HDL-холестерол, док код жена имају: гликемија наше, крвни притисак, обим струка и триглицериди (негативан) и врло мали позитиван утицај HDL-холестерол.

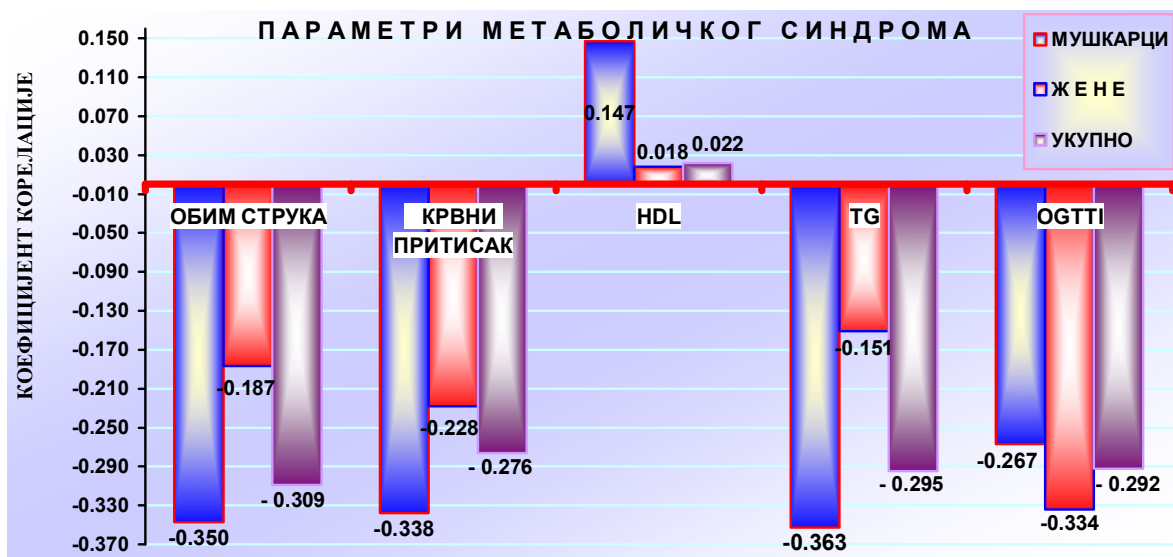


График 7. Појединачан утицај параметара МС на ниво адипонектина

Највећи, негативни и врло значајни утицаји на ниво адипонектина имају параметри МС: обим струка, триглицериди, гликемија наше и крвни притисак, који могу бити сигурни и независни предиктори нивоа адипонектина, док је утицај HDL-холестерола позитиван и без већег значаја.

Појединачни утицаји осталих параметара метаболичког синдрома и коронарне болести на ниво адипонектина према полу приказани су коефицијентима Пирсонове корелације у табели 46 (Прилог 11).

4.12 Повезаност нивоа адипонектина са С-реактивним протеином

Повезаност нивоа адипонектина са вредностима С-реактивног протеина (CRP), као параметра појаве протеина акутне фазе, испитана је у целој испитиваној групи (четири пацијента са вредностима CRP-а од 24 IU/L), као и средње вредности нивоа адипонектина (pg/ml) при вредности CRP-а 0 и 24 IU/L, приказани су у табели 28.

Табела 28. Преглед повезаности нивоа адипонектина са вредностима С-реактивног протеина

СПИРМАНОВ КОЕФИЦИЈЕНТ КОРЕЛАЦИЈЕ	C R P	СРЕДЊА ВРЕДНОСТ	
		CRP = 0	CRP = 24 IU/L
АДИПОНЕКТИН	- 0.029 <i>Sig.</i> 0.771	1442.44±538.71	1362.92±531.06

* Корелација и разлика средњих вредности значајна за ниво 0.05 (2-)

Коефицијент Спирманове корелације показује веома слабу негативну корелацију нивоа адипонектина са CRP-ом ($\rho = -0.029$, $p > 0.05$), тако да је незнатно опадање нивоа адипонектина при вредности CRP-а од 24 IU/L.

Испитивање са малим бројем испитаника са вредностима CRP-а # 0 није пружило могућност да се изврши квалитетна и поуздана анализа, а што би се постигло мерењем hs-CRP-а.

4.13 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима коронарне болести

Повезаност нивоа адипонектина са параметрима коронарне болести испитана је код 50 пацијената са коронарном болешћу (1. и 3. група испитаника) према:

- коронарографском налазу крвних судова (начин реваскуларизације, број сужених коронарних артерија и број места сужења),
- ЕКГ-знацима инфаркта миокарда (ИМ) и хипертрофије леве коморе (НЛК) и
- ЕНО-знацима КБ, према кинетици и локацији поремећаја кинетике, и знацима НЛК.

Анализа повезаности нивоа адипонектина са ЕКГ и ЕНО-знацима извршена је са свим испитаницима.

Повезаност нивоа адипонектина са ЕКГ-знацима инфаркта миокарда и НЛК, ЕНО-знацима кинетике и знацима НЛК, бројем сужених коронарних артерија, бројем места сужења, прогресијом болести и начином реваскуларизације, и међусобне повезаности параметара, приказане су у табели 29.

Табела 29. Преглед повезаности нивоа адипонектина са значајнијим параметрима коронарне болести

Пирсонов кофицијент корелације	АДИПОНЕКТИН	ЗНАЦИ			Број сужених артерија	Број места сужења
		ЕКГ	ЕНО	ЕНО/НЛК		
ЕКГ-знаци	- 0.200*	-				
ЕНО-знаци кинетике	- 0.204*	0.485**	-			
ЕНО-знаци НЛК	- 0.255*	0.101	-0.164	-		
Број сужених артерија	- 0.330*	0.097	0.141	0.215	-	
Број места сужења	- 0.284*	0.235	0.115	0.004	0.822**	-
Начин реваскуларизације	- 0.213	-0.100	-0.172	0.244	0.412**	0.330*

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Коефицијенти Пирсонове корелације показују негативну, релативно слабу, али значајну корелацију ($p < 0.05$) нивоа адипонектина са бројем сужених артерија ($r = - 0.330$), бројем места сужења ($r = - 0.284$), ЕНО-знацима НЛК ($r = - 0.255$), ЕНО-знацима кинетике ($r = - 0.204$) и ЕКГ-знацима ($r = - 0.200$).

Повезаност нивоа адипонектина са ехокардиографски регистрованим поремећајима кинезије (25 пацијената - хипокинезија и 16 пацијената - акинезија) и локацијом поремећаја кинетике приказана је у табели 30.

Табела 30. Преглед повезаности нивоа адипонектина са параметрима кинезије и локацијом поремећаја кинетике

Пирсонов коэффициент корелације	ЕНО - знаци ^а	Локација ^б
АДИПОНЕКТИН	- 0.204*	- 0.142
	<i>Sig.</i> 0.042	<i>Sig.</i> 0.159

* Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Коефицијенти Пирсонове корелације показују значајан и благи пад нивоа адипонектина код акинезије ($r = - 0.204$, $p < 0.05$) и пад нивоа адипонектина редоследом локације од инфериорне до постериорне ($r = - 0.142$, $p > 0.05$).

За испитивање нивоа адипонектина (pg/mL) према кинетици и локацији поремећаја кинетике, одређене су средње вредности нивоа адипонектина и приказане у табели 31.

Табела 31. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина према кинетици и локацији поремећаја кинетике

НИВО АДИПОНЕКТИНА (pg/mL)	ЛОКАЦИЈА ПОРЕМЕЋАЈА КИНЕТИКЕ					
	инфериорни	инфериорно-постериорни	септум	латерални	антериорни	постериорни
ХИПОКИНЕЗИЈА	1523.80±375.17	1202.46±541.93	1546.97±428.44	1512.91±287.71	-	-
АКИНЕЗИЈА	1722.09±317.03	1179.91±583.47	752.00±614.79	-	1434.82±0.00	1474.89±0.00

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на ниво адипонектина код здравих испитаника нормалне кинетике зидова (1738.60 pg/mL), најмањи пад вредности нивоа адипонектина регистрован је код акинезије инфериорног зида (1722.09), а највећи код акинезије септума (752.00).

Корелациона анализа повезаности нивоа адипонектина са ехокардиографским параметрима [(димензије леве коморе, ејекциона фракција (EF) и дијастолна функција - однос фазе раног и атријалног пуњења леве коморе (E/A)] код свих испитаника, приказана је у табелама 32 и 33.

Табела 32. Преглед повезаности нивоа адипонектина са ехокардиографским параметрима

Пирсонов коэффициент корелације	EDD	ESD	IVS	ZZ	EF(%)	E/A
АДИПОНЕКТИН	- 0.186	- 0.214*	- 0.190	- 0.214*	0.259**	0.073
	<i>Sig.</i> 0.065	0.033	0.058	0.032	0.009	0.468

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

^а хипокинезија, акинезија, ^б инфериорна, инфериорнопостериорна, септум, латерална, антериорна и постериорна

Коефицијенти Пирсонове корелације показују веома значајну позитивну корелацију нивоа адипонектина са EF ($r = 0.259$, $p < 0.01$), слабо негативне и значајне корелације са ESD и ZZ ($r = -0.214$, $p < 0.05$) и слабо значајне негативне корелације са EDD и IVS ($p < 0.10$) и позитивну са E/A ($p > 0.05$).

Све средње вредности датих параметара су у границама референтних вредности, сем средње вредности EF = 60.5 ± 9.7 %, која је значајно нижа од референтне (64-75 %).

С обзиром на значај снижене ејекционе фракције и дијастолне функције, параметара прогресије коронарне болести ка срчаној инсуфицијенцији, извршена је упоредна анализа нивоа адипонектина (pg/mL), а резултати приказани у табели 33.

Табела 33. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина при нормалном и сниженом ејекционом фракцијом и дијастолном функцијом

АДИПОНЕКТИН (pg/ml)	ЕЈЕКЦИОНА ФРАКЦИЈА EF (%)	ДИЈАСТОЛНА ФУНКЦИЈА E/A
Н О Р М А Л Н А	1571.79 \pm 511.90	1451.95 \pm 558.93
С Н И Ж Е Н А	1301.32 \pm 520.21	1413.26 \pm 476.60

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

У односу на ниво адипонектина здравих испитаника контролне групе (1738.60 ± 485.77 pg/mL), ниво адипонектина код осталих пацијената са нормалном ејекционом фракцијом је нижи (1571.79), нарочито код пацијената са КБ праћено значајним снижењем ејекционе фракције (1301.32).

Већи пад нивоа адипонектина у односу на контролну групу је код осталих пацијената са нормалном дијастолном функцијом (1451.95), али је блажи пад код пацијената са сниженом дијастолном функцијом (1413.26) у односу на пацијенте са сниженом ејекционом фракцијом.

У табели 34. су приказане корелације нивоа адипонектина са крвним притиском и електрокардиографским и ехокардиографским знацима хипертрофије леве коморе.

Табела 34. Преглед повезаности нивоа адипонектина са крвним притиском, EKG и ЕНО-знацима НЛК

Пирсонов коефицијент		АДИПОНЕКТИН	Систолни	Дијастолни	Знаци НЛК	
					EKG	ЕНО
Крвни притисак	Систолни	- 0.303**	-			
	Дијастолни	- 0.128	0.786**	-		
EKG-знаци НЛК		- 0.138	0.061	- 0.025	-	
ЕНО-знаци НЛК		- 0.255*	- 0.255*	0.231*	0.113	-

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Ниво адипонектина је у негативној корелацији са крвним притиском и знацима НЛК; показује умерену и веома значајну корелацију са систолним крвним притиском ($r = -0.303$, $p < 0.01$), слабу али значајну корелацију са ЕНО-знацима НЛК ($r = -0.255$, $p < 0.05$) и слабе корелације са дијастолним крвним притиском и ЕКГ-знацима НЛК ($p > 0.05$), што потврђује да су хипоадипонектинемички и ЕНО-знаци НЛК показатељи неконтролисаног крвног притиска.

Упоредна анализа нивоа адипонектина (pg/mL) код пацијената са нормалним и повишеним вредностима крвног притиска, са и без ЕНО-знака НЛК приказана је у табели 35.

Табела 35. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина при нормалном и повишеном крвном притиску, са и без ЕНО-знака НЛК

АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	КРВНИ ПРИТИСАК		ЕНО-ЗНАЦИ НЛК
	СИСТОЛНИ	ДИЈАСТОЛНИ	
Нормалан / без знака НЛК	1582.38±540.20	1572.79±512.61	1566.24±478.11
Повишен / без знака НЛК	1534.86±337.66	1548.00±381.81	
Нормалан / знаци НЛК	1433.60±503.89	1345.36±526.45	1296.06±555.90
Повишен / знаци НЛК	1210.70±577.77	1244.63±592.43	

* Разлике средњих вредности значајне за ниво 0.05 (2-)

Резултати показују континуирано опадање нивоа адипонектина код пацијената са повишеним крвним притиском и са знацима НЛК, што потврђује негативну корелацију нивоа адипонектина са крвним притиском. У односу на ниво адипонектина здравих испитаника контролне групе (1738.60 pg/mL), ниво адипонектина код осталих пацијената са нормалним систолним крвним притиском је значајно нижи (1582.38), а најнижи код пацијената са повишеним систолним крвним притиском и знацима НЛК (1210.70). У односу на контролну групу још већи пад нивоа адипонектина је код осталих пацијената са нормалним дијастолним крвним притиском (1572.79), посебно код пацијената са повишеним дијастолним крвним притиском и знацима НЛК (1244.63), али је блажи него код пацијената са повишеним систолним крвним притиском и знацима НЛК.

Систолни крвни притисак има већи негативан утицај на ниво адипонектина од дијастолног, што потврђује закључке предходне анализе. Независно од крвног притиска, постоји значајна разлика нивоа адипонектина код пацијената без и са знацима НЛК ($p < 0.05$), приказана у другом делу табеле.

За детаљну анализу промене нивоа адипонектина у зависности од прогресије коронарне болести, сви коронарни пацијенти су сврстани у две основне групе према начину реваскуларизације атеросклеротски измењених крвних судова (PCI и bypass)[□] и три подгрупе према броју сужења коронарних артерија, а средње вредности нивоа адипонектина (pg/ml), приказане су у табели 36.

Табела 36. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина код коронарних пацијената у зависности од прогресије коронарне болести и начина реваскуларизације

АДИПО- НЕКТИН (pg/mL)	PCI			BYPASS		
	1462.00±412.18			1249.10±565.75		
	Број сужења коронарних артерија (грана)					
	1	2	3	1	2	3
	1534.77±402.30	1316.46±418.43	-	1469.26±468.11	1239.08±542.74	1031.96±625.73

* Разлика средњих вредности значајна за ниво 0.05 (2-)

У односу на ниво адипонектина код здравих испитаника (1738.60 pg/mL), ниво адипонектина је значајно нижи код пацијената са PCI и само једном граном сужења (1534.77), са трендом опадања нивоа адипонектина у зависности од прогресије болести и броја сужења коронарних артерија, до најнижег нивоа адипонектина код пацијената са бајпасом и три гране сужења коронарних артерија (1031.96).

У складу са негативном корелацијом нивоа адипонектина са прогресијом КБ утврђен је значајно нижи ниво адипонектина код коронарних пацијената са већим бројем сужених коронарних артерија 1-3 (1494.81 » 1351.47 » 1031.96 pg/mL, респективно) и бројем места сужења 1-4 и више (1481.97 » 1446.65 » 1268.65 » 1105.80 pg/mL, респективно). Просечан ниво адипонектина свих коронарних пацијената са и без MC је (1347.77±505.05 pg/mL), што је за 22% нижи у односу на здраве испитанике.

Из анализе су искључена три пацијента са прележаним инфарктом миокарда без реваскуларизованих крвних судова, чији је просечан ниво адипонектина (1190.34±684.94 pg/mL). Због недовољног броја ових пацијената, а у циљу квалитетне анализе утицаја инфаркта на ниво адипонектина, исти је утврђен посредно, тако што су сви пацијенти са КБ сврстани у пет група: 1. група пацијената са инфарктом, 2. група са PCI, 3. група са инфарктом и PCI, 4. група са бајпасом и 5. група пацијената са инфарктом и бајпасом и нивои адипонектина приказани у табели 37.

[□] PCI - Перкутана коронарна интервенција (*Percutaneous coronary intervention*)
Bypass - Аорто-коронарно премошћавање

Табела 37. Преглед средњих вредности нивоа адипонектина код коронарних пацијената према прогресији болести и начину реваскуларизације крвних судова са/без инфаркта миокарда

АДИПО- НЕКТИН (pg/mL)	Г Р У П А П А Ц И Ј Е Н А Т А					Просечна вредност АД
	1. Инфаркт	2. PCI	3. инфаркт+PCI	4. Bypass	5. инфаркт+Bypass	
	1190.34 ±684.94	1571.41 ±303.79	1425.90 ±440.50	1308.55 ±528.30	1165.27 ±655.21	1347.77 ±505.05

У односу на просечну вредност нивоа адипонектина код коронарних пацијената (1347.77) код групе пацијената са PCI је виши (1571.41) и нижи код групе са бајпасом (1308.55), и нижи код оба начина реваскуларизације са инфарктом; код првог 9% и другог 11%, што је негативан утицај инфаркта на ниво адипонектина просечно 10%. Ниво адипонектина код групе са инфарктом миокарда (1190.34) је 12% нижи у односу на групу коронарних пацијената и значајно нижи него код пацијената са само једном граном сужења и PCI ($p < 0.01$).

На основу изведених анализа, може се закључити да параметри коронарне болести могу бити прогностички скуп, а крвни притисак, ЕКГ-знаци, ЕНО-знаци поремећаја кинетике и НЛК, ејекциона фракција, број грана и места сужења коронарних артерија независни предиктори нивоа адипонектина, самим тим ниво адипонектина може бити добар маркер прогресије коронарне болести.

4.14 Граничне вредности нивоа адипонектина за прогнозу коронарне болести

Граничне вредности нивоа адипонектина за све значајне параметре коронарне болести приказане су у табели 38.

Табела 38. Граничне вредности нивоа адипонектина (pg/mL) за параметре коронарне болести

АДИПО- НЕКТИН (pg/mL)	ПАРАМЕТРИ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ						
	ЕКГ-знаци (ИМ)	ЕКГ-знаци НЛК	ЕНО-знаци кинезије	ЕНО-знаци НЛК	Број сужених артерија (1)	Број места сужења (1)	Начин лечења (PCI)
	1433.55	1359.17	1465.60	1431.15	1494.81	1481.97	1462.00

Граничне вредности нивоа адипонектина, као и адекватне средње вредности, су у просеку ниже за све ЕКГ и ЕНО-знаке од истих за инфаркт миокарда и једно место сужења, односно сужења једне коронарне артерије (1494.81). Ова највиша гранична вредност нивоа адипонектина је први предикторски знак за коронарну болест.

Ниво адипонектина $AD \leq 1477.18 \pm 445.83$ pg/mL, одређен код коронарних пацијената, представља предиктивну вредност за коронарну болест (тачка 4.2).

4.15 Закључак анализа о утицају метаболичког синдрома и коронарне болести на ниво адипонектина

Ради утврђивања утицаја МС и КБ на ниво адипонектина и разлика нивоа адипонектина код свих пацијената са МС, односно КБ, као и разлика у односу на здраве испитанике, пацијенти су сврстани и у две међугрупе: 1. сви пацијенти са МС (пацијенти 1. и 2. групе, са и без КБ) и 2. сви пацијенти са КБ (пацијенти 1. и 3. групе, са и без МС).

Из досадашњих анализа нивоа адипонектина у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести утврђено је значајно веће опадање нивоа адипонектина код пацијената са МС и далеко мање код пацијената са КБ у односу на здраве испитанике и просечну вредност адипонектина, што је резултирало најнижим нивоом адипонектина у групи пацијената са МС и КБ (1293.60), вишим код пацијената са МС (1322.89), односно највишим код пацијената са КБ (1401.94), приказано у табели 39. и на графику 8, као и средње вредности нивоа адипонектина код свих пацијената са МС и КБ, без обзира на присуство КБ/МС.

Табела 39. Упоредни преглед нивоа адипонектина по групама/међугрупама пацијената са МС и КБ

АДИПОНЕКТИН (pg/mL)	ГРУПА/МЕЂУГРУПА ПАЦИЈЕНАТА						ПРОСЕЧНА ВРЕДНОСТ АДИПОНЕКТИНА ±531.06
	1 МС+КБ	МС (1+2.)	2 МС	КБ (1+3.)	3 КБ	4 ЗДРАВИ	
1293.60 ±546.82	1308.24 ±533.52	1322.89 ±530.75	1347.77 ±505.05	1401.94 ±464.40	1738.60 ±485.77	1439.26	



График 8. Опадање нивоа адипонектина у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести

У односу на здраве испитанике ниво адипонектина од 1739 pg/mL (заокружено) или 100%, код пацијената са КБ је пао на 1402 pg/mL или 81%, да би у међугрупи свих коронарних пацијената, са и без МС, пао још за додатних 3% на 1348 pg/mL, што је утицај дела МС. Аналогно са тим, ниво адипонектина код пацијената са МС је пао на 1323 pg/mL или 76%, да би у међугрупи свих метаболичких пацијената, са и без КБ, пао још само за 1% на 1308 pg/mL, што је утицај дела КБ.

Из горе приказаног може се закључити да је негативан утицај метаболичког синдрома на ниво адипонектина већи него утицај коронарне болести, као и да ниво адипонектина може бити добар параметар за прогнозу, нарочито метаболичког синдрома, а и коронарне болести.

Од параметара метаболичког синдрома најзначајнији негативан утицај, као независни предиктори нивоа адипонектина, имају обим струка (скуп параметара гојазности), крвни притисак (сistolни), триглицериди и укупни HOL (скуп липидних параметара), гликемија наше и инсулин (скуп параметара гликемије и инсулинске резистенције).

Од параметара коронарне болести најзначајнији негативан утицај на ниво адипонектина имају крвни притисак, ЕКГ и ЕНО-знаци, број грана и места сужења коронарних артерија, као независни предиктори нивоа адипонектина, као и начин ревакуларизације и прогресија болести, а нарочито инфаркт миокарда, и значајан позитиван утицај на ниво адипонектина има ејекциона фракција.

4.16 Повезаност нивоа адипонектина са метаболичким и кардиоваскуларним факторима ризика

Повезаност нивоа адипонектина са факторима ризика за МС и КБ: породични и лични (гојазност, хипертензија, дислипидемија, хипергликемија, ИБС/ангина, инфаркт, PCI, bypass, исхрана, пушење, конзумирање алкохола, физичка активност, психички стрес и менопауза код жена) испитана је применом вишеструке (*multiple*) регресионе анализе, *Backward* методом. У табели 40. су приказани фактори ризика који најзначајније утичу на ниво адипонектина: гојазност ($\beta = -0.495$, $p < 0.01$), хипертензија ($\beta = -0.435$, $p < 0.01$), дислипидемија ($\beta = -0.273$, $p < 0.05$), као и хипергликемија и неправилна исхрана богата мастима, значајне за ниво $p \leq 0.10$.

Табела 40. Преглед повезаности нивоа адипонектина са најзначајнијим факторима ризика

МОДЕЛ	R	R ² Square Change	Sig.	Предиктори	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations (r)	
								Zero- order	Sig.(1-)
АДИПО- НЕКТИН	0.504**	0.254	0.001	(константа)	1750.335		0.000		
				Гојазност	526.559	- 0.495**	0.003	- 0.166	0.049
				Хипертензија	- 463.940	- 0.435**	0.006	- 0.368	0.000
				Дислипидемија	- 288.911	- 0.273*	0.044	- 0.329	0.000
				Хипергликемија	- 247.053	- 0.190	0.066	- 0.217	0.015
Исхрана	-170.499	- 0.160	0.100	- 0.283	0.002				

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

У другом делу табеле *Correlations-Zero-order-Sig.(1-)* приказане су значајне Пирсонове корелације нивоа адипонектина са факторима ризика овог прогностичког скупа. Поред наведених, значајне корелације ($p < 0.05$) су и породична анамнеза ($r = - 0.240$), прогресија КБ-бајпас ($r = - 0.197$) и недовољна физичка активност ($r = - 0.168$), премда су и остали фактори ризика, као пушење, конзумирање алкохола и постменопаузални период код жена, показали знатан парцијални утицај на ниво адипонектина.

4.17 Повезаност нивоа адипонектина са скупом независних предиктора метаболичког синдрома и коронарне болести

На основу свих досадашњих анализа независни предиктори нивоа адипонектина су: крвни притисак (систолни и дијастолни), индекс телесне масе, обим струка, однос обима струка и обима кукова, ОГГТТ, инсулин, индекс НОМА-IR, триглицериди, укупни и HDL-холестерол, атерогени индекси (HOL/HDL, „Non“HDL и „Non“HDL/HDL), EKG-знаци, ЕНО-знаци кинетике и HLK, број сужења коронарних артерија и места сужења, прогресија болести и начин реваскуларизације, и кардиометаболички фактори ризика (хипертензија, гојазност, дислипидемија, неправилна исхрана и недовољна физичка активност).

Испитивање повезаности нивоа адипонектина са сумарним скупом независних предиктора појединих компоненти метаболичког синдрома и коронарне болести, извршено је применом вишеструке (*multiple*) регресионе анализе, *Backward* методом.

У табели 41 су приказане корелације нивоа адипонектина са свим параметрима МС и КБ, који су показали најзначајнији допринос у прогнози нивоа адипонектина.

Повезаност нивоа адипонектина са скупом независних предиктора појединих параметара МС (модел 1) и КБ (модел 2) је значајна и релативно јака ($R_1 = 0.629$, $p < 0.01$; $R_2 = 0.441$, $p < 0.05$).

У прогностичком скупу параметара МС најзначајнији утицај на ниво адипонектина ($p < 0.01$) имају: крвни притисак ($\beta = - 0.478$), укупни HOL ($\beta = - 0.952$), HDL-холестерол ($\beta = - 0.762$) и триглицериди ($\beta = - 0.312$), значајни утицај ($p < 0.05$) обим струка ($\beta = - 0.418$) и ВМI ($\beta = - 0.385$), а у скупу параметара КБ имају ЕНО-знаци кинетике ($\beta = - 0.270$) и број сужења коронарних артерија ($\beta = - 0.091$), док и остали параметри имају значајан утицај на ниво адипонектина.

Табела 41. Преглед повезаности нивоа адипонектина са најзначајнијим параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести

МОДЕЛ АД	R	R ² Square Change	Sig.	Предиктори	Unstandar. Coefficient B	Standard. Coefficient Beta	Sig.	Correlations	
								Zero-order	Sig.
1 (МС)	0.629**	0.395	0.009	(константа)	328.872		0.007		
				Обим струка	-15.915	- 0.418*	0.019	-0.309	0.002
				ВМІ	40.924	0.385*	0.027	-0.138	0.172
				Крвни притисак	-16.191	- 0.478**	0.001	-0.256	0.010
				Укупни НОЛ	-381.635	- 0.952**	0.001	-0.224	0.025
				НДЛ-холестерол	1597.130	0.762**	0.003	0.022	0.831
				НОЛ/НДЛ	462.357	1.058**	0.001	-0.155	0.123
				Триглицериди	-120.422	- 0.312**	0.005	-0.295	0.003
				ОГТТ I	-187.466	- 0.424*	0.027	-0.292	0.003
				Инсулин	-30.169	- 1.432*	0.030	-0.238	0.017
				НОМА-IR	97.578	1.492*	0.040	-0.259	0.009
2 (КБ)	0.441*	0.195	0.041	ЕНО-знаци кинетике	-286.033	- 0.270*	0.036	-0.255	0.010
				Број грана сужења	-62.956	- 0.091*	0.041	-0.330	0.019

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

4.18 Предикторске вредности нивоа адипонектина за параметре метаболичког синдрома и коронарне болести

На основу анализа нивоа адипонектина за граничне вредности свих параметара метаболичког синдрома и коронарне болести, сумиране су предикторске вредности нивоа адипонектина за значајне параметре метаболичког синдрома и коронарне болести са њиховим граничним вредностима у групама пацијената са повишеним ризиком и приказане на графику 9 и у табели 47 (Прилог 12).

Предикторске вредности нивоа адипонектина за метаболички синдром крећу се у распону од највише (1562.66) за однос обима струка и обима кукова, (1558.61) за обим струка и (1541.07) за FAT(%) код жена, преко HDL-холестерола (1485.27), крвног притиска (1478.54), до нивоа адипонектина за метаболички синдром (1365.32). Ниже предикторске вредности су за хипергликемију, а најнижа вредност нивоа адипонектина је за однос обима струка и кукова код мушкараца (1324.66).

Овако екстремне вредности нивоа адипонектина за поједине параметре гојазности су објашњене у дискусији различитих критеријума за дефинисање гојазности (тачка 5.5).

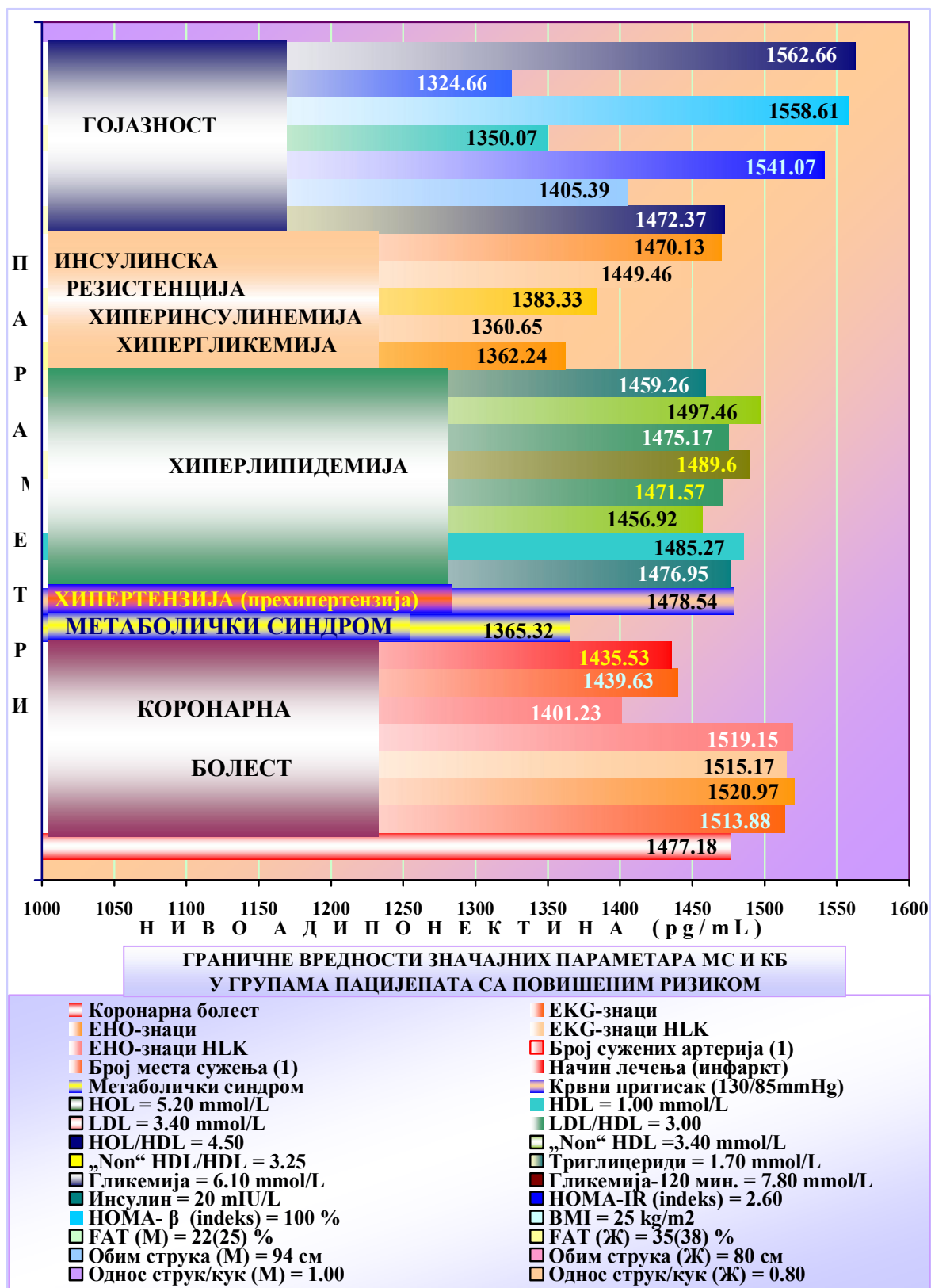


График 9. Предикторске вредности нивоа адипонектина за параметре метаболичког синдрома и коронарне болести

Предикторске вредности нивоа адипонектина за коронарну болест су најниже (1359.17) за ЕНО-знаке НКК; у просеку су ниже за све ЕКГ и ЕНО-знаке од истих за инфаркт миокарда и једно место сужења, односно сужења једне коронарне артерије (1494.81).

Предиктивна вредност нивоа адипонектина за метаболички синдром је 1365.32 ± 410.22 pg/mL, а за коронарну болест 1477.18 ± 445.83 pg/mL.

Граничне вредности свих параметара метаболичког синдрома и коронарне болести у овом испитиваном узорку при наведеним предиктивним вредностима нивоа адипонектина приказане су у табели 48 (Прилог 13).

На основу добијених резултата и извршених анализа, може се закључити да скуп независних предиктора метаболичког синдрома и коронарне болести може бити добар предиктор нивоа адипонектина, односно да ниво адипонектина може бити добар предикторски параметар за поједине (и у целини) компоненте метаболичког синдрома и параметре коронарне болести, односно да снижене вредности нивоа адипонектина представљају независни фактор ризика за метаболички синдром и коронарну болест.

5. ДИСКУСИЈА

5.1 Односи нивоа серумског адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу

Анализом резултата истраживања код пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу, најнижи ниво адипонектина утврђен је код пацијената са МС и КБ (1293.60 pg/mL), значајно виши код пацијената са МС (1322.89 pg/mL) и највиши код пацијената са КБ (1401.94 pg/mL), очекивано знатно нижи него код здравих испитаника контролне групе (1738.60 pg/mL), што је у складу са врло значајном корелацијом ($r = 0.299$, $p < 0.01$), и утврђене су статистички значајне разлике нивоа адипонектина између свих група ($p < 0.01$).

Saely-студија (197), једина студија сличног дизајна, испитивала је ниво адипонектина, мереног ELISA-методом, на узорку од 687 пацијената оба пола са МС (по *IDF*-критеријуму) и/или КБ, показала сличне резултате и утврдила да је код здравих испитаника највећи ниво адипонектина, значајно нижи код пацијената са МС и код пацијената са КБ и најнижи код пацијената са МС и КБ (12.4 » 9.7 » 9.2 » 7.3 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$).

Разлике нивоа адипонектина код пацијената са МС и пацијената са КБ су биле незнатне.

Чак шта више, ниво адипонектина код пацијената са МС, који су испуњавали критеријуме-*АТФ*, био је значајно нижи (7.7 « 8.1 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$) у односу на пацијенте са КБ.

У прилог предходном ставу, *Salas-Salvado*-студија (198) показала је на већем узорку од 1023 пацијента (440 мушкараца и 583 жене) шпанске медитеранске популације значајно нижи ниво адипонектина ($p < 0.001$) код пацијената са МС у односу на здраве испитанике. Додатно, резултати указују на знатно ниже вредности нивоа адипонектина, одређеног *RIA*-методом, код пацијената са МС у односу на пацијенте са КБ предходне студије (7.37 « 9.7 $\mu\text{g/mL}$), као и да жене имају значајно виши ниво адипонектина (8.70 » 5.62 $\mu\text{g/mL}$) од мушкараца.

У складу са предходним и *Mohan*-студија је утврдила значајније нижи ниво адипонектина код пацијената са МС у односу на здраве испитанике ($p < 0.001$); као и нижи ниво адипонектина код мушкараца (5.4 « 7.9 $\mu\text{g/mL}$) у односу на жене (199). Студија *Kim*-а и сарадника (200) на узорку од 363 болесника са дијагнозом КБ, оба пола просечне старости 62 године, утврдила је да су пацијенти са КБ и МС имали значајно нижи ниво адипонектина у односу на пацијенте са КБ и без МС (5.8 « 7.5 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0.002$).

Резултати наведених студија, независно од студијског узорка по бројној, полној, старосној и популацијској структури, и методе мерења серумског адипонектина, показују да пацијенти са МС и КБ имају најнижи ниво адипонектина, значајно виши пацијенти са МС, затим пацијенти са КБ и највиши ниво адипонектина имају здрави испитаници, као и да жене имају виши ниво адипонектина од мушкараца.

Разлог значајно нижих нивоа адипонектина у серуму у пацијената са МС и КБ, не треба тражити у комбинованој патогенези ових болести, већ у заједничкој генетској предиспозицији посредством транскрипционих фактора (PPAR- γ , FOXS, J-киназа), која уз спољашње факторе ризика доводи до експресије оба стања (57). Молекуларни патогенетски механизми МС и атеросклероза у МС се разликују, иако у својој патогенези подразумевају нижи степен инфламације. Инфламација нижег степена и метаболичка дисфункција у МС настају преплитањем утицаја основних цитокина (TNF- α , IL-1, IL-6), ћелија (ендотелне, макрофаги, адипоцити), ткива (ендотел, масно ткиво, мишићи) и органа (јетра, панкреас, мишићи). За разлику од МС, оштећење ткива, које настаје у току хроничне инфламације у атеросклерози, истовремено покреће процес репарације, односно неуспешне регенерације, који најчешће резултује заменом оштећеног ткива ожиљним, где значајну улогу има IF- γ . Међутим, за разлику од атеросклерозе, код МС-а IF- γ не игра значајну улогу.

Клинички манифестни МС брзо резултује падом нивоа адипонектина, када у фази адипонектинске декомпензације ендотелне ћелије немају довољно сигнала за лучење адипонектина из масног ткива. Једна од могућности је да рани стадијум МС, или непосредно пре МС, праћен повећањем нивоа адипонектина у тзв. фази компензације, док касније резултује наглим падом, када су истрошени нивои адипонектинске сигнализације.

У унапредованим стаднијумима атеросклерозе настају фиброзни, а касније и компликовани атерогени плакови. Током формирања атеросклеротичних плакова, макрофаги, који још увек нису стационарни и претворени у пенушаве ћелије, луче проинфламаторне цитокине регенерације (IL-6, тромбоцитни фактор раста PFGF, IF- γ , IL-3). Ћелије укључене у процес формирања атерома луче цитокине, који би требало да започну процес регенерације, међу којима најзначајнију улогу имају IL-3, IL-6 и IF- γ , што све резултује репарацијом и стварањем фиброзне капе; као компензаторни одговор, луче се цитокини који не успевају да активирају експресију адипонектина.

У стабилној форми вишестепеног процеса коронарне болести, нивои адипонектина су благо повишени, што се објашњава одржавањем стања благе адипонектинске резистенције, за разлику од наглог пада нивоа адипонектина у акутном коронарном синдрому.

Хипоадипонектинемија настаје као адаптивни помоћни одговор хроничне инфламације ниског степена, "параинфламације", индукована оксидативним и метаболичким стресом у покушају одржавања нивоа "физиолошке инфламације". Стога се може очекивати повећање концентрације адипонектина у почетним фазама атеросклерозе, која је често недетектабилна, као и његов пад у каснијим облицима са израженијом и комплекснијом симптоматологијом и патогенезом.

Нагли пад нивоа адипонектина као рани знак оштећења ендотела инфламацијом, указује на значај његовог мерења у циљу спречавања даљег развоја атеросклерозе и клиничког испољавања коронарне болести.

Адипонектин се налази у високим концентрацијама у циркулацији у физиолошким условима и његове варијације у вредностима су у уском опсегу, обично 0.5 - 30 $\mu\text{g/mL}$.[□] Неколико проспективних студија, спроведене у различитим популацијама, идентификовале су различите физиолошке концентрације нивоа адипонектина, па тако метода мерења није ни стандардизована, нити су дефинисане референтне вредности овог хормона (69,70).

Ради бољег праћења и упоређивања резултата наведених студија у дискусији, дат је преглед студија са методама мерења нивоа серумског адипонектина у прилогу 14.

5.2 Повезаност нивоа адипонектина са полом и старошћу

Нивои адипонектина код мушкараца су значајно нижи него код жена и у складу су са позитивном корелацијом нивоа адипонектина са полом ($r = 0.208$, $p < 0.05$).

Све промене нивоа адипонектина у зависности од параметара МС и КБ су код жена линијске, док су код мушкараца, код појединих параметара МС, криволинијске и са наглим падом нивоа адипонектина, обично у једном интервалу (тачка 4.2 и 4.3).

Поред осталих фактора и због великих падова, средња вредност нивоа адипонектина код мушкараца (1329.24 pg/mL) је 16.6% нижа него код жена (1549.27 pg/mL).

Поред предходно наведених студија (198,199), независно од популације, узраста и других карактеристика студијског узорка, велики број студија показују код пацијената са МС значајно нижи ниво адипонектина код мушкараца него код жена; студија *Ryo*-а (201) (5.5 « 8.7 $\mu\text{g/mL}$), студија *Lindsay*-а (202) (7.9 « 11.2 $\mu\text{g/mL}$), као и проспективна студија *Altan*-а (203), која је утврдила 27% нижи ниво адипонектина код мушкараца него код жена, или слично код пацијената са КБ, студија *Ghanbari*-а (204) (9.99 « 14.96 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.01$), као и студије других истраживачких група (205).

Нижи ниво адипонектина код мушкараца може објаснити и већи степен инсулинске резистенције код мушкараца него код жена. Код жена је повишен ниво укупног адипонектина, због повећане тенденције стварања хексамерне или потпуне форме адипонектина у односу на остале форме и позитивне корелације са естрогеним хормонима.

[□] У овој студији опсег мерења *ELISA* методе је релативно узак 0.062 - 4 $\mu\text{g/mL}$.

Повезаност нивоа адипонектина са старошћу је негативна и веома слаба ($\rho = -0.015$, $p > 0.05$), са трендом опадања нивоа адипонектина код старијих особа, иако после 65-е године живота ниво адипонектина постепено расте, али до вредности нижих од нормалних. Смањење нивоа адипонектина са годинама старости код жена је континуирано и релативно споро, док су код мушкараца карактеристичне нагле периодичне промене и нагли пад нивоа адипонектина у периоду од 58. до 67. године живота (график 3).

Већина студија потврђује негативну корелацију нивоа адипонектина са старошћу, са или без значаја, као студија *Seino*-а и сарадника (205), која је обухватила 637 пацијената са МС, узраста од 30 до 65 година и није утврдила значајну корелацију нивоа адипонектина са годинама старости ($r = -0.004$, $p > 0.05$).

Насупрот томе, мањи број студија показује слабо позитивну корелацију (206,207), посебно код особа у старијем животном добу.

Студија *Wang*-а (208) код испитаника средњих година је показала да су разлике серумског нивоа адипонектина у односу на пол значајније код мушкараца са КБ, док су код жена значајније у групи са МС и преддијабетесом, што објашњава да постоји предиспозиција мушког пола ка развоју коронарне болести, док жена ка метаболичким поремећајима.

Нивои адипонектина су делимично хормонски регулисани, али физиолошки значај ових резултата још увек није расветљен. Хипоадипонектинемија код мушкараца се објашњава ниском регулацијом тестостерона, а код жена изостанком протективног дејства естрогена, посебно у менопаузи, и инхибиторног утицаја различитих хормона на адипонектин.

Неопходна су даља истраживања да би се у потпуности разјаснила склоност мушкараца и жена према обољевању од метаболичког синдрома и коронарне болести, као и утицај старости на ниво адипонектина.

5.3 Утицај метаболичког синдрома и коронарне болести на ниво адипонектина и његов предиктивни значај

Ниво адипонектина се смањује са повећањем компоненти и дужином трајања метаболичког синдрома и са прогресијом коронарне болести (тачка 4.5).

Код пацијената са метаболичким синдромом ниво адипонектина се значајно смањује са бројем компоненти ($r = -0.286$, $p < 0.01$), независно и удружено, и са дужином трајања метаболичког синдрома ($r = -0.056$, $p < 0.05$),.

Поменута студија *Mohan*-а (199) потврђује да се ниво адипонектина значајно смањивао са повећањем броја, без и од једне до три компоненте МС ($11.0 \gg 9.03 \gg 6.90 \gg 5.76 \mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$) и студија *Kim*-а (200) да ниво адипонектина значајно опада ($8.4 \downarrow 5.3 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$).

Резултати истраживања указују да је МС сам по себи, као и са својим удруженим и појединачним компонентама, довољан фактор да повећа кардиоваскуларни ризик и може бити независан предиктор КБ, што потврђује и поменута студија *Kim*-а (200).

Код пацијената са коронарном болешћу без/са метаболичким синдромом ниво адипонектина значајно опада са прогресијом болести и бројем сужења коронарних артерија у односу на здраве испитанике (1738.60 pg/mL), тако да је ниво адипонектина значајно нижи код пацијената са РСИ и једносудовном КБ (1534.77 pg/mL), са трендом опадања до најнижег нивоа адипонектина код пацијената са бајпасом и три гране сужења коронарних артерија (1031.96 pg/mL).

Просечан ниво адипонектина свих коронарних пацијената са и без МС је 1347.77 ± 351.23 pg/mL, што је за 22% нижи у односу на здраве испитанике.

Из досадашњих анализа нивоа адипонектина по групама пацијената са МС и/или КБ (уз график 2 и 8) може се закључити да је негативан утицај метаболичког синдрома на ниво адипонектина већи него утицај коронарне болести (24 > 19%), као и да ниво адипонектина може бити добар параметар за прогнозу метаболичког синдрома и коронарне болести.

Повезаност хипоадипонектинемije, метаболичког синдрома, атеросклерозе и раних појавних облика коронарне болести је комплексна са јаким узрочно-последичним везама. Имајући у виду да су најзначајнији параметри МС (крвни притисак, индекс телесне масе, обим струка, однос обима струка и обима кукова, гликемија наште, инсулин, индекс НОМА-IR, триглицериди, укупни и HDL-холестерол и атерогени индекси) независни предиктори нивоа адипонектина, а да је ниво адипонектина независан предиктор МС и КБ, метаболички синдром у целини може бити независан предиктор коронарне болести.

На основу досадашњих и резултата ове студије, може се закључити да хипо-адипонектинемija утиче, односно предходи метаболичко-васкуларним поремећајима, што је чини значајним клиничким параметром у предвиђању метаболичког синдрома и коронарне болести, посебно у њиховим префазама.

5.4 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима МС

Ниво адипонектина је у значајној негативној корелацији са свим параметрима МС (дефинисаних према *IDF*-консензусу) и у слабо позитивној корелацији са HDL-холестеролом, а обим струка, триглицериди, гликемија наше и крвни притисак (сistolни) могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

Према приказаним моделима вишеструке (*multiple*) регресионе анализе (табела 8) повезаност нивоа адипонектина са параметрима МС према *IDF*-дијагностичком консензусу је умерена и врло значајна ($R_1 = 0.369$, $R_2 = 0.474$; $p < 0.01$), у којима најзначајнији утицај на ниво адипонектина ($p < 0.01$) имају систолни крвни притисак ($\beta = -0.488$), триглицериди ($\beta = -0.257$) и обим струка ($\beta = -0.236$, $p < 0.05$), што потврђују и појединачне корелације са обимом струка ($r = -0.309$), систолним крвним притиском ($r = -0.303$), триглицеридима ($r = -0.295$) и глукозом наше ($r = -0.292$), који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина, насупрот позитивне и слабе корелације са HDL-холестеролом ($r = 0.022$, $p > 0.05$). Поред наведених параметара МС, ниво адипонектина је у значајној корелацији и са односом OS/OK ($r = -0.203$, $p < 0.05$), инсулином ($r = -0.238$, $p < 0.05$), индексом НОМА-IR ($r = -0.259$, $p < 0.01$) и укупним HOL ($r = -0.224$, $p < 0.05$).

Сличне резултате потврђују бројне студије, сличног студијског узорка, код пацијената са МС и/или КБ, од којих поменута студија *Shams*-а (209), потврђује негативну корелацију нивоа адипонектина са BMI ($r = -0.069$, $p > 0.05$), али без значаја и значајне корелације ($p < 0.01$) са обимом струка ($r = -0.169$), инсулином ($r = -0.192$), индексом НОМА-IR ($r = -0.216$) и триглицеридима ($r = -0.191$) и позитивну корелацију са HDL-холестеролом ($r = 0.247$, $p < 0.001$), с том разликом што није утврдила значајност са односом OS/OK, али је утврдила позитивну корелацију са укупним и LDL-холестеролом.

Студија *Salas-Salvado*-а (198) је на великом студијском узорку од 1023 испитаника са МС утврдила значајну негативну корелацију ($p < 0.01$) нивоа адипонектина са BMI, обимом струка, глукозом наше, инсулином, индексом НОМА-IR, триглицеридима и CRP, и позитивну са HDL-холестеролом код оба пола и указала да је адипонектин значајан предиктор ДМТ2, МС и кардиоваскуларних фактора ризика.

Mohan-студија (199) потврђује и код пацијената са дефинисаним МС према *ATPIII* смерницама значајану негативну корелацију са BMI ($p < 0.05$), обимом струка, гликемијом, триглицеридима, укупним холестеролом и индексом НОМА-IR и позитивну са HDL-холестеролом ($p < 0.001$), док са крвним притиском и LDL-холестеролом није утврдила значајност, и студија *Saely*-а, која је показала сличне резултате и код пацијената који су испуњавали *ATP*-критеријуме за МС (197).

Поред основних параметара МС према *IDF*-критеријуму, студија пресека *Seino*-а приказала је врло сличне резултате и осталих параметара МС, са разликом слабијих, али значајнијих корелација, поред осталог и због већег студијског узорка од 637 јапанских испитаника, и потврдила значајну негативну корелацију ($p=0.001$) нивоа адипонектина са ВМІ и обимом струка, крвним притиском, укупним и LDL холестеролом, триглицеридима, глукозом наше и индексом *HOMA-IR* и позитивну корелацију са HDL-холестеролом (205).

Из свега наведеног, може се закључити да ниво адипонектина може бити независни предиктор појединих компоненти и метаболичког синдрома у целини.

5.5 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима гојазности и степеном ухрањености/гојазности

Као и код других ткива и читавог организма уопште, постоје индивидуалне разлике у грађи, прерасподели и функцијама масног ткива. Мобилизација масног ткива се не одвија пропорционално у свим телесним регијама, а саркопенична гојазност је дефинисана као гојазност у нормалној телесној маси када однос компонента телесне композиције може бити измењен у правцу повећања мишићне или коштане, а не масне масе. У циљу потпунијег и прецизнијег дефинисања гојазности поред класичне процене, базиране на примени антропометријских параметара, као што су мерење телесне тежине и израчунавање ВМІ, испитаницима је одређивана и процентуална заступљеност масног ткива у телу *DEXA*-апаратом - прецизном, тачном и неинвазивном методом.

Ниво адипонектина је у значајној и негативној корелацији са свим параметрима гојазности; са обимом струка ($r = - 0.309$, $p<0.01$) и односом обима струка и обима кукова ($r = - 0.203$, $p<0.05$), са ВМІ у оквиру прогностичког скупа ($\beta = 0.593$, $p<0.01$), који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина, док је у слабој корелацији ($r = - 0.004$, $p>0.05$) са укупном количином масног ткива $FAT_{(\%)}$.

Анализом повезаности нивоа адипонектина са $FAT_{(\%)}$ по полу (табела 46, прилог 11) утврђена је негативна и значајна корелација код жена ($r = - 0.300$, $p<0.05$) и врло слаба корелација код мушкараца ($r = - 0.098$, $p>0.05$).

По резултатима ове студије ниво адипонектина значајно опада са повећањем степена ухрањености/гојазности, посебно висцералног масног ткива, које може бити бољи индикатор за развој болести од укупне масе адипоцита, што потврђују и недавно објављене студије (210,211).

Гојазни пацијенти са МС и КБ показују значајно нижи ниво адипонектина ($p < 0.05$) у односу на здраве испитанике ($1308.24 \ll 1738.60 \text{ pg/mL}$), као и од истих пацијената нормалне ухрањености (1570.27 pg/mL), што је у складу са значајном негативном корелацијом нивоа адипонектина и степена ухрањености/гојазности ($r = -0.248, p < 0.05$).

Од посебног значаја су резултати овог истраживања који показују најзначајнију повезаност нивоа адипонектина и степена ухрањености/гојазности у подгрупи прегојазности, што одсликава још већи практични значај и клиничку примену адипонектина у превенцији МС.

У гојазних особа постоји хронична инфламација ниског степена, која се одликује повећањем циркулишућих леукоцита и серумских концентрација цитокина, рецептора за цитокине, хемокина и протеина акутне фазе. Гојазност индукује ткивну поларизацију макрофага ка проинфламаторном М1 фенотипу и у овим матурационим процесима неопходан је PPAR- γ . С друге стране, адипоцити синтетишу IL-13 и Th2 цитокине, који индукују експресију PPAR- δ у макрофагима, а који такође помаже матурацију ка проинфламаторном М1 фенотипу са појачаним лучењем проинфламаторних цитокина (212). Инфламација адипозног ткива и инфламаторни маркери (TNF- α , IL-1, IL-6) су документоване карактеристике “метаболичке” и “невидљиве” гојазности. Порекло ове инфламације је и делом из самог адипозног ткива.

Негативна корелација између новог адипонектина и гојазности још увек није довољно разјашњена. Могући разлози су повећана секреција адипокина из акумулираног висцералног масног ткива и повећана активност TNF- α , снажног инхибитора адипонектина.

Особе са нормалном телесном тежином, али повећаном количином висцералног масног ткива, имају повећан ризик од развоја МС и КБ. Супротно од тога, гојазне особе, али метаболички здраве, могу имати повећану инсулинску сензитивност, а самим тим и заштити ефекат од метаболичких болести удружених са гојазношћу преко комбинованих и делимично укрштених адипонектин/инсулин сигналних путева.

Велики адипоцити, настали као последица хипералиментације, ослобађају у већим количинама zasiћене масне киселине, које се везују за рецепторе TLR-4 на макрофагима са последичном активацијом NF- κ B, што води повећаној продукцији TNF- α , који за узврат, ослобођен из макрофага, активише адипоците и следствено индукује липолизу и појачану експресију различитих гена: интерцелуларни адхезиони молекули ICAM-1, IL-6, макрофагни хемотактички протеин MCP-1. Важно је напоменути да велики адипоцити, који су посебно садржани у висцералном масном ткиву, стварају мање антиинфламаторног адипонектина, што поспрешује зачарани круг инфламације (213-215).

Са смањењем телесне тежине смањује се и број проинфламаторних М1 фенотип макрофага у масном ткиву, као и лучење проинфламаторних цитокина, а повећава се лучење антиинфламаторног адипонектина, који својим механизмима смањује стање хроничне инфламације ниског степена (22). Може се закључити да под контролом адипонектина комплексни процеси, као што су инхибиција миграције моноцита и диференцијације М1 ка М2 макрофагима унутар масног ткива и инхибиција проинфламаторних цитокина, код гојазних особа, могу помоћи да се стопира "зачарани круг" проинфламаторних процеса (216).

Поред тога што параметри гојазности различито дефинишу његову дистрибуцију, разлике нивоа адипонектина проистичу и због различитих критеријума гојазности (табела 15,16). У овом студијском узорку, према датим критеријумима за гојазност (тч. 3.5.1 Опис методологије), по основу обима струка, од укупно 100 испитаника, 50 мушкараца и 50 жена, има по 50 нормално и прекомерно ухрањених и 50 гојазних, али по основу ВМI има упола мање гојазних, 25 (10 мушкараца и 15 жена) и по основу OS/OK 31 гојазан (само 3 мушкараца и 28 жена), односно највише по основу FAT(%), 77 гојазних (43 мушкараца и 34 жене).

На основу података овог испитиваног узорка, а имајући у виду различиту заступљеност телесног састава, односно мишићног, коштаног и масног ткива, полно специфичног, присуство дисфункционалног масног ткива, смањеног лучења заштитних хормона инсулина, естрогена и адипонектина, као и психо-социјалне услове живота, може се закључити да су критеријуми за гојазност неуједначени због овакве разлике броја гојазних; блажи по основу ВМI и OS/OK и строжији по FAT(%); као и то да су неуједначени по полу, строжији по прва три критеријума за жене, а нарочито по основу OS/OK, где је врло толерантан за мушкараце, али је строжији по основу FAT(%), премда је овде од великог утицаја поднебље, начин живота и исхране. Несклад у класификацији гојазности по овим основама потврђују неуједначене корелације између самих параметара од најзначајнијих ($p < 0.001$) и најјачих ВМI са обимом струка ($r = 0.855$) и OS/OK ($r = 0.566$), до најслабијих корелација FAT(%) са обимом струка ($r = 0.273$), а нарочито са OS/OK ($r = -0.054$).

До одступања нивоа адипонектина према степену ухрањености/гојазности код неких параметара гојазности (табела 15,16) настало је због различитог дефинисања гојазности, нарочито по основу OS/OK, по коме толерантан услов гојазности за мушкараце од OS/OK > 1 , сврстава 22 (88%) од 25 мушкараца из групе гојазних према обуму струка, у групу пацијената нормалне ухрањености, чиме су снизили просечну вредност нивоа адипонектина. Уколико би се применио један од предлога класификације гојазности, који прилично одговара нашем поднебљу, према услову за OS/OK > 0.90 за мушкараце и 0.85 за жене, било би 50 гојазних испитаника (29 мушкараца и 21 жена) са просечном вредношћу нивоа адипонектина од 1425.48 pg/mL, незнатно мањим него код пацијената нормалне ухрањености од 1452.50 pg/mL.

На основу добијених резултата може се закључити да параметри гојазности, добијени рутинским клиничким процедурама, имају снажнију и значајнију негативну везу са адипонектином у односу на проценат укупне количине масног ткива у организму одређеног *DEXA* методом, и да је централна дистрибуција масти, добијена једноставним мерењем обима струка, најважнији параметар гојазности.

У циљу прецизнијег дефинисања степена присутне гојазности и боље стратификације кардиоваскуларног ризика од несумљивог значаја је и истовремено остеодензитометријско одређивање процента телесне масти.

Као што је већ раније објашњено, висцерално масно тикво садржи велике адипоците, који производе већу количину проинфламаторних цитокина и слободних масних киселина које брже доспевају у системску циркулацију због близине поталних крвних судова; истовремено постоји нисходна регулација адипонектинских рецептора и/или инхибиција њихових сигналних путева, што може бити један од механизма који одржава стање "ниског степена инфламације". Тако формиран *circulus viciosus* се лако одржава захваљујући узходно регулисаним продуктима гена, укључених у инфламацију проинфламаторних цитокина и адипокина, као што су лептин и резистин. Ови патогенетски механизми могу започети и развијати низ метаболичких и васкуларних поремећаја.

На основу добијених резултата могло би се закључити да поремећај нивоа адипонектина представља кључну везу између централне гојазности, накупљања висцералног масног ткива, хипертензије, ИР и развијеног метаболичког синдрома (217-219).

Параметри гојазности могу бити прогностички скуп, а обим струка, индекс телесне масе и однос обима струка и обима кукова независни предиктори нивоа адипонектина, односно ниво адипонектина може бити независни предиктор гојазности и кардиометаболички фактор ризика.

5.6 Повезаност нивоа адипонектина са крвним притиском

Ниво адипонектина је у негативној корелацији са крвним притиском и врло значајној корелацији са систолним крвним притиском, који може бити независни предиктор нивоа адипонектина. Ниво адипонектина код прехипертензивних пацијената је значајно нижи у односу на пацијенте са нормалним крвним притиском (1359.83 « 1531.85 pg/mL, $p < 0.05$) и најнижи код хипертензивних болесника са МС и/или КБ (1324.24 pg/mL).

Студија *Papadopoulos*-а указује да је хипоадипонектинемичка независни предиктор пре и/или хипертензије у здравој популацији, као и да је значајан фактор ризика за КВБ, независно од осталих фактора (220), што је показала студија *Iwashima*-а и сарадника (221), као и већина студија других истраживачких група (222,223).

За разлику од многих студија, проспективна студија *Onat*-а са четворогодишњим праћењем на узорку од 1224 пацијента са МС није утврдила антихипертензивни, антиатерогени и антидијабетички ефекат адипонектина (224). *British Regional Heart Study*, која је обухватила 3.640 испитаника, није показала значајну корелацију ова два параметра, што се објашњава антихипертензивном терапијом, којој су пацијенти били подвргнути (225).

Механизми ове корелације нису још увек у потпуности испитани и за свеобухватно објашњење овог феномена није пронађен ни један публикован рад.

До фебруара месеца 2013. године, системска претрага база *MEDLINE* и *EMBASE* идентификовала је укупно 43 непрспективне и 5 проспективних студија, које су обухватиле 17.598 одраслих (8220 са хипертензијом, старости 19-69 година, просечног BMI 22-38 kg/m^2). Два независна истражиоца покушала су да изврше класификацију нивоа адипонектина у односу на хипертензивни статус. Особе са хипертензијом имали су 1.64 $\mu g/mL$ ниже нивое у односу на нормотензивне особе, а према овим ауторима, свако повећање од 1 $\mu g/mL$ нивоа адипонектина удружено је са редукцијом ризика за развој хипертензије од 6% (226). Хипертензију би требало посматрати као комплексан патофизиолошки ентитет, која може, али и не мора, укључити у процес еволуције широку лепезу механизма, од којих су значајни: стимулација симпатичког нервног система и ренин-ангиотензин система, повећана активност проинфламаторних фактора, смањење продукције NO , повећана експресија адхезивних молекула и задржавање натријума у бубрежним каналићима.

Повезаност пада нивоа адипонектина и појаве, како хипертензије, тако и кардиоваскуларног оштећења узрокованог атеросклерозом, требало би тражити у дисрупцији инфламаторних и других имунолошких регулаторних механизма на целуларном и субцелуларном нивоу. Без обзира на узроке прехипертензивног и хипертензивног стања, чини се да промене у нивоу адипонектина могу валидно одразити тежину и стадијум еволуције патогенетског процеса, што показују и резултати ове студије.

Наиме, бројне студије су показале директно дејство адипонектина на активацију ендотела: продукцију NO , експресију адхезивних молекула, инхибицију секреције проинфламаторних цитокина (227), инхибицију ангиотензина путем АМПК сигналног пута, чиме се постиже повећана активност $PPAR-\alpha$ (228,229), инхибицију лептина централном регулацијом симпатичког нервног система (230) повећањем инсулинске сензитивности (231).

Самим тим, појава дисфункције било којег од ових механизма, који учествују у патогенези хипертензије, директно се могу рефлектовати нивоом серумског адипонектина.

Ову хипотезу подржавају и резултати ове студије добијени код прехипертензивних пацијената, где је статистичка сигнификантност била већа у односу на хипертензивне, што довољно указује да би адипонектин могао бити репрезентативни маркер раних фаза прехипертензије, хипертензије, па чак хроничних инфламаторних кардиоваскуларних оштећења. Ипак, још увек се мали број студија бавило односом адипонектина и вредностима крвног притиска у хипертензији, а нарочито у прехипертензији, да би се детерминисала вредност нивоа адипонектина, као рутинског клиничког биомаркера.

У стању хипертензије, IR и хиперлипидемије нативне LDL-молекуле, проинфламаторни цитокини TNF- α и интерлеукин IL-1 β , пореклом из циркулације или из самог васкуларног зида, повећавају експресију VCAM-1 и Е-селектина на хуманим васкуларним ендотелним ћелијама, што предствала основу настанка атеросклеротског процеса.

Ниво адипонектина од 1478.54 \pm 435.25 pg/mL може бити предиктивна вредност за прехипертензију и од 1344.65 \pm 338.64 pg/mL за хипертензију.

5.7 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима дислипидемије

Ниво адипонектина је у негативној и значајној корелацији са свим параметрима дислипидемије; са триглицеридима ($r = -0.295$, $p < 0.01$), укупним HOL ($r = -0.224$, $p < 0.05$) и индексом "Non" HDL ($r = -0.212$, $p < 0.05$), који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина и у слабо позитивној корелацији са HDL-холестеролом ($r = 0.022$, $p > 0.05$). Поред тога, у прогностичком скупу липидних параметара (табела 23) значајан утицај на ниво адипонектина има и „Non“ HDL/HDL ($p < 0.01$) и HDL-холестерол ($\beta = 0.585$, $p < 0.05$).

Резултати многих студија показују да адипонектин позитивно корелише са HDL-холестеролом (232,233) и независно од BMI и инсулинске резистенције (234), а негативно са LDL-холестеролом и триглицеридима (204,235), без обзира на полне и старосне разлике и друге утицајне факторе, и указују на патофизиолошку повезаност хипоадипонектинемije и дислипидемије, а посебно код пацијената са MC и ДМТ2 (232) и КБ (209,236).

Ghanbari-студија (204), сличног дизајна овом истраживању, код 1015 пацијената је утврдила врло значајну негативну корелацију нивоа адипонектина ($p < 0.001$) са триглицеридима ($r = -0.247$) и позитивну са HDL-холестеролом ($r = 0.473$), али насупрот многим студијама и позитивну корелацију са укупним HOL ($r = 0.204$) и LDL-холестеролом ($r = 0.176$), као и студија Altinova-а (236) код гојазних пацијената.

Ова студија је утврдила негативну корелацију нивоа адипонектина са атеро-индексима: укупни HOL/HDL ($r = -0.270$, $p < 0.03$) и LDL/HDL ($r = -0.140$, $p = 0.10$), као и студија *Ammal*-а (237), из чега проистиче негативна корелација нивоа адипонектина и са осталим атеро-индексима.

Сличне резултате односа адипонектина и липидних параметара показала је и поменута студија *Seino*-а (205), која је утврдила значајну негативну корелацију ($p < 0.001$) нивоа адипонектина са укупним HOL ($r = -0.151$), LDL-холестеролом ($r = -0.219$) и триглицеридима ($r = -0.335$) и позитивну корелацију са HDL-холестеролом ($r = 0.307$), који испољава антиатерогени ефекат.

Предходно наведено упућује на значајну и вишеструку улогу адипонектина у липидном метаболизму, коју остварује стимулацијом катаболичких процеса триглицерида и β -оксидације масних киселина у скелетним мишићима и јетри, посредством активности PPAR- α , повећањем нивоа HDL-холестерола усходном регулацијом PPAR- γ , контролом активности осталих молекула који учествују у метаболизму липида, као што су ацетил-коензим А оксидаза, AMPK, p38 AMPK (238). Поред тога, индиректним путем кроз инсулин-сензитивишући ефекат, учествује у редукцији нивоа триглицерида у периферним ткивима чиме одржава ниво глукозе, триглицерида и слободних масних киселина у крви и контролише енергетску потрошњу (239).

Новије студије пружају више доказа да повишене концентрације адипонектина у серуму могу имати важну улогу у метаболизму липида, повећавајући заштитни ефекат HDL-холестерола, као и заједничку генетску и метаболичку контролу њиховог реципрочног односа AD/HDL (233). Биохемијски механизми који повезују адипонектин и HDL-холестерол нису до сада довољно разјашњени. Ниске концентрације адипонектина највероватније предходе инсулинској резистенцији, која даље негативно утиче на концентрацију HDL-холестерола директним или индиректним механизмима (240).

Адипонектин може директно да стимулише транскрипциону активност аполипопротеина ApoA1, главног аполипопротеина у HDL-холестеролу и повећањем продукције ABCA1 транспортера, који има важну улогу у ефлуксу холестерола из ћелије у екстрацелуларни простор. Са друге стране, ефекат на HDL-холестерол остварује посредством PPAR- γ , који је кључни регулатор у експресији свих гена укључених у метаболизам липида.

Адипонектин може да регулише метаболизам липида стимулацијом катаболичких процеса триглицерида повећањем активности липопротеинске липазе у јетри и повећањем оксидације масних киселина стимулацијом AMP-киназне активности у скелетним мишићима и индиректно повећањем инсулинске сензитивности.

Доприносећи ефекат адипонектина у контроли липорегулације је индиректни механизам деловања у повећању инсулинске сензитивности и последичне редукције нивоа триглицерида.

Резултати *LURIC* студије (241), која је обухватила 1626 мушкараца оболелих од КБ, показали су значајну негативну корелацију ($p < 0.001$) нивоа адипонектина са триглицеридима ($r = - 0.230$) и позитивну корелацију са HDL-холестеролом ($r = 0.220$), као и да је хипо-адипонектинемиа независан предиктор ангине пекторис. До сличних резултата је дошла *CORA* студија (242), која је укључила 200 жена са КБ, и указала да су атерогене компликације последица хипоадипонектинемije удружене са хиперлипидемијом.

На основу свега изнетог, може се закључити да адипонектин, цитокин који води порекло од адипоцита, представља потенцијалну патофизиолошку везу између гојазности, дислипидемије и метаболичког синдрома; као и да ниво адипонектина може бити независни предиктор хиперлипопротеинемije.

5.8 Повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције

Ниво адипонектина је у негативној и значајној корелацији са свим параметрима IR; врло значајној ($p < 0.01$) са глукозом наше ($r = - 0.292$) и НОМА-IR ($r = - 0.259$) и значајној корелацији са инсулином ($r = - 0.238$, $p < 0.05$), који могу бити независни предиктори нивоа адипонектина (табела 17).

Инверзну повезаност нивоа адипонектина са параметрима инсулинске резистенције потврђују многе студије (94,236), од којих студија *Shams*-а (209), сличног студијског узорка по полу и старости, код пацијената са КБ, негативну и значајну корелацију ($p < 0.01$) са инсулином ($r = - 0.192$) и НОМА-индексом ($r = - 0.216$) и студија *Mohan*-а (199) значајну негативну корелацију ниво адипонектина са глукозом наше и индексом НОМА-IR ($p < 0.001$). Студија *Seino*-а и сарадника (205), која је обухватила 637 јапанских испитаника, потврђује да ниво адипонектина значајно негативно корелише са индексом НОМА-IR ($r = - 0.323$, $p < 0.001$) и закључује да је индекс НОМА-IR значајан предиктор нивоа адипонектина. Студија *Abdelgadir*-а (243) код 179 гојазних пацијената са ДМТ2 суданске популације, ниво адипонектина био је нижи у односу на пацијенте без ДМТ2 ($7.54 \ll 9.56 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.002$). Поред тога, ова студија је утврдила код контролних пацијената негативну корелацију нивоа адипонектина са глукозом наше ($r = - 0.100$, $p = 0.5$), инсулином ($r = - 0.160$, $p = 0.12$) и индексом НОМА-IR ($r = - 0.160$, $p = 0.33$), а код пацијената са ДМТ2 негативну корелацију са индексом НОМА- β ($r = - 0.210$, $p < 0.05$).

У условима хипоадипонектинемije, метаболичког синдрома и хроничне инфламације долази до поремећаја сигнализације на инсулинском и адипонектинском путу и њиховим рецепторима и последичног настанка инсулинске резистенције. Поремећаји у сигнализацији адипонектина и инсулина изазивају појаву метаболичких и васкуларних поремећаја укључујући дисфункцију ендотела и метаболички синдром.

Прецизна повезаност хипоадипонектинемije и оштећене сигнализације на инсулинском сигналном путу није у потпуности разјашњена, али постоји неколико аргументованих механизма негативне корелације нивоа адипонектина и параметара инсулинске резистенције: оштећена сигнализација узрокована покретањем серин-треонин фосфорилације супстрата инсулинског рецептора под деловањем TNF- α , поремећајем саставних компоненти инсулин-рецептора, смањивањем транскрипције гена транспортера за глукозу GLUT4 и поремећајем функција APPL протеина, значајног посредника у деловању адипонектина; нисходна регулација гена PPAR- γ и PPAR- α ; снижена експресија адипонектина и AdipoR рецептора; као и поремећај свих осталих сигналних молекула (AMPK, Akt, PKB, p38 MAPK) и секундарних гласника инсулинско/адипонектинске каскаде путева на транскрипционом и постраскрипционом нивоу.

Хипергликемија, независно од повећане количине масног ткива, повећан ниво липопротеина, недостатак синтезе NO због недостатка инсулинске активности, може објаснити даљи развој васкуларне инфламације, лучење проинфламаторних фактора цитокина и ахезионих ћелијских молекула, повећање нивоа супероксида у ендотелним ћелијама и настанак атеросклеротског процеса.

Дисфункција масног ткива, гојазност, повећана концентрација слободних масних киселина, стање хроничне субклиничке инфламације, адипоцитна и системска инсулинска резистенција, хипоадипонектинемija и адипонектинска резистенција доводе до развоја метаболичког синдрома и почетка атеросклерозе.

Инсулински сигнални пут може бити стимулисан и инхибиран под утицајем различитих адипокина масног ткива. Гојазност је стање у коме се појачано лучи лептин и смањено адипонектин, чиме ови адипокини делују инхибиторно на сигнални пут и утичу на развој IR.

У прилог антидијабетичног деловања адипонектина, клиничка примена тиазолидинедiona, аналогно деловању PPAR- γ на усходну експресију адипонектина, резултира у побољшању INS сигналног пута и диференцијацији адипоцита, повећава прилив СМК у адипозно ткиво и спречава експресију и деловање цитокина (244).

Хипоадипонектинемиа је независни предиктор гојазности, инсулинске резистенције, хипертензије и дислипидемије, а њихова удруженост представља основу патогенезе МС и КБ, што су утврдиле студија *Chang*-а (26) и друге студије.

Altinov и сарадници (236) је испитивала однос нивоа адипонектина, инсулинске резистенције и HDL-холестерола у гојазних и нормално ухрањених особа оба пола.

Ниво серумског адипонектина гојазних испитаника је био значајно нижи од испитаника са нормалном тежином ($15.0 \ll 17.3 \mu\text{g/mL}$), а у складу са негативном корелацијом са телесном тежином ($r = -0.350$, $p < 0.001$), BMI ($r = -0.280$, $p < 0.01$), систолним крвним притиском ($r = -0.210$, $p < 0.05$), базалном инсулинемијом ($r = -0.190$, $p < 0.01$) и HOMA-IR ($r = -0.200$, $p < 0.01$) и позитивном корелацијом са HDL-холестеролом ($r = 0.270$, $p < 0.01$).

Сличне резултате су показале и студије (245,246).

Резултати овог истраживања су веома слични предходно наведеним; показују да ниво серумског адипонектина негативно корелише са инсулином и степеном IR (HOMA-IR) и позитивно са HDL-холестеролом, независно од BMI у гојазних испитаника и да адипонектин има значајну улогу у побољшању инсулинске сензитивности (243).

Адипонектин повећава инсулинску сензитивност директним и индиректним ефектима на глукозни и липидни метаболизам (243), посредством адипонектинских рецептора; на нивоу скелетних мишића стимулише утилизацију глукозе, на нивоу јетре смањује производњу глукозе у јетри и повећава оксидацију масних киселина (247), а на нивоу ендотела посредством повећане активности PPAR- γ и сигналних каскадних путева, као што су AMPK-eNOS и cAMP-РКА (113). Значајну улогу адипонектин остварује инхибицијом инфилтрације макрофага у адипозном ткиву, чиме смањује системску IR, упркос екстремној гојазности (248). Нижа концентрација адипонектина бележи се код гојазних особа оболелих од ДМТ2 и/или са повећаном IR, са и/или без ДМТ2, али са присуством других клиничких или биохемијских параметара МС. Исто тако, утврђен је виши ниво адипонектина код жена у односу на мушкарце, позитивна корелација са HDL-холестеролом и негативна са лептином, IR и другим параметрима инфламаторних стања.

Ниво адипонектина у плазми опада пре јављања инсулинске резистенције и гојазности, што сугерише да би хипоадипонектинемиа могла имати значаја у патогенези ових стања. У неким студијама потврђена је инверзна повезаност нивоа адипонектина и телесне тежине и у екстремно мршавих испитаника у болестима, као што је анорексија, нервоза или генерализована липодистрофија (249,250).

Студија *Tschritter*-а (251) потврђује позитивну корелацију нивоа адипонектина и инсулинске сензитивности, независно од BMI и да администрација адипонектина, добијеног генетским инжењерингом, повећава осетљивост на инсулин и у липоатрофичних и гојазних мишева (94).

Резултати студије *Kwon*-а (252) показују да су два главна кардиоваскуларна фактора ризика, ВМІ и индекс НОМА-IR, у негативној корелацији са нивоом адипонектина и да независно утичу у посредовању између гојазности, хипоадипонектинемije и инсулинске резистенције. У складу са изнетим и резултати истраживања упућују да су нивои адипонектина у позитивној повезаности са инсулинском сензитивношћу гојазних и у МС, као и да ниво адипонектина одражава стање инсулинске сензитивности и у нормално ухрањених особа.

У односу на стање нормалне гликемије и толеранције глукозе (слика 18 и график 4), у фази (1) повећане гликемије наше и нормалне толеранције глукозе, долази до наглог пада серумског адипонектина (1539.20 ↓ 1054.19 pg/mL), не само због инхибиторног дејства осталих адипокина, већ због усходне регулације инсулина на адипонектинске рецепторе и интрацелуларног дејства адипонектина, највероватније када се надмаше сви механизми компензације у циљу поправке инсулинске сензитивности и дисрупције ткива и блокаде инсулинских путева (слика 18, под б). Иако постоји довољано укупног адипонектина, овај хормон се компензаторно акумулира и интрацелуларно, па су циркулаторне концентрације значајно ниже, уз истовремени пораст експресије адипоR рецептора, изостаје адекватан пренос сигнала у AS/IN сигналном путу и настаје, поред нарушене инсулинске сензитивности, и адипонектинска резистенција, као и супресија биолошких ефеката адипонектина.

У фази (2) хипергликемије и смањене толеранције глукозе, у покушају спречавања IR, посредством адипонектинског сигналног пута, наставља се појачано лучење адипонектина, а нарочито у склопу делимичне инсулинске резистенције (слика 18, под в), тако да поред интрацелуларног деловања, и адипонектинска циркуларна концентрација се нагло повећава и траје до краја системске IR. Када инсулин расте највероватније врши усходну регулацију рецептора, тако да велика концентрација адипонектина остаје у циљним ткивима осетљивим на деловање инсулина, а нагли пад циркулаторног адипонектина одржава критичко стање декомпензације свих механизма у покушају заустављања IR. У каснијој фази преддијабетеса, када су сви адипоцити готово комплетно инсулински резистентни, као и друге циљне ћелије деловања инсулина, као β-ћелије панкреаса, паралелно са инсулинском, развија се и адипонектинска резистенција, када изостаје ефекат адипонектина због инхибиције рецептора.

У фази (3) потпуне инсулинске резистенције, а због физиолошке исцрпљености, махом свих одбрамбених механизма, блокираних инсулинских рецептора и смањеног лучења β-ћелија панкреаса, нагло пада концентрација и дејство инсулина изостаје, док адипонектин одржава могући потребан ниво, нешто испод нормалног, непрекидно се супротстављајући инсулинској резистенцији.

Једна од ретких и недавно завршена студија *Ghanbari-a* и сарадника (204) испитивала је повезаност нивоа адипонектина и степена толеранције на глукозу у 1015 пацијената са ангиографски потврђеном коронарном болешћу са и без поремећаја толеранције глукозе. Серумски нивои адипонектина били су највиши у пацијената са КБ и нормалном толеранцијом глукозе у односу на пацијенте са лошијом толеранцијом глукозе и већ испољеним МС и предиабетесом (13.65 » 11.22 » 11.12 $\mu\text{g/mL}$).

Хипоадипонектинемиа са инсулинском резистенцијом сматрају се кључним и централним догађајем у развоју ДМТ2 и КВС обољења.

Резултати студије *Weyer-a* (253) и сарадника и метаанализа сличних студија потврђују да су гојазност и МС повезани са ниским концентрацијама адипонектина у плазми у различитих етничких група (и врстама сисара) и указују да је хипоадипонектинемиа значајније повезана са степеном инсулинске резистенције и хиперинсулинемије, него са степеном гојазности и нетолеранције глукозе.

Berg и сардници (254) су показали да администрација адипонектина снижава циркулаторну концентрацију глукозе без додатне стимулације секреције инсулина у здравих и дијабетичних мишева.

Може се закључити да адипонектин има централну улогу у одржавању функционисања и диференцијације адипозног ткива, инсулинске сензитивности, хомеостази липидног метаболизма, вредности крвног притиска и енергетске потрошње организма.

Циркулишући нивои адипонектина рефлектују ране промене процеса инсулинске резистенције, која је главни узрок глукозне интолеранције и ДМТ2, што доводи до прогресије и убрзања формирања атеросклеротских лезија.

Имајући у виду да су инсулинска резистенција и функција β -ћелија значајни феномени у метаболичком синдрому, као и неадекватно лучење инсулина у условима хипергликемије, студија *Matsuhisa-a* и сарадника утврдила је да индексни предиктор НОМА-IR, као и остали изведени индекси, нису довољно прецизни за одређивање IR у условима прогресије поремећаја гликорегулације, посебно у фази умерене хипергликемије, када компензаторно повећано лучење инсулина успева да одржи хомеостазу глукозе (255) и у фази тешко оштећене или код потпуног престанка функције β -ћелија, а нарочито код старијих особа (256).

Стога су увели нови прецизнији индекс за одређивање инсулинске резистенције код особа са различитим нивоима IR; $\text{НОМА-AD} = \text{I (mU/L)} \times \text{G (mg/dL)} / \text{AD (}\mu\text{g/mL)}$, којим се може адекватније проценити утицај нивоа серумског адипонектина, како групном анализом степена инсулинске резистенције, тако и индивидуално (255).

С обзиром да испитивана група има 50% пацијената са МС и да већина пацијената има повишену вредност неког параметра гликорегулације; 39% има повишене вредности гликемије наше и 56% базалног инсулина, самим тим и 85% повишених вредности индекса НОМА-IR и НОМА-β, применом овог, али прилагођеног индекса адипонектинске резистенције[□], $\text{НОМА-AD} = 10 \times G \text{ (mmol/L)} \times I \text{ (mIU/L)} / \text{AD (pg/mL)}$, утврђена је јака и врло значајна ($p < 0.001$) повезаност индекса НОМА-AD са нивоом адипонектина ($\rho = -0.492$) и најзначајнијим параметрима МС и IR; са обимом струка ($\rho = 0.641$), крвним притиском ($\rho = 0.573$), укупним HOL ($\rho = 0.335$, $p = 0.001$), триглицеридима ($\rho = 0.595$), глукозом наше ($\rho = 0.680$) и у 120 минути ($\rho = 0.345$), инсулином ($\rho = 0.853$) и индексима НОМА-IR ($\rho = 0.908$) и НОМА-β ($\rho = 0.411$). За разлику од индекса НОМА-IR, који адекватно одражава инсулинемију према фазама инсулинске резистенције и корелативно прати промене инсулина (график 4), НОМА-AD индекс рефлектује и утицај адипонектина, тако да средња вредност НОМА-AD при нормалној гликорегулацији износи (1.06), повишеној гликемији наше (4.49), највећи у фази смањене толеранције глукозе (5.50) и у дијабетесном стадијуму (3.67).

Индекси изведени из вредности наше претежно одражавају хепатичну инсулинску сензитивност, док индекси изведени из вредности OGTT-а претежно одражавају периферну инсулинску сензитивност скелетних мишића. НОМА-AD маркер чини се значајнији од НОМА индекса, пошто адипонектин рефлектује укупан метаболички дисбаланс, степен селективне инсулинске резистенције на нивоу ћелије. Инсулинска резистенција подразумева смањен биолошки одговор, а селективна IR подразумева смањен биолошки одговор за одређену концентрацију инсулина и да могу бити поремећени и други физиолошки ефекти инсулина. Код гојазних особа инсулинска резистенција може бити селективна ткивно специфична; односи се прво на скелетне мишиће и специфичан процес, где је погоршана само синтеза гликогена (257,258).

Увођење новог индекса серумског адипонектина помоћи ће брзој потврди степена инсулинске резистенције, с обзиром да хипоадипонектинемичка може у ранијој фази рефлектовати инсулинску резистенцију знатно раније у односу на хипергликемију или хиперинсулинемију, чак и код мршавих испитаника, код којих се најбрже одражава повећани степен липолизе и смањен улазак глукозе у инсулин-сензитивна ткива (259).

Досадашње студије нису довољно проучавале овај параметар, који би био значајан у процени индивидуалних ризика за различите степене инсулинске резистенције.

[□] У обрасцу за НОМА-AD уместо 0.018, узет је коефицијент 10 ($\text{mg/L} = 1.8 \text{ mmol/L}$ глукозе; $1 \mu\text{g} = 10^{-3} \text{ pg}$).

Од посебног значаја за клиничку праксу је чињеница да је адипонектин независни маркер инсулинске сензитивности у односу на друге факторе ризика, посебно гојазност, пошто је инсулинска резистенција удружена са присуством хроничне инфламације и може бити присутна у гојазних и у метаболички здравих особа са нормалном телесном тежином. С обзиром да ниво адипонектина може бити независни предиктор инсулинске резистенције, а адипонектинемиа предиктор прогресије према ДМТ2 и кардиоваскуларним болестима, одређивање вредности овог адипокина, могло би помоћи у идентификацији оних, који имају повишен ризик настанка ових болести и указати на нужно праћење и ранији почетак лечења.

5.9 Повезаност нивоа адипонектина и С-реактивног протеина

Ниво адипонектина је у слабо негативној корелацији са CRP-ом ($\rho = -0.029$, $p > 0.05$), што је показала и студија *Kim*-а (200) код пацијената оба пола са MC и/или KB и да није било значајне корелације нивоа адипонектина и CRP-а, док студија *EyiletlenZ*-а (260) је показала значајну негативну корелацију нивоа адипонектина и hs-CRP-а код болесника са атеросклеротски измењеним крвним судовима пре и после операције бајпасом ($r_1 = -0.451$, $p = 0.004$; $r_2 = -0.488$, $p = 0.001$, респективно). Значајну, али слабу негативну корелацију нивоа адипонектина са CRP-ом потврђује и студија *Salas-Salvado*-а (198), али на већем узорку од 1023 испитаника оба пола са MC ($r_M = -0.139$, $p = 0.004$; $r_J = -0.134$, $p = 0.001$).

Предходно наведене студије су потврдиле инверзну корелацију ова два клиничка маркера, адипонектина и CRP-а, посебно hs-CRP-а, у пацијената са MC и KB, сугеришући да адипонектин смањује ниво и високо специфичног С-реактивног протеина hs-CRP, најсензитивнијег маркера запаљенског процеса атеросклерозе.

Статистички значајна повезаност нивоа адипонектина и CRP-а у испитиваној популацији није нађена вероватно због разлике у методи мерења CRP-а, због изостанка одређивања hs-CRP-а, који је специфичнији параметар од CRP-а, као и то да су вредности CRP-а мерене у стабилној форми хроничне коронарне болести, премда је он од највећег значаја у акутним фазама васкуларне инфламације.

Током последњих година показана је повезаност инсулинске резистенције са нивоима адипонектина, CRP-а и количином висцералног масног ткива, с обзиром да CRP могу продуковати и зрели адипоцити под дејством цитокина, као што су TNF- α и резистин. Ипак, однос гојазности, CRP- α , адипонектина и инсулинске резистенције је комплексан.

Различити налази студија, чак и супротни, говоре да инсулинска резистенција може бити присутна и у гојазних и мршавих особа, а удружена је са присуством хроничне инфламације, што је веома значајно због одређивања ових маркера у заједничкој предикцији метаболичког синдрома (261).

Маркери системске инфламације су важни предиктори коронарних догађаја и њихове вредности су повишене код пацијената са стабилном коронарном болешћу, што је уз одређивање нивоа адипонектина од посебног значаја у мултимаркерском приступу и стратификацији укупног кардиоваскуларног ризика.

5.10 Повезаност нивоа адипонектина са прогресијом коронарне болести

С обзиром на комплексност имуно/инфламаторне етиопатогенезе атеросклерозе, генерализовану природу, прогресивни и непредвидиви ток процеса захватања свих крвних судова, а са друге стране антиисхемијску и антиатерогену улогу адипонектина, неопходно је пратити промену нивоа овог хормона почев од фазе ендотелне дисфункције до компликованог атерогеног плака. Адипонектин као маркер може одражавати право стање инфламаторног оштећења у ендотелним, васкуларним ћелијама и адипоцитима. Велики клинички значај код пацијената са метаболичким синдромом има пораст учесталости коронарне болести, као последица убрзане атерогенезе. Прогресија атеросклерозе је карактеристична за централну, абдоминалну гојазност, која се налази у основи кардиометаболичког синдрома и прати прогресију коронарне болести.

Многобројне студије су потврдиле антиинфламаторну и антиатерогену улогу адипонектина и удруженост хипоадипонектинемije са атеросклерозом, коронарном болешћу и инфарктом миокарда (209,213,262-265), тако да ниво адипонектина може директно рефлектовати степен васкуларног оштећења и бити предиктивни маркер ране атеросклерозе и имати значајну улогу у превенцији коронарне болести.

Адипонектин испољава заштитно дејство на крвне судове већ у раној фази настанка атеросклерозе, остварује директне ефекте на ендотел и васкуларне глаткомишићне ћелије, уз истовремено и индиректно поправљање инсулинске сензитивности, што потврђују многе студије и указују на директну везу између хипоадипонектинемije и прогресије процеса атеросклерозе и калцификације коронарних артерија (266,267).

Хипоадипонектинемија може бити значајан фактор ризика у настанку болести коронарних артерија, доприносећи диференцијацији од утицаја осталих традиционалних фактора ризика. Већина досадашњих студија, спроведених у различитим популацијама, потврђују негативну корелацију нивоа адипонектина и коронарне болести, независно од традиционалних фактора ризика (268,269).

Резултати студије пресека *Kim*-а (270), на студијском узорку од 613 мушкараца са КБ и без ДМТ2, нормалне телесне тежине, са разликама у узрасту, начину исхране, пушења и физичке активности, после прилагођавања за "традиционалне" факторе ризика, указују на значајну улогу адипонектина као добром и независном предиктору коронарне болести.

Да је хипоадипонектинемија независни и користан предиктор коронарне болести код пацијената са високо-ризичним вредностима глукозе у крви и смањеном толеранцијом глукозе потврђује и студија *Saito*-а на великом узорку од 15.566 мушкараца и жена (271).

Студија *Fumiyuki*-а (272) је утврдила код 232 пацијента са КБ и ДМТ2 значајно нижи ниво адипонектина ($4.45 \ll 6.32 \mu\text{g/mL}$, $p=0.001$) у односу на пацијенте без ДМТ2 и потврдила да су хипоадипонектинемија и смањена толеранција глукозе независни предиктори КБ.

Eynatten и сарадници доказали су везу између адипонектина и инсулинске резистенције независно од параметара абдоминалне гојазности у оболелих од ДМТ2, иако је већина студија потврдило значајну везу између абдоминалне дистрибуције масног ткива и инсулинске резистенције (235).

Хипоадипонектинемија може бити значајан фактор ризика у настанку болести коронарних артерија, доприносећи диференцијацији акутног коронарног синдрома од хроничне фазе коронарне болести, стабилне од нестабилне ангине пекторис, као и КБ са или без присуства МС, што су показали и резултати овог истраживања.

Процес инфламације карактерише све стадијуме атеросклерозе. У ранијим стадијумима под стимулацијом различитих инфламаторних цитокина $\text{TNF-}\alpha$, нуклеарни транскрипциони фактор $\text{NF-}\kappa\text{B}$ индукује експресију адхезионих молекула, као VCAM-1 , E-селектин и ICAM . Адипонектин делује инхибиторно на све проинфламаторне процесе и специфично се везије за субендотелни колаген и акумулира се у субендотелном простору у зиду повређеног крвног суда. Студија *Dzelińska* је показала снижене вредности адипонектина код хипертензивних мушкараца са коронарном болешћу у односу на нормотензивне испитанике без промена на коронарним крвним судовима и закључила да адипонектин представља независтан фактор ризика за коронарну болест удружену са различитим КВС факторима ризика (273).

Неколико експерименталних студија су такође показале да су серумске концентрације адипонектина снижене, због повлачења адипонектина у зид атеросклеротски измењеног крвног суда, компензаторно поправљајући оштећење ендотела (52,126,274).

Nakamura и сардници (268) су утврдили код 123 коронарна пацијента значајно нижи ниво адипонектина ($7.9 \ll 12.8 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$) у односу на здраве испитанике и значајно нижи код пацијената са акутним коронарним синдромом од оних са стабилном ангином пекторис и контролне групе (АКС $6.5 \ll$ САП $11.3 \ll 12.8 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.01$), као и значајну повезаност нивоа адипонектина са једносудовном КБ групе пацијената са акутним инфарктом миокарда. Поред тога, резултати ове студије показују значајну негативну корелацију нивоа адипонектина са ВМИ ($r = -0.180$, $p < 0.05$), триглицеридима ($r = -0.250$, $p < 0.01$) и концентрацијом глукозе ($r = -0.210$, $p < 0.05$) и позитивну корелацију са HDL-холестеролом ($r = 0.350$, $p < 0.01$), а логистичком регресионом анализом потврђују да су хипоадипонектинемиа, хипергликемија и пушење независни предиктори у развоју акутног коронарног синдрома ($p < 0.02$).

Адипонектин има битну улогу у стабилизацији плака, коју остварује позитивним ефектом на инсулинску сензитивност и метаболизам липида, васкулопротективним ефектом на ендотелне ћелије, моноците, макрофаге и спречава пролиферацију глаткомишићних ћелија, спречава експресију адхезивних молекула, спречава апоптозу, антагонизује ефекте TNF- α у даљем току инфламације, што је још увек предмет многих истраживања. Ниво адипонектина може представљати предиктор мешовитих и некалцифицирајућих плакова, што је један од задатака будућих студија (275).

Могуће је да ниске концентрације адипонектина у плазми могу олакшати руптуру атеросклеротичних плакова, што доводи до акутног коронарног синдрома.

Студије других аутора потврђују ову хипотезу резултатима који су обухватили не само групе испитаника са хроничном коронарном болешћу као у овој студији, већ и пацијенте са акутним коронарним синдромом, код којих је регистрован значајан серумски пад нивоа адипонектина. У прилог томе, велики је допринос антитромбоцитног ефекта адипонектина, који супримира тромбогени потенцијал макрофага инхибицијом ткивног фактора и система CD40 лиганда из тромбоцита, доводећи до стабилизације плака и превенције акутног коронарног догађаја (276-278). Ова запажања обезбеђују потенцијалну механичку везу између ниских нивоа адипонектина и тромботичних компликација атеросклерозе.

Чак и након КВС догађаја, адипонектин испољава заштитни ефекат кроз васкуларно ремоделовање и стварање колатералних крвних судова, путем модулације сигналних каскада (AMPK/PPAR- α , TNF- α /NF- κ B/AMPK, cAMP/PKA). (124)

Резултати LURIC-студије (241), која је обухватила 608 пацијената са стабилном и 378 са нестабилном ангином пекторис, нису показали статистички значајну разлику у нивоу адипонектина. За разлику од предходне студије, многе студије су потврдиле значајно снижење нивоа адипонектина код пацијената са нестабилном ангином пекторис, нешто више нивое код пацијената са стабилном ангином пекторис, али ниже него код здравих испитаника.

Студија *Basati*-а и сарадника (279), која је укључила 150 пацијената са стабилном и нестабилном ангином пекторис и ангиографски потврђеним променама на крвним судовима, утврдила је најнижи ниво адипонектина у групи пацијената са нестабилном ангином пекторис (6.34 $\mu\text{g/mL}$), у односу на групу са стабилном ангином и највиши у контролној групи испитаника (9.25 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$).

Сличне резултате приказала је и већ поменута *Nakamura*-студија (268).

До сада није спроведено истраживање које би прецизно одредило граничну вредност нивоа адипонектина, које би идентификовало и диференцирало стабилну од нестабилне ангине пекторис, те у том смислу су неопходна даља истраживања.

Студија *Wolk*-а је укључила 499 пацијената са нестабилном ангином пекторис и инфарктом миокарда, утврдила значајно нижи ниво адипонектина код пацијената са предходним инфарктом (6.7 « 8.8 $\mu\text{g/mL}$), као и граничне вредности нивоа адипонектина (5.5 $\mu\text{g/mL}$) за АКС и потврдила да је хипоадипонектинемија независни фактор ризика за АКС, поред гојазности, инсулинске резистенције, дислипидемије и повишених вредности CRP-а (278).

Резултати овог истраживања и других истраживачких група показују најниже вредности нивоа адипонектина у групи пацијента са КБ и МС у односу на оне без МС, подржавају прогностичку примену адипонектина као маркера, јер управо рефлектује и стања удружене патогенезе, односно акутизације стања хроничне инфламаторне реакције.

У стањима удржене патогенезе КБ и МС, односно инсулинске резистенције и атеросклерозе, долази до наглог пада нивоа адипонектина у серуму, због нисходне регулације експресије адипонектина и Adipo1 и Adipo2 рецептора у мишићима, адипозном ткиву и васкуларном ендотелу, затим снижене адипонектин-индуковане активације AMPK, експресије PPAR- γ и PPAR- α . Из тога се закључује да адипонектин може бити валидан и поуздан маркер акутних фаза, рецидива или прогресије болести, наговештавајући клиничко испољавање болести (66,280). Разлике у нивоу адипонектина у спроведеним студијама могу бити последица различите прогресије и тока атеросклеротског процеса у акутном коронарном синдрому, када ниво адипонектина рапидно опада, за разлику од хроничне КБ и умереног пораста нивоа адипонектина. Ипак, као што се већина аутора слаже, ниски нивои адипонектинске концентрације убрзавају развој метаболичких и васкуларних обољења, али још увек није разјашњена прецизна улога адипонектина и да ли хиперадипонектинемија компензаторно предходи наглом паду концентрације адипонектина са почетком испољавања клиничких манифестација болести.

Имајући у виду све до сада објављене расположиве литературне податке, може се закључити да је адипонектин веома моћан, плурипотентан цитокин, првенствено кардиоваскуларног система, али још увек његови прецизни механизми деловања су у процесу истраживања.

5.11 Повезаност нивоа адипонектина са електрокардиографским и ехокардиографским знацима и параметрима леве коморе

Ниво адипонектина је у негативној и значајној корелацији ($p < 0.05$) са ЕНО-знацима НЛК ($r = -0.255$), ЕНО-знацима кинетике ($r = -0.204$) и ЕКГ-знацима ИМ и НЛК ($r = -0.200$). Повезаност нивоа адипонектина са ехокардиографски регистрованим поремећајима кинезије и локацијом поремећаја кинетике показује значајан и благи пад нивоа адипонектина код акинезије и редоследом локације од инфериорне до постериорне (инфериорни, инферо-постериорни, септум, латерални, антериорни и постериорни); односно, у односу на ниво адипонектина здравих испитаника нормалне кинетике зидова, најмањи пад вредности нивоа адипонектина је код акинезије инфериорног зида, а највећи код акинезије септума ($1738.60 \downarrow 1722.09 \downarrow 752.00 \text{ pg/mL}$).

Резултати показују значајан степен повезаности серумског нивоа адипонектина и ехокардиографских параметара хипертрофије, дилатације леве коморе и систолне функције леве коморе[□] (табела 32). Ниво адипонектина је у негативној и значајној корелацији са енд-систолним дијаметром леве коморе и дебљином задњег зида ($r = -0.214$, $p < 0.05$) и веома значајној позитивној корелацији са ејекционом фракцијом ($r = 0.259$, $p < 0.01$), као и у негативној корелацији и са осталим параметрима леве коморе: енддијастолним дијаметром ($r = -0.186$, $p < 0.10$), дебљином септума ($r = -0.190$, $p < 0.10$) и дијастолном дисфункцијом ($r = -0.073$, $p > 0.05$).

У складу са наведеним корелацијама, ниво адипонектина је значајно нижи код пацијената са сниженом ејекционом фракцијом и дијастолном функцијом, као параметрима прогресије коронарне болести ка срчаној инсуфицијенцији ($1301.32 \ll 1413.26 \ll 1738.60 \text{ pg/mL}$, $p < 0.05$), у односу на здраве испитанике контролне групе (табела 33).

У студији *Ghanbari*-а (204), која је укључила 1015 пацијената оба пола, просечне старости 68 година, са ангиографски потврђеним променама на крвним судовима, ниво адипонектина био је значајно виши код пацијената са ехокардиографски утврђеном срчаном инсуфицијенцијом и по критеријуму НИНА I, НИНА II и НИНА III ($10.30 \ll 12.94 \ll 17.40 \text{ mg/L}$, $p < 0.001$), а у односу на пацијенте са нормалном толеранцијом глукозе, био је значајно нижи у групи пацијената са поремећајем толеранције глукозе, једносудовном или вишесудовном КБ ($18.16 \gg 16.01 \gg 12.18 \gg 10.68 \text{ mg/L}$, $p < 0.001$). Додатно је регистрован значајно нижи ниво адипонектина код пацијената са ејекционом фракцијом $EF < 50\%$ ($11.78 \ll 14.96 \text{ } \mu\text{g/mL}$, $p = 0.006$) у односу на пацијенте са ејекционом фракцијом $EF > 50\%$.

[□] Поремећај систолне функције ехокардиографски се дефинише као ејекциона фракција леве коморе $EF \leq 50\%$;

НЛК се дефинише као дебљина интервентрикуларног септума миокарда и дебљина задњег зида леве коморе $> 11 \text{ mm}$ и индекс масе леве коморе већи од 131 g/m^2 код мушкараца и већи од 100 g/m^2 код жена.

Framingham Offspring Study (281) на узорку од 2615 испитаника са НЛК је потврдила инверзну корелацију нивоа адипонектина и масе леве коморе, најзначајнијег ехокардиографског параметра ремоделовања леве коморе. Ограничења ове студије су укључивање испитаника са потенцијално различитим узроцима настанка НЛК, без узрочно-последичне повезаности ових параметара, праћена је углавном на територији Европе и није обухватила различите етничке групе.

Пацијенти са повишеним крвним притиском, нарочито систолним, и знацима НЛК имају значајно нижи ниво адипонектина ($1210.70 \ll 1738.60 \text{ pg/mL}$, $p < 0.01$) у односу на здраве испитанике (табела 35), тако да хипоадипонектинемија, хипертензија и НЛК потврђују да су последица неконтролисаног крвног притиска.

Претходно изнети резултати су у складу са резултатима досадашњих испитивања, која су утврдила да адипонектин остварује аутокрину улогу у кардиомиоцитима посредством инхибиције хипертрофичних сигналних путева, чиме хипоадипонектинемија може бити патофизиолошка веза у настанку хипертензије, НЛК, КБ и последичне срчане инсуфицијенције. Међутим, потребно још клиничких студија које ће поставити узрочно-последичне основе за боље разумевање значаја адипонектина у процесу ремоделовања миокарда и настанка срчане инсуфицијенције.

5.12 Повезаност нивоа адипонектина са тежином коронарне болести и начином реваскуларизације

Резултати истраживања показују да је ниво адипонектина у негативној и значајној корелацији ($p < 0.05$) са прогресијом КБ; са бројем сужених коронарних артерија ($r = -0.330$) и бројем места сужења ($r = -0.284$), као независним предикторима прогресије КБ (табела 29). У складу са негативном корелацијом нивоа адипонектина са прогресијом КБ утврђен је значајно нижи ниво адипонектина код коронарних пацијената са већим бројем сужених коронарних артерија 1-3 ($1494.81 \gg 1351.47 \gg 1031.96 \text{ pg/mL}$) и бројем места сужења 1-4 и више ($1481.97 \gg 1446.65 \gg 1268.65 \gg 1105.80 \text{ pg/mL}$, респективно).

Код пацијената са коронарном болешћу без/са МС ниво адипонектина значајно опада са прогресијом болести и бројем сужења коронарних артерија, различито од начина реваскуларизације, тако да је у односу на здраве испитанике ниво адипонектина значајно нижи код пацијената са РСИ и једносудовном КБ са трендом опадања до најнижег нивоа код пацијената са бајпасом и тросудовном КБ ($1738.60 \downarrow 1534.77 \downarrow 1031.96 \text{ pg/mL}$).

Постоји мањи број студија које су испитивале повезаност нивоа адипонектина са степеном коронарне атеросклерозе, као истраживање на узорку од 247 пацијената, старости од 31 до 83 године, које је утврдило значајно нижи ниво адипонектина код пацијената са КБ у односу на здраве испитанике ($4.8 \ll 7.5 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$), негативну корелацију нивоа адипонектина са степеном атеросклерозе и бројем захваћених крвних судова ($r = -0.230$, $p < 0.001$) и потврдило да је хипоадипонектинемија клинички важан медијатор атеросклерозе и независни предиктор прогресије коронарне болести (282). Значајне негативне корелације нивоа адипонектина са прогресијом КБ и бројем сужених коронарних артерија сличног студијског узорка потврђују и студије *Shams*-а и *Hara*-а (209,264).

Selcuk и сарадници (283) утврдили су значајно нижи ниво адипонектина ($4.77 \ll 10.8 \mu\text{g/mL}$, $p = 0.001$) код коронарних пацијената са суженим коронарним артеријама и смањеним протоком у односу на здраве и значајну негативну корелацију са коронарним протоком након инфаркта миокарда ($r = -0.441$, $p = 0.008$). Клиничка студија *Kim*-а (200) показала да је адипонектин независни прогностички параметар за тежину коронарне болести потврђене коронарографским налазом и утврдила значајно нижи ниво адипонектина код 363 коронарна пацијента у односу на пацијенте без коронарне болести ($5.8 \ll 7.5 \mu\text{g/ml}$, $p = 0.002$).

Недавна слична студија пресека *Shams*-а (209), у делу који испитује повезаност нивоа адипонектина са параметрима ангиографски потврђеном КБ, која је укључила 213 испитаника нормалне телесне тежине, просечне старости 58 година, утврдила је негативну корелацију нивоа серумског адипонектина са тежином коронарне болести ($p = 0.04$), као и са бројем сужених коронарних артерија ($r = -0.183$, $p = 0.01$), независно од осталих фактора ризика.

Пацијенти са КБ имали су значајно нижи ниво адипонектина ($10.8 \ll 13.3 \text{ ng/mL}$, $p < 0.05$) у односу на пацијенте без КБ. Поред тога, студија потврђује да је ниво адипонектина значајан индикатор степена и тежине КБ.

Студија *EyilettenZ*-а и сарадника је обухватила пацијенте са хроничном КБ, просечне старости 58 година, нормалног ВМИ и указала на значајност промена нивоа адипонектина, као параметра праћења процеса атеросклерозе пре и после хируршке ревакуларизације миокарда бајпасом и предиктора коронарне ендотелне дисфункције. Резултати показују значајно нижи ниво адипонектина код пацијената са КБ ($7.02 \ll 25.46 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$) у односу на здраве испитанике и значајно повишен ниво адипонектина месец дана после операције ($8.67 \gg 7.02 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$), али и даље знатно нижи од контролне групе испитаника (260). Питање је да ли су овакви резултати искључиво последица побољшања клиничког стања болести и ревакуларизације миокарда, или је имала утицај, и колики, сама оперативна траума. Студије *Shibata* (284) показује да ниво адипонектина значајно расте после инфаркта миокарда и успешне реперфузионе терапије.

Имајући у виду претходно изнето може се уочити значајна улога антиатерогеног и антиинфламаторног молекула адипонектина, који испољава различите протективне ефекте у развоју атеросклерозе, као и да његов повишен ниво у серуму вероватно доприноси превенцији васкуларног оштећења. Од посебног значаја је плеотропни и антифиброзни ефекат адипонектина којим учествује у стварању нових крвних судова, који би требало да додатно васкуларизују вијабилни миокард и одрже нормалан проток кроз крвне судове, нарочито после успешне хируршке или перкутане реваскуларизације миокарда.

Антиатерогеним деловањем адипонектин додатно смањује миокардну исхемију модулацијом проинфламаторних реакција, срчаног енергетског метаболизма, инхибицијом хипертрофичних промена и антиромботичним ефектом, што је још у фази експерименталних истраживања (169).

У односу на остале кардиометаболичке маркере, адипонектин може бити осетљивији маркер у предвиђању ин-стент рестеноза (285,286).

У проспективној студији која је обухватила 18 225 мушакараца без симптома и знакова кардиоваскуларне болести, кроз шестогодишње праћење 225 испитаника је оболело/развило МС или доживело неки КВС догађај. Заључак студије је да су повишене вредности адипонектина у директној корелацији са нижим ризиком од инфаркта миокарда, односно да адипонектин има предиктивни значај и да повишене вредности адипонектина редукују ризик до 30% од нежељеног КВС догађаја (262).

Студија *Hideto*-а (287) је утврдила код коронарних пацијената са ангиографски потврђеном ин стент-рестенозом континуирано пад нивоа серумског адипонектина од 6.7 до 4.7 $\mu\text{g/ml}$ пре и периодично после 24 и 48 сати, 14 дана и 6 месеци од уградње стента.

До сличних резултата је дошла и студија *Kitta*-а која је утврдила смањење нивоа адипонектина после 3 дана, односно 6 месеци од PCI са уградњом стента, да ниво адипонектина обрнуто корелише са степеном сужења лумена коронарних артерија ($r = -0.400$, $p < 0.01$) и да промене нивоа адипонектина у плазми после уградње стента може бити предиктор коронарне рестенозе код пацијената са КБ (266).

Студија *Iacobellis*-а (288) је потврдила значајно нижи ниво адипонектина код пацијената са КБ ($6.1 \ll 10.6 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$) у односу на здраве испитанике и брзи пораст ниво адипонектина 24 часа и 7 дана после операције бајпасом ($6.1 \uparrow 9.6 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$), скоро до нивоа адипонектина здравих испитаника. Сличне резултате су показале и друге студије (289,290).

Ипак, потребно је још сличних и далеко обимнијих студија са различитим временским мерењима нивоа адипонектина, да би се могли извести валидни закључци.

Иако нивои серумског адипонектина могу бити значајан маркер тежине коронарне болести и користан у прогнози будућих кардиоваскуларних догађаја код болесника са коронарном болешћу, промене нивоа адипонектина у серуму пре и након имплантације стентова код болесника са стабилном ангином пекторис нису у потпуности разјашњене. Једна од ретких студија која је анализирала пацијенте са стабилном ангином пекторис након успешне перкутане уградње различитих стентова више се фокусирала на однос нивоа адипонектина и проценат рестенозе. Као што би очекивали, ниво адипонектина је негативно корелисао, вероватно због поновне неуспешне активације сигналах путева за адипонектин и превазилажења протективних молекуларних мера на нивоу крвног суда. Потребно је више комплекснијих студија да би се ова дилема адекватно сагледала (291).

Адипонектин представља хомеостазни хормон који испољава метаболичке ефекте уравнотежавајући многобројна позитивна и негативна дејства хормона (лептин, инсулин, ангиотензин), цитокина (TNF- α , IL-6), хемокина (MCP), адхезивних молекула (VCAM, ICAM), NO, ензима, транскрипционих фактора (PPAR- γ , FOKS, J-киназа) и других сигналних молекула. Имајући у виду набројане чињенице може се поставити хипотеза да мерењем адипонектина пре уградње стента можемо боље проценити хитност индиковане селективне инвазивне кардиолошке дијагностике, као и успех реваскуларизације.

Из предходних анализа може се закључити да је ниво адипонектина виши код коронарних пацијената са стабилном у односу на пацијенте са нестабилном ангином пекторис, а у односу на начин лечења код пацијената са прележаним инфарктом миокарда након реваскуларизације PCI са уградњом стента и бајпасом у односу на медикаментозно лечење.

5.13 Општи закључак о повезаности нивоа серумског адипонектина са параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести и кардио-метаболичким факторима ризика

У целини, као независни предиктори ниво адипонектина, најзначајнији негативан утицај од параметара метаболичког синдрома имају: обим струка, крвни притисак (систоли), триглицериди и укупни HOL, гликемија наше и инсулин, а од параметара коронарне болести имају: крвни притисак, EKG и ЕНО-знаци, број грана и места сужења коронарних артерија, мање значајни начин реваскуларизације, дијастолна дисфункција и прогресија болести, док значајан позитиван утицај на ниво адипонектина има ејекциона фракција и мање значајан HDL-холестерол.

У предикторском скупу метаболичких и кардиоваскуларних фактора ризика на ниво адипонектина најзначајније утичу: гојазност ($\beta = - 0.495$, $p < 0.01$), хипертензија ($\beta = - 0.435$, $p < 0.01$), дислипидемија ($\beta = - 0.273$, $p < 0.05$), као и хипергликемија и неправилна исхрана богата мастима, значајне за ниво $p \leq 0.10$). Поред наведених, значајне корелације ($p < 0.05$) са нивоом адипонектина имају и породична анамнеза ($r = - 0.240$), прогресија КБ (бајпас) ($r = - 0.197$) и недовољна физичка активност ($r = - 0.168$), док су и остали фактори ризика, као пушење, конзумирање алкохола и менопауза код жена, показали знатан парцијални утицај на ниво адипонектина (табела 40).

Хипоадипонектинемија може бити рани показатељ деловања удружених кардиоваскуларних фактора ризика, који воде равоју атеросклерозе.

У складу са налазима добијених у овој студији су и резултати истраживања *Dunajska*-а и сардника који су пратили однос нивоа адипонектина и КВС фактора ризика у особа са стабилном хроничном коронарном болешћу и показали да је ниво адипонектина у негативној корелацији са ВМИ, обимом струка, укупном количином масног ткива, одређене *DEXA* методом, укупним холестеролом и триглицеридима, серумском концентрацијом глукозе и инсулина, а у позитивној корелацији са квантитативним параметрима инсулинске сензитивности и HDL-холестеролом ($p < 0.05$). Слични нивои адипонектина су приказани код пацијената са стабилном коронарном болешћу и испитаника контролне групе (292).

Механизам, којим адипонектин смањује секрецију TNF- α , утиче на експресију многих адхезивних молекула и моноцита ендотелне ћелије и инхибира факторима раста-индуковану пролиферацију глаткомишићних ћелија, је значајан углавном у раној фази атеросклерозе.

Могуће је да у касној фази атеросклерозе адипонектин нема директан утицај на развој атеросклеротског плака, или се недовољно лучи локално, или су истрошени његови компензаторни механизми деловања. Студија *Rothenbacher*-а (293), која је пратила повезаност адипонектина и кардиоваскуларних фактора ризика, показала је јаку корелацију нивоа адипонектина са липопротеинима и аполипопротеинима, посебно са HDL-холестеролом и слабију са маркерима инфламације (CRP, IL-6), маркерима коагулације и фибринолизе ($p < 0.001$) и потврдила да је хипоадипонектинемија значајан фактор ризика за КВБ.

Без обзира на узроке прехипертензивног и предидијабетичног стања, дисфункцију инфламаторних и других имунолошких регулаторних механизма на целуларном и субцелуларном нивоу, промене нивоа адипонектина могу валидно одразити тежину и стадијум еволуције патогенетског процеса. Резултати истраживања указују да су хипоадипонектинемија сама по себи, као и са појединим или удруженим компонентама метаболичког синдрома, фактор довољан да повећа кардиоваскуларни ризик и може бити независан предиктор прегојазности, прехипертезије и предидијабетеса, као и ангиографски потврђене коронарне болести.

5.14 Предиктивни значај нивоа адипонектина као биомаркера метаболичког синдрома и коронарне болести

Један од задатака ове студије је да се утврди да ли се ниво адипонектина у серуму може користити у процени метаболичког синдрома и коронарне болести и колико би било оправдано рутинско коришћење овог потенцијално репрезентативног биохемијског маркера у клиничкој пракси.

Новије вазоактивне супстанце, инфламаторни цитокини и адипокини су последње две деценије привукли велику пажњу, као потенцијални биомаркери метаболичког синдрома и коронарне болести (294). Најзначајни међу њима је адипонектин, који има незаменљиву улогу у одржавању енергетске хомеостазе и термогенезе, липидног и глукозног метаболизма, целуларних и имуних функција неуроендокриног, а посебно кардиоваскуларног система (295). Недавно завршена обимна проспективна студија "ARIRANG" (296), после 2.6 година праћења 2044 испитаника оба пола, која је анализирао значај адипонектина у инциденци и прогнози МС одраслих, утврдила је да концентрација адипонектина представља значајан и независан прогностички фактор за појаву МС и може имати улогу клиничког маркера у предвиђању развоја метаболичког синдрома, док поменуто студија пресека *Kim*-а (270) указују на значајну улогу адипонектина као добром и независном предиктору коронарне болести.

Разумевање међусобне повезаности метаболичког синдрома, инфламације и кардиоваскуларних болести на молекуларном нивоу је од есенцијалне важности ради проналажења потенцијалног биомаркера ових поремећаја. Током последње деценије кроз многе клиничке студије, као и у овој, забележено је да се ниво адипонектина парадоксално снижава у стањима МС, удружених болести МС и КБ, као и акутним фазама КБ, као реакција на абнормални инфламаторни одговор. С обзиром на инхибиторно деловање адипонектина на продукцију TNF- α и осталих проинфламаторних цитокина, експресију адхезивних молекула и факторима раста-индуковану пролиферацију глаткомишићних ћелија, значајан је углавном у раној фази атеросклерозе и акутним егзарцезацијама. Заштитни ефекти адипонектина често су повезани са доказаном редукцијом инфламације и ендотелне дисфункције, који су у основи настанка МС и КБ, што наводи на закључак да су хипоадипонектинемичка, хемодинамске васкуларне абнормалности, као и компликације атеросклерозе узрочно-последично повезани.

Развој различитих класа биомаркера побољшава разумевање патогенезе, дијагнозе и прогнозе МС и КБ. Неколико биомаркера су постали клинички корисни, осликавајући различите механизме, као што су биомеханичко растезање, инфламација, миокардно ћелијско оштећење, који су укључени у патофизиолошки ток ових болести. Ови маркери заједнички и индивидуално обезбеђују важне информације за дијагнозу и прогнозу болести.

Поред стандардних биомаркера, адипонектин пружа корисне прогностичке вредности и информације код пацијената са МС и КБ, пошто рефлектује разичите механизме који су укључени у патофизиологију и природни ток ових ентитета.

Предност адипонектина над осталим биомаркерима су специфичне особине да се налази у повећаној концентрацији у циркулацији у односу на друге адипокине[□], стабилан и не подлеже великим дневно-ноћним осцилацијама, лако мерљив из крви, уз стабилност молекула при мерењу; метода мерења је неинвазивна, практична, рационална и олакшава мултимаркерски приступ стратификацији метаболичких и кардиоваскуларних ризика.

Све је више студија које истичу адипонектин као јединствени и специфични адипокин са мултипротективном улогом у спречавању метаболичких и кардиоваскуларних компликација, нарочито у њиховим (пре) стадијумима, као и ова студија, указују на клинички и предиктивни значај адипонектина и доказују да је ниво адипонектина моћан индикатор и релевантан предиктор појединих компоненти и метаболичког синдрома у целини (26,198,243,296), параметара инфламације и атеросклерозе (200,265,266), коронарне болести (209,268-270), кардиометаболичких фактора ризика (263,293) и будућих кардиоваскуларних догађаја (285,286,288-291), чак нежељених КВС догађаја и морталитета (297,298). Хипоадипонектинемичка је и у овој студији потврдила независтан и снажан предиктивни и прогностички потенцијал за наведене клиничке ентитете. Ниво адипонектина у серуму може бити користан у идентификацији и стратификацији пацијената са МС и/или КБ са умереним или високим ризиком за развој хипертензије, метаболичког и коронарног артеријског синдрома, нарочито у раном стадијуму, када се иницира покретање каскаде проинфламаторних исхемијских промена (прегојазност, прехипертензија, предијабетес, акутни коронарни синдром), што је од изузетног значаја за рано откривање болести и правовремено лечење.

Упркос све већем броју епидемиолошких студија и истраживања могућих фактора ризика у настанку метаболичког синдрома и коронарне болести, етиологија хипоадипонектинемичке у метаболичком синдрому и коронарне болести остаје и даље недовољно јасна.

Међутим, не постоји идеалан биохемијски маркер који би омогућио идентификовање етиолошког фактора, рано предвиђање тока болести и тачну дијагнозу, те би до испуњења свих потребних услова, остала примена дијагностичког маркера на основу референтних вредности, која је технички једноставна, лако доступна и финансијски исплатљива.

[□] Концентрација адипонектина у плазми је висока (0.5-30 µg/mL) и чини 0.01% укупне протеин плазме.

Већина клиничких студија, спроведене у различитим популацијама, примењује једну од методе мерења (ELISA или RIA) нивоа укупног адипонектина, као и ова студија, или једног облика адипонектина и приказују различите физиолошке концентрације нивоа адипонектина, пошто није стандардизована метода мерења, нити су до сада утврђене његове референтне вредности[□].

Са друге стране, не постоји довољан број клиничких студија које примењују адипонектин и друге биомаркере за квантитативну и квалитативну процену метаболичког синдрома и коронарне болести. Поред тога, неопходна су даља истраживања са различитим временским пресецима мерења и одређивање граничних вредности нивоа адипонектина, које би могле идентификовати и диференцирати стабилну од нестабилне ангине пекторис, и комплексно разјаснити промене концентрације адипонектина у серуму пре и након реваскуларизационих процедура.

Будуће студије би требало да испитају комплетне односе укупног, LMV и NMV облика адипонектина са циљним параметрима, што ће обезбедити унакрсне корелације, боље тумачење односа и сигурније закључке.

Да би адипонектин био рутински биомаркер постоје неколико предуслова, које би требало испунити:

- Стандардизовати методу мерења нивоа адипонектина

Тренутно постоји значајна дискрепанца у измереним вредностима нивоа адипонектина из серума истих пацијената мерених различитим методама (ELISA, RIA), чак истог произвођача и са различитим китовима.

- Утврдити физиолошке нивое адипонектина

Резултати досадашњих студија су презентовани углавном релативним односима нивоа адипонектина са одређеним параметрима и различитим физиолошким нивоима адипонектина. Потребно је стандардизовати методу мерења и референтне вредности (по полу, старости, за популације/етничке групе), као и предиктивне вредности за параметре метаболичког синдрома и коронарне болести.

- Одредити предиктивне вредности различитих форми адипонектина за процену специфичних патолошких стања.

[□] Вредности нивоа адипонектина у досадашњим студијама су реда величине јединица од $\mu\text{g/mL}$ до ng/mL . Мерни распон ELISA методе ове студије је 62.5 - 4.000 pg/mL .

Добијени резултати студије, у делу прогностичких вредности нивоа адипонектина, могли би да послуже и као основа за будућа клиничка истраживања у циљу сигурног и прецизног одређивања референтних вредности нивоа адипонектина у серуму пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу.

На основу добијених резултата током истраживања и поређењем са литературним подацима, може се закључити да је мерење адипонектина од великог клиничког значаја, као предиктивног метаболичког параметра и показатеља различитих форми и степена коронарне болести, као и да би рутинско одређивање адипонектина у серуму у свакодневној клиничкој пракси допринело бољој процени и прогнози метаболичких и кардиоваскуларних ризика, ранијој дијагнози и лечењу, чиме би се смањили нежељени и лоши кардиоваскуларни исходи, перинатални морбидитет и морталитет, што би дало велики допринос превенцији кардиоваскуларних болести.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. У односу на здраве испитанике значајно нижи ниво адипонектина утврђен је код пацијената са коронарном болешћу, затим код пацијената са метаболичким синдромом и најнижи ниво адипонектина код пацијената и са коронарном болешћу и метаболичким синдромом.

2. Нивои адипонектина код мушкараца су значајно нижи него код жена.

3. Смањење нивоа адипонектина са годинама старости код жена је континуирано и споро, док су код мушкараца карактеристичне нагле периодичне промене и нагли пад нивоа адипонектина у периоду од 58. до 67. године живота.

4. Ниво адипонектина се значајно смањује са повећањем степена ухрањености/гојазности.

5. Ниво адипонектина се смањује са бројем компоненти и дужином трајања МС и са прогресијом КБ, али је утицај МС на смањење нивоа адипонектина већи него утицај КБ.

6. Метаболички синдром и хипоадипонектинемичја могу бити независни предиктори КБ.

7. Ниво адипонектина је у значајној негативној корелацији са свим параметрима МС (дефинисаних према *IDF*-консензусу) и у слабо позитивној корелацији са HDL-холестеролом, а обим струка, триглицериди, гликемија наше и крвни притисак (сistolни) могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

8. Ниво адипонектина је у негативној корелацији са крвним притиском и врло значајној корелацији са систолним крвним притиском.

9. Ниво адипонектина је у значајној негативној корелацији са свим параметрима гојазности, а обим струка, индекс телесне масе и однос обима струка и обима кукова могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

10. Ниво адипонектина је у значајној негативној корелацији са липидним параметрима, осим у позитивној корелацији са HDL-холестеролом, а укупни HOL, триглицериди, индекс „Non“ HDL/HDL и HDL-холестерол могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

11. Ниво адипонектина је у значајној негативној корелацији са свим параметрима инсулинске резистенције, а гликемија наше, инсулин и индекс НОМА-IR могу бити независни предиктори нивоа адипонектина.

12. У условима хипергликемије и поремећаја на интрацелуларном сигналном путу за инсулин долази до наглог пада нивоа адипонектина и хипоадипонектинемичје.

13. Ниво адипонектина је у слабо негативној корелацији са С-реактивним протеином, параметром појаве протеина акутне фазе.

14. Ниво адипонектина је у негативној корелацији са бројем сужених артерија, бројем места сужења, ЕНО-знацима НЛК, ЕНО-знацима кинетике и ЕКГ-знацима.

15. Повезаност нивоа адипонектина са ехокардиографски регистрованим поремећајима кинезије и локацијом поремећаја кинетике показује значајан пад нивоа адипонектина код акинезије, најмањи код акинезије инфериорног зида, а највећи код акинезије септума.

16. Ниво адипонектина је у значајној позитивној корелацији са ејекционом фракцијом, значајној негативној корелацији са ендсистоличким дијаметром леве коморе и дебљином задњег зида и у негативним корелацијама са осталим параметрима леве коморе.

17. Ниво адипонектина је значајно нижи код пацијената са сниженом ејекционом фракцијом и дијастолном дисфункцијом, као параметрима прогресије коронарне болести ка срчаној инсуфицијенцији.

18. Пацијенти са повишеним крвним притиском и НЛК имају значајно нижи ниво адипонектина у односу на здраве испитанике, тако да хипоадипонектинемична, хипертензија и НЛК потврђују да су показатељи неконтролисаног крвног притиска.

19. Ниво адипонектина се значајно смањује са прогресијом коронарне болести и у великој мери зависи од начина реваскуларизације атеросклеротски измењених крвних судова (PCI и bypass), тако да је значајно најнижи ниво адипонектина код пацијената са бајпасом и три гране сужења коронарних артерија.

20. Ниво адипонектина је у значајној и директној повезаности са метаболичким и кардиоваскуларним факторима ризика.

Општи закључак:

У целини, као независни предиктори ниво адипонектина, најзначајнији негативан утицај од параметара метаболичког синдрома имају: обим струка, крвни притисак (систолички), триглицериди и укупни НОЛ, гликемија наште и инсулин, а од параметара коронарне болести имају: крвни притисак, ЕКГ и ЕНО-знаци, број грана и места сужења коронарних артерија, мање значајни начин реваскуларизације, дијастолна дисфункција и прогресија болести, док значајан позитиван утицај на ниво адипонектина има ејекциона фракција и мање значајан HDL-холестерол.

Ниво адипонектина може бити добар предикторски параметар појединих компоненти метаболичког синдрома и параметара коронарне болести, као и оба ентитета у целини, рани репрезентативни, предикторски и дијагностички маркер васкуларне инфламације и миокардне исхемије, а хипоадипонектинемична независан метаболички и кардиоваскуларни фактор ризика.

7. ПРИЛОЗИ

Прилог 1.

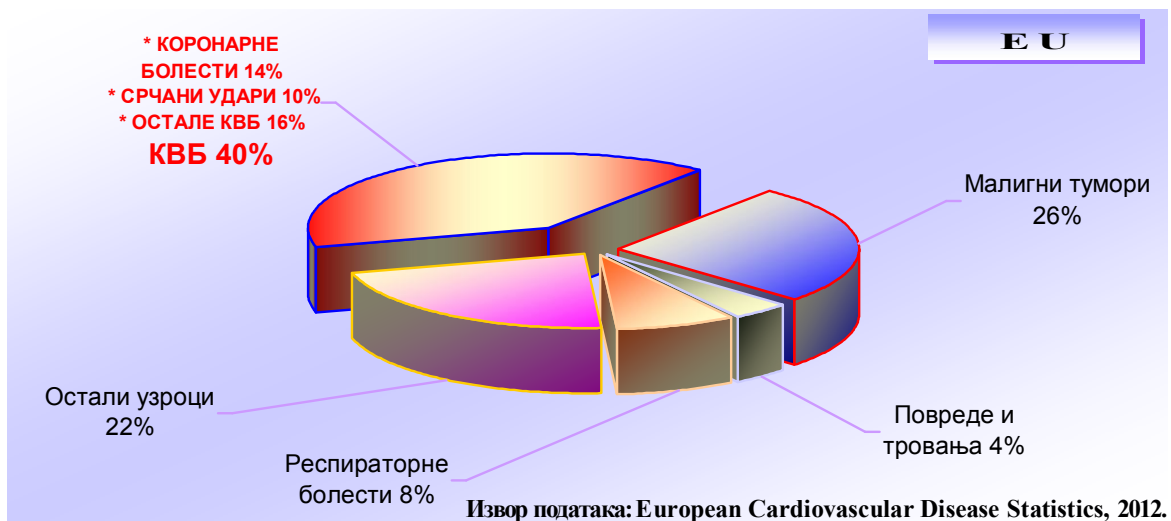
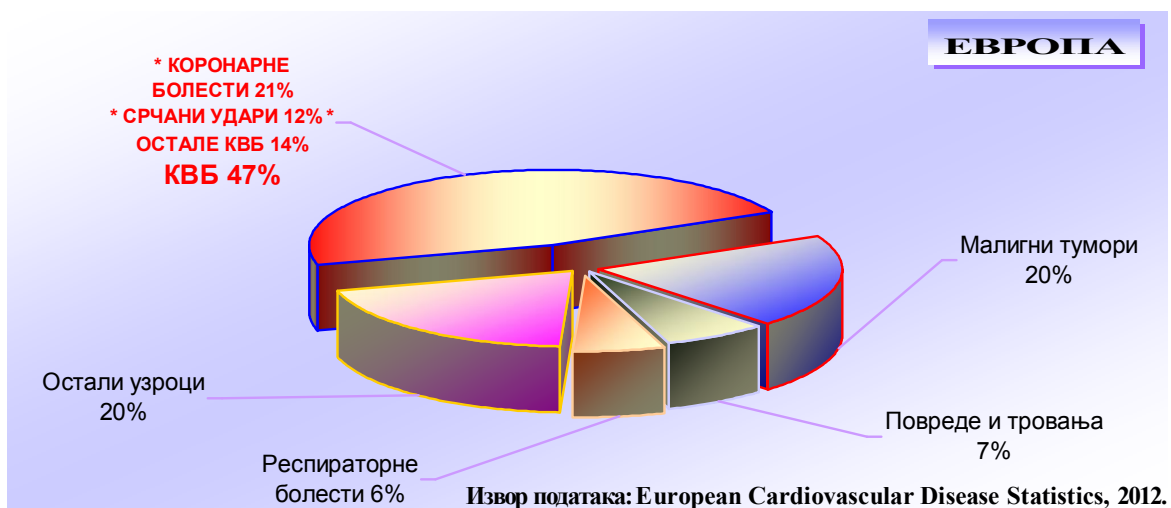
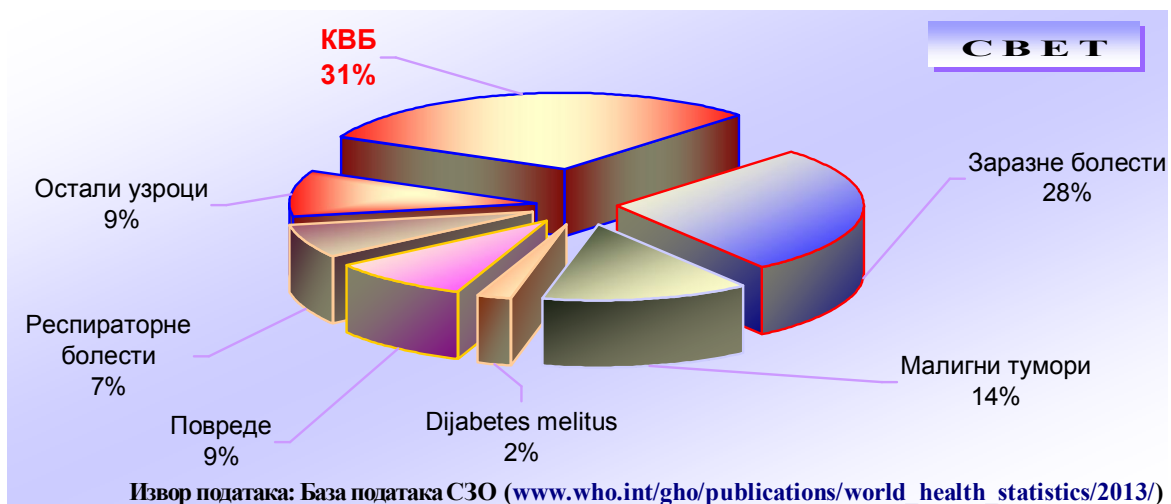


График 10. Водећи узроци умирања у свету, Европи и EU у 2011. години

Прилог 2.

ПРИСТАНАК/САГЛАСНОСТ ПАЦИЈЕНТА

Потписивањем овог документа и изјаве пристанка слажем се да моји подаци, прикупљени током студије, могу бити употребљени у научне сврхе, које су и циљ ове студије, а о чему сам добио/ла информацију од свог лекара.

Потврђујем да сам у целини прочитао/ла и разумео/ла ову сагласност.

Сагласан(на) сам са горе наведеним захтевима студије.

Познато ми је да у било ком тренутку, из било ког разлога, могу обуставити учешће у овој студији без икаквих последица.

Потписујем ову изјаву о пристанку у две (2) копије од којих ће једна остати мени, а друга остаје у лекарској документацији.

Име и презиме пацијента:

.....

Потпис пацијента: Датум потписа:

Место дате сагласности Обољење.....

Објаснила сам сврху и циљ ове студије болеснику под горе наведеним именом.

Име и презиме лекара који води разговор:

.....

Потпис лекара који води разговор: Датум потписа:

**Клиничко-лабораторијска студија пресека у циљу евидентирања
вођења пацијената са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу
у свакодневној клиничкој пракси**

ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТЕ

Поштовани,

Замољени сте да учествујете у клиничко-лабораторијској студији пресека, која укључује пацијенте са метаболичким синдромом и/или коронарном болешћу ради одређивања хормона масног ткива адипонектина.

Наиме, преваленца гојазности и метаболичког синдрома забрињавајуће расте у земљама у развоју и доводи до повећања морталитета од типа 2 дијабетеса и кардиоваскуларних болести у периоду од 1990 до 2020. године од 120 % за жене и 137 % за мушкарце, знатно веће него у развијеним земљама, односно, од 9 милиона 1990. године до 19 милиона 2020. године, чиме све више добија пандемијски карактер.

Епидемиолошки подаци за Србију указују на преваленцу МС од 13,6 % за територију Новог Сада до 44,3 % за територију Ниша.

Дијагнозу метаболичког синдрома постављамо пацијенту који има бар 3 од следећих 5 обележја:

- ⇒ абдоминални тип гојазности са вредностима обима струка преко 94 cm за мушкарце и преко 80 cm код жена,
- ⇒ крвни притисак са вредностима већим или једнаким 130/85 mmHg,
- ⇒ вредности триглицерида у крви веће или једнаке 1,7 mmol/l,
- ⇒ вредности шећера у крви наште веће или једнаке 5,6 mmol/l и
- ⇒ вредности HDL-холестерола у крви мање од 1,03 mmol/l за мушкарце и 1,29 mmol/l за жене.

Коронарна болест настаје услед смањеног снабдевања срчаног мишића кисеоником као последица промена на коронарним артеријама. Најчешћи узрок коронарне болести је атеросклероза коронарних артерија.

Адипонектин, хормон масног ткива, остварује васкулопротективну, антиинфламаторну, антиатхезивну и антидијабетичну улогу. Одређивање адипонектина у узорку крви (серуму) ELISA тестом је од значаја у утврђивању новог дијагностичког маркера метаболичког синдрома и коронарне болести и предиктора будућих кардиоваскуларних догађаја.

У ту сврху, Ваш лекар ће прикупљати податке о болести и бележити их у документацију студије. Бићете замољени од стране Вашег лекара да дате крв на анализу ради одређивања лабораторијских параметара (адипонектин, гликемија, орални глукоза толеранс тест (OGTT), липидни параметари и С-реактивни протеин). Радиће се електрокардиографски снимак и ехокардиографски преглед срца уз мерење крвног притиска и пулса и остеодезитометријски одређивати укупна количина масног ткива.

Током студије, приступ и увид у Вашу оригиналну медицинску документацију може имати: Вас лекар, особа која надгледа спровођење студије, медицинско особље које учествује у дијагностичким мерењима и Етички одбор установе.

Учествовање у студији је добровољно, сви подаци о Вама су потпуно анонимни, односно ниједан документ студије (листе праћења, упитници) неће открити Ваш идентитет.

Ваши подаци су доступни само Вашем лекару. Свако приказивање и изношење података је кодирано са идентификацијским бројем болесника.

Етички одбор установе одобрио је ово истраживање. Етички одбор води рачуна о Вашем здрављу и правима.

Прочитајте ову информацију пажљиво.

Одговоре на додатна питања и/или нејасноће даће Вам лекар. О одлуци да ли учествујете у студији можете се саветовати са члановима породице, пријатељима и са својим адвокатом.

Прилог 3.

ПРОТОКОЛ КАБИНЕТА ЗА ЛИПИДЕ

ИНСТИТУТ ЗА ЛЕЧЕЊЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЈУ
"НИШКА БАЊА"

ЈМБГ _____

_____ (име и презиме) _____ (год.рођења) _____ (занимање) _____ (адреса)
 Пол: 1. М 2. Ж _____ телефон _____
 _____ (старост) _____ датум _____
 ДГ _____

А н а м н е з а**Подаци за период првих тегоба или великих догађаја коронарне болести:**

1. Да ли имате болове у грудима _____, од када имате болове? _____ година
2. Колико се пута бол јавља?: 1. дневно 2. недељно 3. месечно 4. годишње
3. Локализација бола _____
 - Карактер бола (описите) _____
 - Ширење бола _____
4. Пролази бол на нитроглицерин: 1. да 2. не
5. Да ли имате "еквиваленте" ангине пекторис? 1. гушење 2. замор 3. хладно презнојавање
6. Тегобе од стране других система? _____
7. Раније болести, лечење и операције од значаја: _____

8. Фактори ризика за кардиоваскуларне болести:

- повишен крвни притисак _____ година (max _____ / _____ mmHg)
- гојазност _____ година
- хиперлипидемија _____ година (холестерол - max _____ mmol/l, триглицериди - max _____ mmol/l)
- повишен шећер _____ година (max _____ mmol/l), кога регулише: 1. оралним лековима 2. инсулином
- начин исхране: 1. намирнице богате мастима 2. намирнице богате угљеним хидратима
- * придржава се саветодавних промена у начину исхране: 1. ДА 2. НЕ
- пушење цигарета: 1. ДА 2. НЕ
- алкохол: 1. ДА 2. НЕ
- физичка активност: 1. слаба 2. умерена 3. тежа
- психички стрес: 1. ДА 2. НЕ
- менструални циклус: 1. ДА 2. НЕ - дужина менопаузе _____ година.

9. Лекови:

1. Диуретици
2. Бета блокатори
3. АСЕ-инхибитори
4. Са-антагонисти
5. Спиринолактон
6. АТ1-антагонисти
7. Хипогликемици
8. Хиполипеници
9. Лекови за остеопорозу
10. Кортикостероиди
11. Орални контрацептиви
12. Антиагрегациони
13. Антиангинални
14. _____
15. _____

10. Породична анамнеза:

хипертензија _____ гојазност _____ дијабет _____
 болести кардиоваскуларног система _____ цереброваскуларна обољења _____

ФИЗИЧКИ ПРЕГЛЕД:ТМ (kg) _____ ТМ (cm) _____ **ВМІ** (kg/m²) _____**Обим струка** (cm) _____ **Обим кукова** (cm) _____ **Однос струк/кук** (WHR) _____**Крвни притисак** _____ (mmHg) **SF** _____ /min**Кардиолошки налази:**

ЕКГ: _____

Ехокардиографски преглед срца: _____

_____ EDD _____ ESD _____ IVS _____ ZZ _____ EF(%) _____ E/A _____

Коронарографија: LM _____ LAD _____ OM _____ OM₂ _____ DG _____ LCx _____ RCA _____ RCx _____ (%)

Инфаркт миокарда (локализација) _____ Датум _____

Ву-pass операција _____ Датум _____

Стент: KS _____ TIMI _____ Датум _____

Компликације: _____

Лабораторијски налази:Стандардни липидни статус (mmol/l): HOL _____ **HDL** _____ LDL _____ **Триглицериди** _____

Атерогени индекси: LDL/HDL _____ HOL/HDL _____ "non" HDL _____ "non" HDL/HDL _____

Допунски лабораторијски налази:

OGTT I _____ **OGTT II** _____ (mmol/l) **Инсулин** _____ (mIU/L) **CRP** _____ (IU/L)**АДИПОНЕКТИН у серуму (ELISA)** _____ (pg/mL).**Денситометрија:**

Укупна количина масног ткива (FAT) _____ (%).

TOTAL(g) _____ BMD-LS(g/cm²) _____ T-score(SD) _____ Z-score(SD) _____BMD-kuk(g/cm²) _____ T-score(SD) _____ Z-score(SD) _____

Терапија: _____

Физичка активност: _____

Дијета: _____

Лекови: _____

Лабораторијски број _____

Идентификациони број _____

- Група:**
1. МС + КБ
 2. МС - КБ
 3. -МС + КБ
 4. -МС - КБ

Прилог 4.

Табела 42. Коефицијенти Пирсонове (r) и Спирманове (ρ) корелације нивоа адипонектина са параметрима испитиване групе

ПАРАМЕТРИ	КОЕФИЦИЈЕНТ ПИРСОНОВЕ КОРЕЛАЦИЈЕ	НИВО ЗНАЧАЈНОСТИ		ПАРАМЕТРИ	КОЕФИЦИЈЕНТ ПИРСОНОВЕ КОРЕЛАЦИЈЕ	НИВО ЗНАЧАЈНОСТИ	
		Sig. (2-)	p			Sig. (2-)	p
Општи параметри				Параметри коронарне болести			
Група	0.299**	0.002	< 0.01	Крвни притисак	- 0.276**	0.005	< 0.01
Пол	0.208*	0.038	< 0.05	Систолни КП	- 0.303**	0.002	< 0.01
Старост (ρ)	- 0.015	0.882	> 0.05	Дијастолни КП	- 0.128	0.204	> 0.05
Старосне групе (ρ)	- 0.028	0.785	> 0.05	SF	- 0.204*	0.042	< 0.05
Групе ухрањености	- 0.248*	0.013	< 0.05	ЕКГ-знаци ИМ	- 0.169	0.092	< 0.10
Гојазност				ЕКГ-знаци ИМ/НЛК	- 0.200*	0.046	< 0.05
ВМI	- 0.138	0.172	> 0.05	ЕНО-знаци кин.	- 0.204*	0.042	< 0.05
Обим струка	- 0.309**	0.002	< 0.01	ЕНО-локација	- 0.142	0.159	> 0.05
Однос струк/кук	- 0.203*	0.043	< 0.05	ЕНО-знаци НЛК	- 0.255*	0.010	< 0.05
FAT(%)	- 0.004	0.968	> 0.05	Број грана сужења	- 0.330*	0.019	< 0.05
Телесна тежина	- 0.260**	0.009	< 0.01	Врој места сужења	- 0.284*	0.045	< 0.05
Дислипидемија и атерогени индекси				Начин ревакул.	- 0.213	0.137	> 0.05
HOL	- 0.224*	0.025	< 0.05	EDD	- 0.186	0.065	< 0.10
HDL	0.022	0.831	> 0.05	ESD	- 0.214*	0.033	< 0.05
LDL	- 0.145	0.149	> 0.05	IVS	- 0.190	0.058	< 0.10
Триглицериди	- 0.295**	0.003	< 0.01	ZZ	- 0.214*	0.032	< 0.05
LDL/HDL	- 0.125	0.216	> 0.05	EF(%)	0.259**	0.009	< 0.01
HOL/HDL	- 0.155	0.123	> 0.05	Е/А	0.073	0.468	> 0.05
"Non" HDL	- 0.212*	0.034	< 0.05	Фактори ризика - Лична анамнеза			
"Non" HDL/HDL	- 0.155	0.123	> 0.05	ИБС/АП/ Инфаркт	- 0.139	0.167	> 0.05
Гликорегулација и индекси				РСI	- 0.006	0.956	> 0.05
OGTT I	- 0.292*	0.003	< 0.01	Вурасс	- 0.197*	0.050	< 0.05
OGTT II	- 0.069	0.496	> 0.05	Хипертензија	- 0.368***	0.000	< 0.001
Инсулин	- 0.238*	0.017	< 0.05	Гојазност	- 0.166	0.098	< 0.10
НОМА-IR	- 0.259**	0.009	< 0.01	Хиперлипидемија	- 0.329**	0.001	< 0.01
НОМА-beta	- 0.062	0.540	> 0.05	Глукоза	- 0.217*	0.030	< 0.05
CRP (ρ)	- 0.029	0.771	> 0.05	Исхрана	- 0.283**	0.004	< 0.01
Трансформисани параметри				Пушење	- 0.116	0.249	> 0.05
HOL _{sqrt}	- 0.226**	0.001	< 0.01	Алкохол	- 0.085	0.398	> 0.05
HDL _{sqrt}	- 0.016	0.877	> 0.05	Физичка активност	0.168	0.096	< 0.10
TG log10	- 0.312**	0.002	< 0.01	Психички стрес	- 0.099	0.327	> 0.05
Инсулин _{ln}	- 0.288**	0.004	< 0.01	Менструал. циклус	0.098	0.498	> 0.05
НОМА-IR _{ln}	- 0.332**	0.001	< 0.01	Пород. анамнеза	- 0.240*	0.016	< 0.05

*** Корелација значајна за ниво 0.001 (2-) ** Корелација значајна за 0.01 (2-) * Корелација значајна за 0.05 (2-)

Прилог 5.

Табела 43. Средње вредности параметара испитиване групе по полу

ПАРАМЕТРИ			ПОЛУ		ИСПИТИВАНА ГРУПА
			МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	
АДИПОНЕКТИН [pg/mL]			1329.24 ±606.18	1549.27 ±421.48	1439.26 ±531.06
АДИПОНЕКТИН	Г р у п а	1. МС+КБ	1193.39	1402.15	1293.60
		2. МС	1049.24	1575.49	1322.89
		3. КБ	1422.33	1379.85	1401.94
		4. КОНТРОЛНА	1655.56	1815.25	1738.60
	Старосна група**	≤ 50 година	1259.56	1523.41	1395.48
		> 50 ≤ 60	1476.39	1645.83	1534.49
		> 60 година	1122.90	1515.04	1380.24
Степен ухрањености	Нормални	1534.28	1606.26	1570.27	
	Гојазни	1124.20	1492.29	1308.24	
Старост [година]			51.04 ±16.53	55.34 ±13.24	53.19 ±15.05
<i>Г о ј а з н о с т</i>					
Укупна колична масног ткива FАТ (%)			29.60 ±4.90	39.59 ±6.85	34.60 ±7.76
Индекс телесне масе ВМІ [kg/m ²]			27.81 ±3.95	26.71 ±5.84	27.26 ±4.99
Обим струка [cm]			96.32 ±10.98	86.32 ±14.86	91.32 ±13.93
Обим кукова [cm]			104.92 ±8.40	102.62 ±12.33	103.77 ±10.56
Однос обима струк/кук [коэффицијент]			0.917 ±0.055	0.835 ±0.056	0.876 ±0.069
Телесна тежина [kg]			86.44 ±12.74	70.88 ±15.23	78.66 ±16.01
ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и атерогени индекси					
НОL [mmol/L]			4.92 ±1.19	5.42 ±1.42	5.17 ±1.32
НОD [mmol/L]			1.01 ±0.18	1.19 ±0.29	1.10 ±0.25
НОD [mmol/L]			3.08 ±0.83	3.55 ±1.11	3.32 ±1.00
Триглицериди [mmol/L]			1.97 ±1.53	1.78 ±1.21	1.87 ±1.37
НОD/НОD [коэффицијент]			3.04 ±0.73	3.08 ±1.03	3.06 ±0.90
НОL/НОD [коэффицијент]			4.85 ±1.05	4.74 ±1.37	4.80 ±1.22
"Non" НОD [mmol/L]			3.87 ±1.05	4.24 ±1.36	4.05 ±1.22
"Non" НОD/НОD [коэффицијент]			3.85 ±1.05	3.74 ±1.37	3.80 ±1.22
<i>Г л и к о р е г у л а ц и ј а и индекси</i>					
ОGТТ I [mmol/L]			5.64 ±1.28	5.55 ±1.13	5.60 ±1.20
ОGТТ II [mmol/L]			6.25 ±2.67	5.60 ±2.25	5.92 ±2.48
Инсулин [mIU/L]			27.91 ±20.56	27.92 ±29.34	27.91 ±25.20
НОМА-IR [индекс]			7.51 ±7.43	7.32 ±8.83	7.42 ±8.12
НОМА-β [%]			247.54 ±237.73	304.14 ±269.89	275.84 ±254.62
Параметар инфламације CRP [IU/L]			0.48 ±3.39	1.44 ±5.76	0.96 ±4.73
<i>Параметри коронарне болести</i>					
Систолни крвни притисак [mmHg]			130 ±17	130 ±15	130 ±16
Дијастолни крвни притисак [mmHg]			82 ±7	82 ±7	82 ±7
Срчана фреквенција SF [/min]			66 ±11	69 ±11	68 ±11
<i>Димензије и функције леве коморе срца [mm,%, коэффицијент]</i>					
Енддијастолни дијаметар (ЕDД)			53.10 ±4.37	47.33 ±4.82	50.22 ±5.42
Ендсистолини дијаметар (ЕSD)			34.62 ±5.40	31.15 ±4.84	32.88 ±5.39
Дебљина септума (IVS)			11.34 ±1.14	10.89 ±1.69	11.11 ±1.46
Дебљина задњег зида (ZZ)			10.36 ±1.10	10.14 ±1.80	10.25 ±1.49
Ејекциона фракција (ЕF)			57.91 ±10.18	63.18 ±8.58	60.54 ±9.73
Дијастолна функција (Е/А)			0.82 ±0.19	0.87 ±0.18	0.84 ±0.18

Прилог 6.

Табела 44. Средње вредности параметара испитиване групе по старосној структури испитаника

ПАРАМЕТРИ			СТАРОСНА ГРУПА **			ИСПИТИВАНА ГРУПА
			≤ 50 година	> 50 ≤ 60	> 60 година	
АДИПОНЕКТИН [pg/mL]			1395.48 ±471.29	1534.49 ±533.28	1380.24 ±586.16	1439.26 ±531.06
АДИПО- НЕКТИН	Г р у п а	1. МС+КБ	330.57	1495.46	1142.59	1293.60
		2. МС	1333.50	1350.22	1291.02	1322.89
		3. КБ	1229.90	1431.45	1478.60	1401.94
		4. КОНТРОЛНА	1549.38	1988.58	2597.04	1738.60
	П о л	Мушкарци	1259.56	1476.39	1122.90	1329.24
		Жене	1523.41	1645.83	1515.04	1549.27
	Степен ухраћености	Нормални	1466.04	1654.30	1665.01	1570.27
		Гојазни	1233.21	1444.62	1209.38	1308.24
Старост [година]			35.73 ±10.65	55.77 ±2.62	68.37 ±5.38	53.19 ±15.05
<i>Г о ј а з н о с т</i>						
Укупна колична масног ткива FAT(%)			31.27 ±7.17	34.42 ±6.78	38.22 ±7.98	34.60 ±7.76
Индекс телесне масе ВМІ [kg/m ²]			25.53 ±5.03	27.90 ±4.17	28.34 ±5.44	27.26 ±4.99
Обим струка [cm]			85.12 ±13.81	92.80 ±12.04	96.09 ±14.04	91.32 ±13.93
Обим кукова [cm]			100.27 ±10.50	103.49 ±9.28	107.69 ±10.91	103.77 ±10.56
Однос обима струк/кук [кофицијент]			0.845 ±0.069	0.892 ±0.067	0.890 ±0.063	0.876 ±0.069
Телесна тежина [kg]			77.85 ±18.83	81.26 ±13.14	76.66 ±15.83	78.66 ±16.01
<i>ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и атерогени индекси</i>						
НОL [mmol/L]			5.35 ±1.43	4.90 ±1.08	5.28 ±1.45	5.17 ±1.32
НОD [mmol/L]			1.12 ±0.26	1.07 ±0.27	1.10 ±0.23	1.10 ±0.25
НОD [mmol/L]			3.43 ±1.02	3.16 ±0.91	3.37 ±1.08	3.32 ±1.00
Триглицериди [mmol/L]			1.94 ±1.76	1.69 ±0.76	2.01 ±1.46	1.87 ±1.37
НОD/НОD [кофицијент]			3.08 ±1.00	3.01 ±0.73	3.10 ±0.97	3.06 ±0.89
НОL/НОD [кофицијент]			4.81 ±1.38	4.70 ±0.92	4.88 ±1.34	4.80 ±1.22
"Non" НОD [mmol/L]			4.17 ±1.32	3.83 ±0.97	4.17 ±1.37	4.05 ±1.22
"Non" НОD/НОD [кофицијент]			3.81 ±1.38	3.70 ±0.92	3.88 ±1.34	3.80 ±1.22
<i>Г л и к о р е г у л а ц и ј а и индекси</i>						
ОGТТ I [mmol/L]			5.37 ±1.19	5.66 ±1.31	5.77 ±1.09	5.60 ±1.20
ОGТТ II [mmol/L]			4.98 ±1.53	6.41 ±3.03	6.38 ±2.40	5.92 ±2.48
Инсулин [mIU/L]			25.59 ±22.59	25.76 ±13.75	32.66 ±35.50	27.91 ±25.20
НОМА-IR [индекс]			6.71 ±8.36	6.67 ±4.31	8.95 ±10.69	7.42 ±8.12
НОМА-β [%]			239.85 ±247.63	296.14 ±274.99	290.75 ±242.36	275.84 ±254.62
<i>Параметар инфламације</i> CRP [IU/L]			0.73 ±4.18	0.69 ±4.06	1.50 ±5.90	0.96 ±4.73
<i>Параметри коронарне болести</i>						
Систолни крвни притисак [mmHg]			124.55 ±14.81	131.43 ±13.75	134.84 ±17.11	130.25 ±15.67
Дијастолни крвни притисак [mmHg]			78.79 ±6.74	82.57 ±6.23	84.69 ±7.18	82.00 ±7.07
Срчана фреквенција SF [/min]			63.39 ±9.65	67.89 ±9.77	71.31 ±12.47	68 ±11
<i>Димензије и функције леве коморе срца [mm, %, кофицијент]</i>						
Енддијастолни дијаметар (ЕDD)			49.11 ±3.88	50.90 ±4.27	50.62 ±7.50	50.22 ±5.42
Ендсистолини дијаметар (ЕSD)			31.34 ±4.02	32.79 ±4.63	34.58 ±6.86	32.88 ±5.39
Дебљина септума (IVS)			10.61 ±1.29	11.05 ±1.19	11.69 ±1.75	11.11 ±1.46
Дебљина задњег зида (ZZ)			9.67 ±1.26	10.21 ±1.01	10.90 ±1.88	10.25 ±1.49
Ејекциона фракција (ЕF)			65.49 ±8.12	58.15 ±10.70	58.06 ±8.38	60.54 ±9.73
Дијастолна функција (Е/А)			0.96 ±0.16	0.82 ±0.17	0.75 ±0.17	0.84 ±0.18

Прилог 7.

Табела 45. Средње вредности параметара испитиване групе према степену ухрањености

ПАРАМЕТРИ			СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ		ИСПИТИВАНА ГРУПА
			НОРМАЛНИ	ГОЈАЗНИ	
АДИПОНЕКТИН [pg/mL]			1570.27±500.12	1308.24±533.52	1439.26 ±531.06
АДИПО- НЕКТИН	Г р у п а	1. МС+КБ	-	1293.60	1293.60
		2. МС	-	1322.89	1322.89
		3. КБ	1401.94	-	1401.94
		4. КОНТРОЛНА	1738.60	-	1738.60
	П о л	Мушкарци	1534.28	1124.20	1329.24
		Жене	1606.26	1492.29	1549.27
	Старосна група**	≤ 50 година	1466.04	1233.21	1395.48
		> 50 ≤ 60	1654.30	1444.62	1534.49
		> 60 година	1665.01	1209.38	1380.24
Старост [година]			48.44±17.02	57.94±11.05	53.19±15.05
<i>Г о ј а з н о с т</i>					
Укупна колична масног ткива FАТ (%)			30.80±6.19	38.39±7.35	34.60±7.76
Индекс телесне масе ВМІ [kg/m ²]			23.81±2.96	30.71±4.16	27.26±4.99
Обим струка [cm]			80.98±8.69	101.66±9.93	91.32±13.93
Обим кукова [cm]			96.60±6.20	110.94±9.06	103.77±10.56
Однос обима струк/кук [кофицијент]			0.837±0.058	0.914±0.057	0.876±0.069
Телесна тежина [kg]			69.68±13.33	87.64±13.25	78.66±16.01
ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и атерогени индекси					
НОL [mmol/L]			4.66±1.13	5.68±1.32	5.17±1.32
НDЛ [mmol/L]			1.14±0.24	1.05±0.26	1.10±0.25
LDL [mmol/L]			3.00±0.90	3.64±1.00	3.32±1.00
Триглицериди [mmol/L]			1.34±0.79	2.40±1.62	1.87±1.37
LDL/HDL [кофицијент]			2.66±0.72	3.47±0.87	3.06±0.90
НОL/HDL [кофицијент]			4.16±0.95	5.43±1.12	4.80±1.22
"Non" HDL [mmol/L]			3.52±1.04	4.58±1.17	4.05±1.22
"Non" HDL/HDL [кофицијент]			3.16±0.95	4.43±1.12	3.80±1.22
<i>Г л и к о р е г у л а ц и ј а и индекси</i>					
OGTT I [mmol/L]			5.06±0.76	6.13±1.33	5.60±1.20
OGTT II [mmol/L]			5.24±1.93	6.61±2.78	5.92±2.48
Инсулин [mIU/L]			17.77±10.27	38.06±31.11	27.91±25.20
НОМА-IR [индекс]			4.00±2.43	10.83±10.18	7.42±8.12
НОМА-β [%]			220.02±224.99	331.66±272.05	275.84±254.62
Параметар инфламације CRP [IU/L]			0.96±4.73	0.96±4.73	0.96±4.73
<i>П а р а м е т р и к о р о н а р н е б о л е с т и</i>					
Систолни крвни притисак [mmHg]			118.60±4.63	141.90±14.07	130.25±15.67
Дијастолни крвни притисак [mmHg]			77.00±4.29	87.00±5.62	82.00±7.07
Срчана фреквенција SF [/min]			66±11	69±10	68±11
<i>Димензије и функције леве коморе срца [mm, %, кофицијент]</i>					
Енддијастолни дијаметар (EDD)			50.22±4.99	50.22±5.87	50.22±5.42
Ендсистолни дијаметар (ESD)			32.96±5.29	32.80±5.54	32.88±5.39
Дебљина септума (IVS)			10.49±1.21	11.73±1.42	11.11±1.46
Дебљина задњег зида (ZZ)			9.81±1.34	10.70±1.51	10.25±1.49
Ејекциона фракција (EF)			61.04±9.49	60.05±10.04	60.54±9.73
Дијастолна функција (E/A)			0.86±0.18	0.83±0.19	0.84±0.18

Прилог 8.

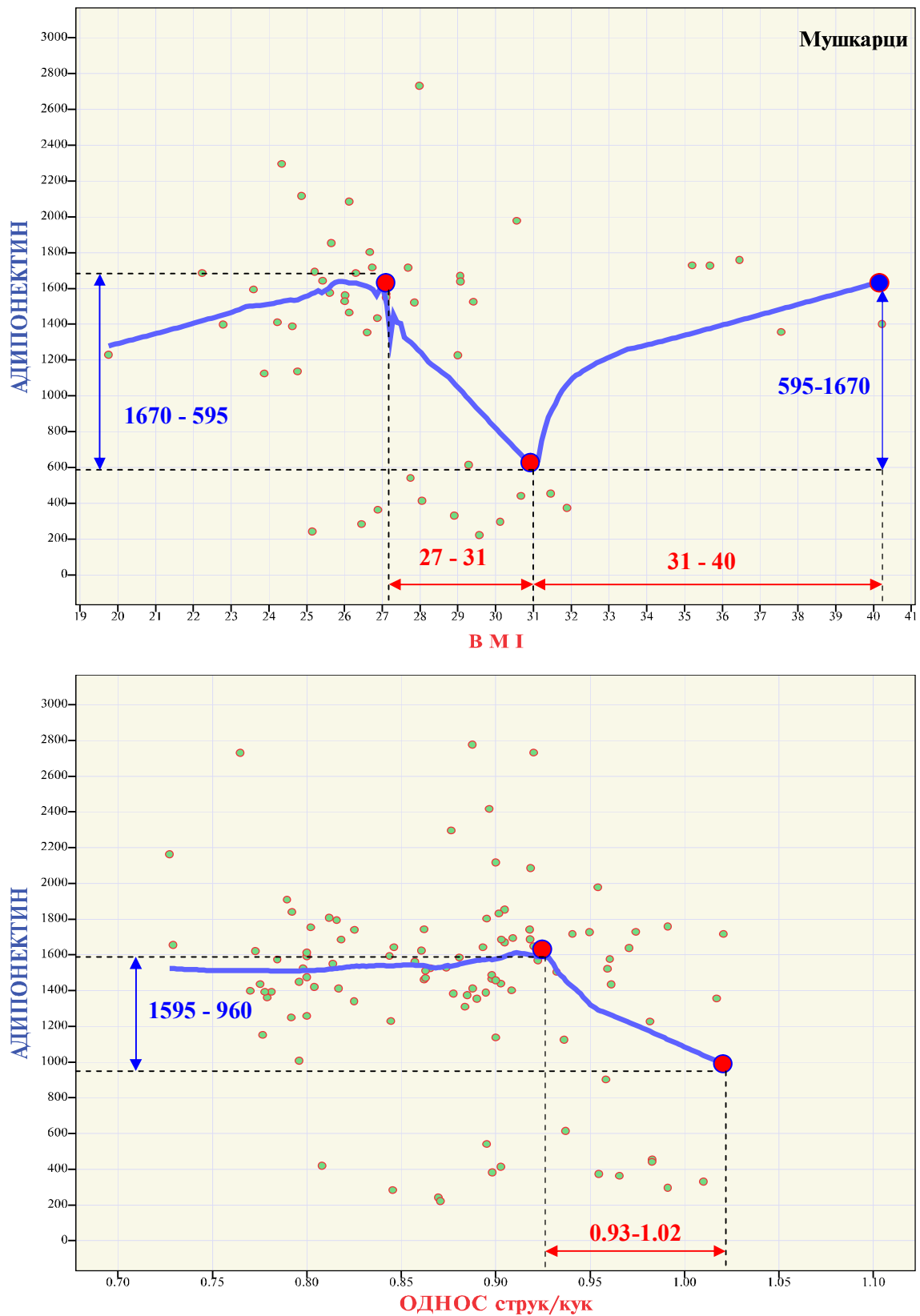


График 11. Дистрибуција нивоа адипонектина у зависности од ВМI и односа струк/кук

Прилог 9.

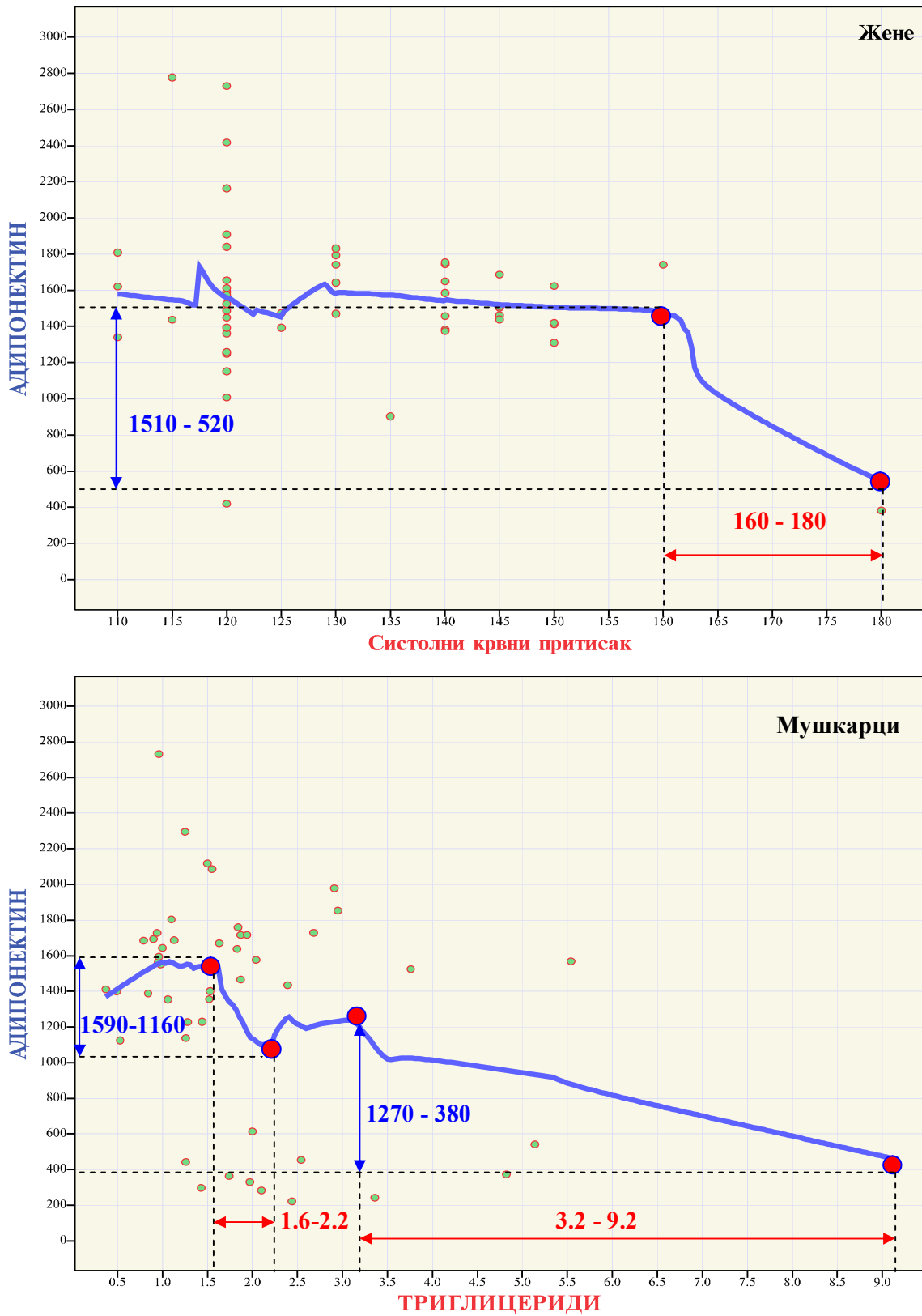


График 12. Дистрибуција нивоа адипонектина у зависности од систолног КП и триглицерида

Прилог 10.

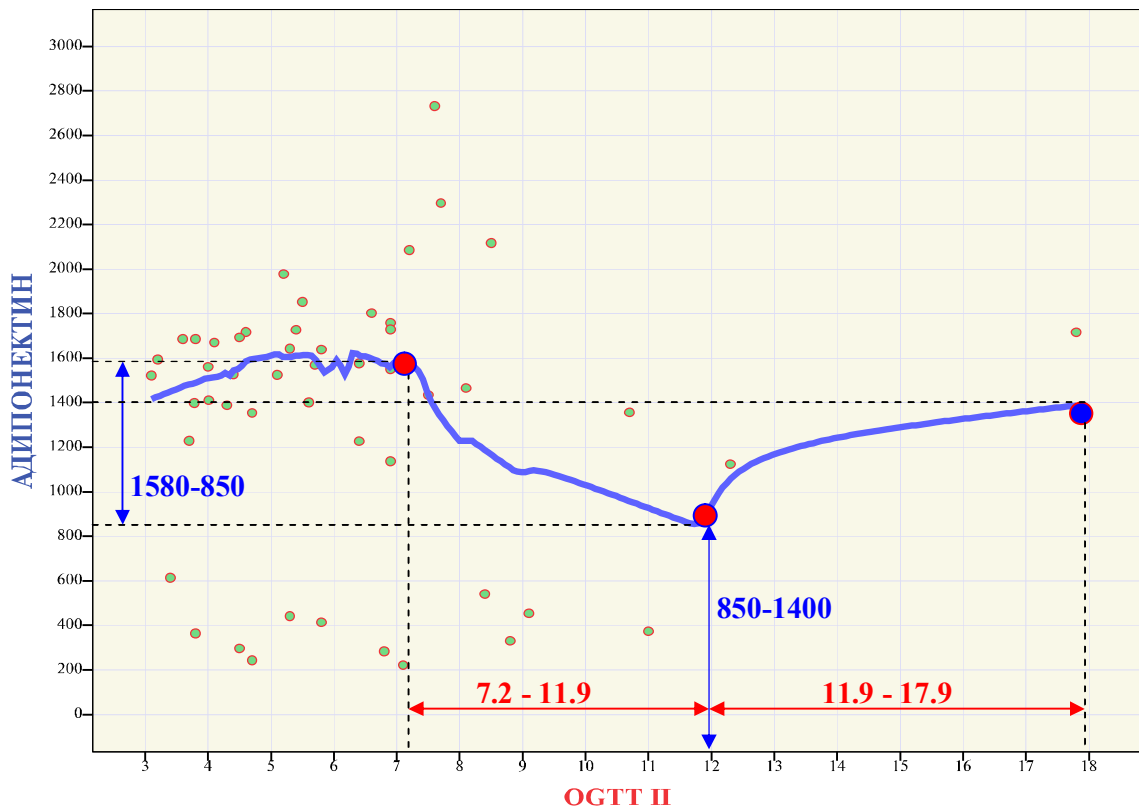
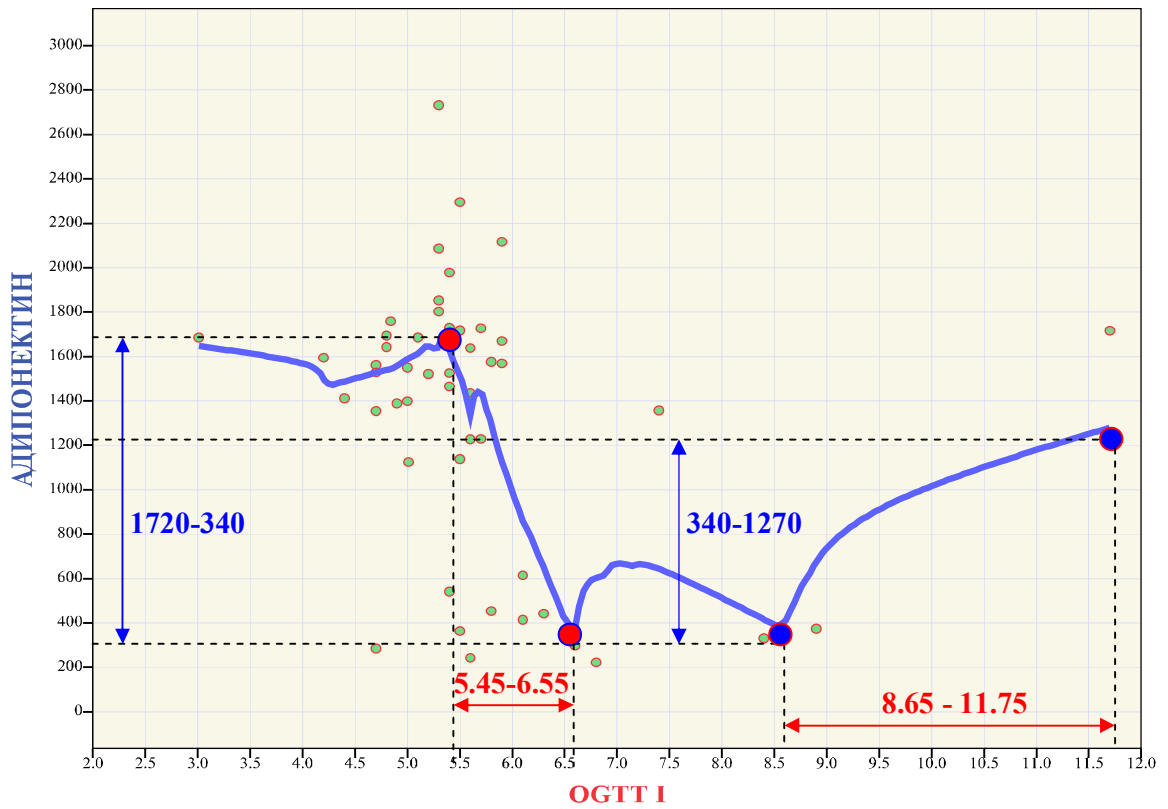


График 13. Дистрибуција нивоа адипонектина у зависности од OGTT I и OGTT II код мушкараца

Прилог 11.

Табела 46. Коефицијенти Пирсонове корелације нивоа адипонектина са најзначајним параметрима метаболичког синдрома и коронарне болести према полу

ПАРАМЕТАР	ПИРСОНОВ КОЕФИЦИЈЕНТ КОРЕЛАЦИЈЕ		
	МУШКАРЦИ	ЖЕНЕ	УКУПНО
<i>Гојајност</i>			
BMI	- 0.104	- 0.149	- 0.138
Обим струка	- 0.350*	- 0.187	- 0.309**
Однос струк/кук	- 0.123	- 0.073	- 0.203*
Укупна количина масног ткива FAT(%)	- 0.098	- 0.300*	- 0.004
Телесна тежина	- 0.221	- 0.159	- 0.260**
<i>Дислипидемија и атерогени индекси</i>			
HOL	- 0.337*	- 0.222	- 0.224*
HDL	- 0.147	0.018	0.022
LDL	- 0.259	- 0.169	- 0.145
Триглицериди	- 0.363**	- 0.151	- 0.295**
LDL/HDL	- 0.141	- 0.141	- 0.125
HOL/HDL	- 0.140	- 0.176	- 0.155
"Non" HDL	- 0.293*	- 0.234	- 0.212*
"Non" HDL/HDL	- 0.140	- 0.176	- 0.155
<i>Гликорегулација и индекси</i>			
OGTT I	- 0.267	- 0.334*	- 0.292**
OGTT II	- 0.025	- 0.073	- 0.069
Инсулин	- 0.433**	- 0.084	- 0.238*
НОМА-IR	- 0.418**	- 0.095	- 0.259*
НОМА-beta	- 0.217	0.070	- 0.062
CRP (ρ)	- 0.017	- 0.121	- 0.093
Крвни притисак	- 0.338*	- 0.228	- 0.276**
Систолни КП	- 0.328*	- 0.289*	- 0.303**
Дијастолни КП	- 0.133	- 0.172	- 0.128
SF	- 0.434**	0.048	- 0.204*
ЕКГ-знаци ИМ	- 0.081	- 0.322*	- 0.169
ЕКГ-знаци НЛК	- 0.132	- 0.142	- 0.138
ЕКГ-знаци ИМ/НЛК	- 0.121	- 0.318*	- 0.200*
ЕНО-знаци кинезије	- 0.145	- 0.225	- 0.204*
ЕНО-локација	- 0.063	- 0.219	- 0.142
ЕНО-знаци НЛК	- 0.224	- 0.237	- 0.255*
Број сужења коронарних артерија	- 0.393*	- 0.234	- 0.330*
Број места сужења	- 0.394*	- 0.081	- 0.284*
Прогресија КБ/Начин реваскуларизације	- 0.423*	0.080	- 0.213
EDD	- 0.095	- 0.088	- 0.186
ESD	- 0.183	- 0.122	- 0.214*
IVS	- 0.210	- 0.142	- 0.190
ZZ	- 0.094	- 0.335*	- 0.214*
EF(%)	0.171	0.290*	0.259**
E/A	- 0.034	0.158	0.073

** Корелација значајна за ниво 0.01 (2-) * Корелација значајна за ниво 0.05 (2-)

Прилог 12.

Табела 47. Предикторске вредности нивоа адипонектина за значајне параметре метаболичког синдрома и коронарне болести са граничним вредностима параметара у групама пацијената са повишеним ризиком (подаци уз график 9).

Ред. број	ПАРАМЕТРИ	[јединица]	Гранична вредност параметра	АДИПОНЕКТИН [pg/mL]
К о р о н а р н а б о л е с т				1477.18±445.83
1.	ЕКГ-знаци	-	+	1513.88
2.	ЕНО-знаци	-	+	1520.97
3.	ЕКГ-знаци НЛК	-	+	1515.17
4.	ЕНО-знаци НЛК	-	+	1519.15
5.	Број сужених коронарних артерија	-	(1)	1401.23
6.	Број места сужења	-	(1)	1439.63
7.	Начин ревакуларизације	-	(инфаркт)	1435.53
8.	Крвни притисак	[mmHg]	130/85	1418.54
М е т а б о л и ч к и с и н д р о м				1365.32±410.22
<i>Г о ј а з н о с т</i>				
9.	ВМІ	[kg/m ²]	25	1472.37
10.	Обим струка (М)	[cm]	94	1360.07
11.	Обим струка (Ж)	[cm]	80	1558.61
12.	Однос струк/кук (М)	[cm]	1.00	1324.66
13.	Однос струк/кук (Ж)	[cm]	0.80	1562.66
14.	ФАТ(%) (М) - <40(>40) година	[%]	22(25)	1405.39
15.	ФАТ(%) (Ж) - <40(>40) година	[%]	35(38)	1541.07
ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и атерогени индекси				
16.	HOL	[mmol/L]	5.20	1476.95
17.	HDL-холестерол	[mmol/L]	1.00	1485.27
18.	LDL-холестерол	[mmol/L]	3.40	1456.92
19.	Триглицериди	[mmol/L]	1.70	1459.26
20.	LDL/HDL	[коэффицијент]	3.00	1471.57
21.	HOL/HDL	[коэффицијент]	4.50	1489.60
22.	„Non“ HDL	[mmol/L]	3.40	1500.17
23.	„Non“ HDL/HDL	[коэффицијент]	3.25	1477.46
<i>Г л и к о р е г у л а ц и ј а и и н д е к с и</i>				
24.	Гликемија	[mmol/L]	5.60	1362.24
25.	Гликемија у 120 min.	[mmol/L]	7.80	1360.65
26.	Инсулин	[mIU/L]	20	1383.33
27.	НОМА-IR (indeks)	[коэффицијент]	2.60	1449.46
28.	НОМА- β (indeks)	[%]	100	1470.13

Прилог 13.

Табела 48. Граничне вредности параметара метаболичког синдрома и коронарне болести за предиктивну вредност метаболичког синдрома (1365.32 ± 410.22 pg/mL) и коронарне болести (1477.18 ± 445.83 pg/mL)

Ред. број	ПАРАМЕТРИ	[јединица]	Гранична вредност параметра	АДИПО-НЕКТИН [pg/mL]	
К о р о н а р н а б о л е с т					
1.	ЕКГ-знаци	-	+	1477.18±445.83	
2.	ЕНО-знаци	-	+		
3.	ЕКГ-знаци НЛК	-	+		
4.	ЕНО-знаци НЛК	-	+		
5.	Број сужених коронарних артерија	-	(1)		
6.	Број места сужења	-	(1)		
7.	Начин реваскуларизације	-	(инфаркт)		
<i>Димензије и функције леве коморе срца</i>					
8.	Енддијастолни дијаметар (ЕДД)	[mm]	52.94		
9.	Ендсistolни дијаметар (ЕСД)	[mm]	36.01		
10.	Дебљина септума (IVS)	[mm]	11.06 ⁺		
11.	Дебљина задњег зида (ZZ)	[mm]	10.23		
12.	Ејекциона фракција (ЕФ)	[%]	61.95 ⁺		
13.	Дијастолна функција (Е/А)	[коэффициент]	0.81		
14.	Крвни притисак	[mmHg]	130/85 ⁺		
М е т а б о л и ч к и с и н д р о м					
<i>Г о ј а з н о с т</i>					
15.	ВМІ	[kg/m ²]	27.70	1365.32±410.22	
16.	Обим струка (М)	[cm]	96.36 ⁺		
17.	Обим струка (Ж)	[cm]	83.78 ⁺		
18.	Однос струк/кук (М)	[cm]	1.011 ⁺		
19.	Однос струк/кук (Ж)	[cm]	0.832 ⁺		
20.	FАТ(%) (М) - <40(>40) година	[%]	24(27) ⁺		
21.	FАТ(%) (Ж) - <40(>40) година	[%]	35(38)		
ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ И ИНДЕКСИ: Дислипидемија и индекси					
22.	НОL	[mmol/L]	5.97 ⁺		
23.	HDL-холестерол - М (Ж)	[mmol/L]	1.07 (1.31)		
24.	LDL-холестерол	[mmol/L]	3.71 ⁺		
25.	Триглицериди	[mmol/L]	1.87 ⁺		
26.	LDL/HDL	[коэффициент]	3.37 ⁺		
27.	НОL/HDL	[коэффициент]	4.60 ⁺		
28.	„Non“ HDL	[mmol/L]	3.75 ⁺		
29.	„Non“ HDL/HDL	[коэффициент]	3.45 ⁺		
Г л и к о р е г у л а ц и ј а и индекси					
30.	Гликемија	[mmol/L]	5.58		
31.	Гликемија у120 min.	[mmol/L]	7.98 ⁺		
32.	Инсулин	[mIU/L]	20		
33.	НОМА-IR (indeks)	[коэффициент]	2.60		
34.	НОМА- β (indeks)	[%]	100		

Прилог 14.

П Р Е Г Л Е Д
студија са методама мерења нивоа серумског адипонектина

Ред. број	АУТОРИ СТУДИЈА ИЗ ДИСКУСИЈЕ	Метода мерења
1.	Abdelgadir M, Karlsson AF, Berglund L, Berne C.	RIA
2.	Alev EA, Fusun T, Neslihan B, Demet GY, Mujde A, Nuri C, et.al.	ELISA
3.	Altan O, Mesut A, Gunay C, Bayram K, Ahmet K, Servet A.	ELISA
4.	Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N.	ELISA
5.	Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, et.al.	ELISA
6.	Eyiletten Z, Yilmaz MI, Kaya K, Akar AR, Kahraman D, Bingol S, et al.	RIA
7.	Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D.	ELISA
8.	Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, et al.	ELISA
9.	Fumiyuki O, Seigo S, Sunao K, Hidetomo M, Tohru F, Tomohiro S, et al.	ELISA
10.	Ghanbari AA, Dorr R, Spitzer S, Stumpf J, Britz A, Amann-Zalan I, et al.	ELISA
11.	Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T.	RIA
12.	Hideto S, Shin-ichiro M, Keijiro S.	ELISA
13.	Iacobellis G, Cotesta D, Petramala L, DeSantis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C.	RIA
14.	Kim JY, Choi EY, Mun HS, Min PK, Yoon YW, Lee BK, et. al	RIA
15.	Kim OY, Koh SJ, Jang Y, Chae JS, Kim JY, Kim HJ, et al.	ELISA
16.	Kitta Y, Takano H, Nakamura T, Kodama Y, Umetani K, Fujioka D et. al.	ELISA
17.	Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et. al.	ELISA
18.	Lindsay R, Resnick H, Zhu J, Tun M, Howard B, Zhang Y.	RIA
19.	Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Funahashi T, Matsuzawa Y.	ELISA
20.	McManus DD, Lyass A, Ingelsson E, Massaro JM, Meigs JB, Aragam J, et al.	ELISA
21.	Mohan V, Deepa R, Pradeepa R, Vimalaewaran SK, Mohan A, Velmurugan K.	RIA
22.	Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al.	ELISA
23.	Onat A, Aydin M, Can G, Koroglu B, Karagoz A, Altay S.	ELISA
24.	Pilz S, Maerz W, Weihrauch G, Sargsyan K, Almer G, Nauck M, et al.	ELISA
25.	Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, and Koenig Wolfgang.	ELISA
26.	Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et. al.	ELISA
27.	Saely CH, Risch L, Hoefle G, Rein Ph, Muendlein A, Marte T, et. al.	ELISA
28.	Saito I, Iamagishi K, Chei CL, Cuj R, Ohira T, Kitamura A.	ELISA
29.	Salas-Salvado J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M.	RIA
30.	Selcuk Hatice, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, et al.	ELISA
31.	Shams M, Rasekhi Kazerouni A, Ostovan M.A, Omrani GR.	RIA
32.	Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM.	ELISA-RIA
33.	Wolk R, Berger P, Lennon R, Brilakis E, Davison D and Somers V.	RIA
34.	Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H.	ELISA
35.	Zhu N, Pankow JS, Ballantyne C, Couper D, Hoogeveen R, Pereira M, et al.	ELISA
36.	Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess U, Schoffauer M, Bamberger C, Boeing H, et al.	ELISA

8. ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 5th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2011.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5): 469-480.
3. Grundy MS. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(7): 635-643.
4. World Health Statistics 2013. Cause-specific mortality (<http://www.who.int/whosis>). http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en/. baze podataka WHO.
5. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2012. Beograd, 2013.
6. Cvetković D, Deljanin Ilić M, Nikolić M. Prevalence of Metabolic syndrome in patients with arterial hypertension in relation to sex in the municipality of Niš, *Acta Fac Med Naiss, Niš,* 2006; 23(4): 209-214.
7. European Health for All Database (HFA-DB), DatabasesWHO Regional Office for Europe - MDB, WHO, 2012.
8. Wong DN. Metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(4): 269-272.
9. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-1701.
10. Nichols M, Townsend N, Scarborough P. and Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition British Heart Foundation Health Promotion Research Group Department of Public Health, University of Oxford; 10-14.
11. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal* 2012; 36(5):317-327.
12. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 216-221.
13. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; doi: 10.3389/fendo.2013.00071. eCollection 2013.
14. Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 1-21.
15. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinoloy & Metabolism.* 2013; 27(2): 163-177.
16. Bays HE. Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating "sick fat" through improving fat function with antidiabetes therapies. *American Journal of Cardiology* 2012; 110(9): 4-12.

17. Abate N, Sumner EA, Chandalia SM. Manifestations of Adipose Tissue Dysfunction Journal of Obesity 2013; 2013:940275. doi: 10.1155/2013/940275.
18. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. Front Neurosci. 2013; doi: 10.3389/fnins.2013.00051. eCollection 2013.
19. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64(4): 355-365.
20. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF- α and IL-6 Levels in Obese and Non-obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects. N Am J Med Sci. 2012; 4(4): 180-184.
21. Lolmède K, Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bouloumié A. Immune cells in adipose tissue: Key players in metabolic disorders Diabetes & Metabolism 2011; 37(4): 283-290.
22. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an antiinflammatory phenotype. J Biol Chem 2010; 285(9): 6153-6160.
23. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Gyori G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 1420-1487.
24. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin Specifically Increased Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Through Interleukin-10 Expression in Human Macrophages. Circulation 2004; 109(17): 2046-2049.
25. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. British Journal of Pharmacology 2012; 165(3): 574-590.
26. Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, et al. The Clinical Implication of Blood Adiponectin in Cardiometabolic Disorders. Journal of the Formosan Medical Association 2009; 108(5): 353-366.
27. Pajvani, U.B. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem., 2003; 278(11): 9073-9085.
28. Richards AA. Adiponectin multimerisation is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: Evidence for regulation of multimerisation by alterations in post-translational modifications. Mol Endocrinol., 2006; 20(7): 1673-1687.
29. Briggs BD, Giron R, Malinowski P, Nuñez M and Tsao TS. Role of redox environment on the oligomerization of higher molecular weight adiponectin. BMC Biochemistry 2011; 12: 24.
30. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. J Biol Chem 2003; 278(50): 50810-50817.

31. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12152-12162.
32. Peake PW, Kriketos AD, Campbell LV, Shen Y, Charlesworth JA. The metabolism of isoforms of human adiponectin: studies in human subjects and in experimental animals *European Journal of Endocrinology* 2005; 153(3): 409-417.
33. Kawada T. Inflammatory and anti-inflammatory indicators as predictive biomarkers of metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2012; 155(2): 270-271.
34. Vaiopoulos AG, Marinou K, Christodoulides C, Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol* 2012; 155(2):188-193.
35. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762-769.
36. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005; 26(3): 439-451.
37. Piñeiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*, 2005; 579(23): 5163-5169.
38. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 312(4): 1118-1122.
39. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 315(2): 264-271.
40. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(2): 765-769.
41. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 14: 151-158.
42. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013; 17(2): 185-196.
43. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med*, 2006; 16(5): 141-146.
44. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006; 116(7): 1784-1792.
45. Philippova M, Joshi MB, Kyriakakis E, Pfaff D, Erne P, Resink TJ. A guide and guard: the many faces of T-cadherin. *Cell Signal* 2009; 21(7): 1035-1044.

46. Ivanov D, Philippova M, Antropova J, Gubaeva F, ILjinskaya O, Tararak E, et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. *Histochem Cell Biol* 2001; 115(3): 231-242.
47. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, et al. T-cadherin Is Essential for Adiponectin-mediated Revascularization. *J Biol Chem*. 2013; 288(34): 24886-24897.
48. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro-and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-445.
49. Lago F, Gomez R, Gomez-Reino JJ, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci* 2009; 34(10): 500-510.
50. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-139.
51. Kolahi S, Mahdi F, Basic J. Adiponectin in Relation to Lipid Profile Indexes and Body Composition in Middle-Aged Obese Males *Appl. Sci. Res.* 2012; 2(2): 2045-2048.
52. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623-629.
53. Gao H, Fall T, van Dam RM, Flyvbjerg A, Zethelius B, Ingelsson E, et al. Evidence of a Causal Relationship Between Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes* 2013; 62(4): 1338-1344.
54. Dastani Z, Hivert MF, Timpson N, Perry JR, Yuan X, Scott RA, et al. Novel Loci for Adiponectin Levels and Their Influence on Type 2 Diabetes and Metabolic Traits: A Multi-Ethnic Meta-Analysis of 45,891 Individuals. *PLoS Genet*. 2012; 8(3):e1002607.doi: 10.1371/journal.pgen.1002607.
55. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, Martin L, Jacob HJ, Black AE, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(9): 4321-4325.
56. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein, *Diabetes*, 2001; 50(9): 2094-2099.
57. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem. J.* 2010; 425(1): 41-52.
58. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(2): 145-156.
59. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(3): 263-270.

60. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of Lipid Research* 2005; 46(7): 1369-1379.
61. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*. 2012, 11(1): 8-20.
62. Wiecek A, Adamczak M, Chudek J. Adiponectin-an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(4): 981-988.
63. Azrad M, Gower BA, Hunter GR, Nagy TR. Nagy Racial differences in adiponectin and leptin in healthy premenopausal women. *Endocrine* 2013; 43(3): 586-592.
64. Kennaway DJ, Owens JA, Voultzios A, Boden MJ, Varcoe TJ. Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(4): 1528-1537.
65. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(1): 258-261.
66. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *Sam International Journal of Inflammation*. 2011; 2011:376909. doi: 10.4061/2011/376909.
67. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. *Journal of Internal Medicine*, 2010; 268(2): 194-205.
68. Unno K, Shibata R, Izawa H, Hirashiki A, Murase Y, Yamada T, et al. Adiponectin acts as a positive indicator of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2010; 96(5): 357-361.
69. Hulver MW, Saleh O, MacDonald KG, Pories WJ & Barakat HA. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism* 2004; 53: 1-3.
70. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, Malan L, Rooyen JM, Malan NT, et al. Differences and similarities regarding adiponectin investigated in African and Caucasian women. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(2): 181-188.
71. Sun K, Scherer P. Metabolic Roles of Adiponectin. *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition)* 2013; 3: 72-75.
72. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8(11): 1288-1295.
73. Kothiwale VA, Prabhu M. Adiponectin-The Molecule of this Decade, *Medicine Update*, 2010; 20: 172-178.
74. Broedl UC, Lehrke M, Fleischer-Briellmaier E, Tietz AB, Nagel JM, Göke B, et al. Genetic variants of adiponectin receptor 2 are associated with increased adiponectin levels and decreased triglyceride/VLDL levels in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2006; 5: 11.

75. Zamboni M, Di Francesco V, Garbin U, Fratta Pasini A, Mazzali G, Stranieri C, et al. Adiponectin gene expression and adipocyte NF-kappaB transcriptional activity in elderly overweight and obese women: inter-relationships with fat distribution, hs-CRP, leptin and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(7): 1104-1109.
76. Kern AP, Di Gregorio BG, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue. Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-1785.
77. Cacicedo JM, Yagihashi N, Keaney JF Jr, Ruderman NB, Ido Y. AMPK inhibits fatty acid induced increases in NF-kappaB transactivation in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 324: 1204-1209.
78. Tilg H. and Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical Science* 2008; 114(4): 275-288.
79. Park PH, Huang H, McMullen MR, Bryan K, Nagy LE. Activation of cyclic-AMP response element binding protein contributes to adiponectin-stimulated interleukin-10 expression in RAW 264.7 macrophages. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(5): 1258-1266.
80. Masaie H, Oritani K, Yokota T, Takahashi I, Shirogane T, Ujiie H, et al. Adiponectin binds to chemokines via the globular head and modulates interactions between chemokines and heparan sulfates. *Exp Hematol.* 2007; 35(6): 947-956.
81. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem.* 2005; 280(18): 18341-18347.
82. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(7): 761-770.
83. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens.* 2011; 24(3): 263-269.
84. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the Renin-Angiotensin System Increases Adiponectin Concentrations in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension.* 2003; 42(1): 76-81.
85. Ran J, Hirano T, Fukui T, Saito K, Kageyama H, Okada K, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metab Clin Exp* 2006; 55(4): 478-488.
86. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, Cardiovascular Function, and Hypertension. *Hypertension* 2008; 51(1): 8-14.
87. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 376-380.

88. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obesity reviews* 2013; 14: 939-949.
89. Bonggi Lee, Jianhua Shao. Adiponectin and lipid metabolism in skeletal muscle. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2012; 2(4): 335-340.
90. Christou GA, Tellis KC, Elisaf MC, Tselepis AD, Kiortsis DN. High density lipoprotein is positively correlated with the changes in circulating total adiponectin and high molecular weight adiponectin during dietary and fenofibrate treatment. *Hormones*. 2012; 11(2): 178-188.
91. Matsuura F, Oku H, Koseki M, Sandoval JC, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358(4): 1091-1095.
92. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes* 2008; 57(7): 1824-1833.
93. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin Increases Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle Cells by Sequential Activation of AMPK-Activated Protein Kinase, p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α . *Diabetes*. 2006; 55(9): 2562-2570.
94. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7(8): 941-946.
95. Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypo adiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2925-2929.
96. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca^{2+} and AMPK/SIRT1. *Nature* 2010; 464(7293): 1313-1319.
97. Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 615-622.
98. Xin X, Zhou L, Reyes CM, Liu F, Dong LQ. APPL1 mediates adiponectin stimulated p38MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38MAPK pathway. *Am J Physiol. Endocrinol Metab*. 2011; 300(1): 103-110.
99. Alitinova AE, Tourneur F, Bukan N, Yasar DG, Akturk M, Cakir N, et al. Decreased plasma adiponectin associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr J*. 2007; 54: 221-226.
100. Geloneze B, Pereira JA, Pareja JC, Lima MM, Lazarin MA, Souza IC, et al. Overcoming metabolic syndrome in severe obesity: Adiponectin as a marker of insulin sensitivity and HDL-cholesterol improvements after gastric bypass. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53: 293-300.

101. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1129-1134.
102. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32(9): 2052-2059.
103. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance Istovremeno aktivacija AMP-kinaze inhibira A. *Clin Chim Acta*. 2013 Feb 18; 417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007.
104. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, Scherer PE, Ahima RS, Kaestner KH, et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *Journal of Clinical Investigation* 2011; 121(6): 2518-2528.
105. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metabolism* 2011; 13(4): 401-412.
106. Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia* 2005; 48(1): 132-139.
107. Kubota T, Kubota N, Kumagai H, Yamaguchi S, Kozono H, Takahashi T, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2011; 13(3): 294-307.
108. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nature Medicine* 2011; 17(1): 55-63.
109. Saito T, Jones CC, Huang S, Czech MP, Pilch PF. The interaction of Akt with APPL1 is required for insulin-stimulated Glut4 translocation. *J Biol Chem*. 2007; 282(44): 32280.
110. Wang C, Mao X, Wang L, Liu M, Wetzel MD, Guan KL, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J. Biol. Chem*. 2007; 282: 7991-7996.
111. Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, Da Silva AS, Bertoli FC, et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *Journal of Cellular Physiology* 2012; 227(7): 2917-2926.
112. Ouedraogo R, Gong Y, Berzins B, Wu X, Mahadev K, Hough K, et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *Journal of Clinical Investigation*. 2007; 117: 1718-1726.

113. Wong Wing T, Tian Xiao Y, Xu A, Yu J, Lau Chi W, Hoo Ruby LC, et al. Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metabolism*. 2011; 14: 104-115.
114. Richards JB, Waterworth D, O’Rahilly S, Hivert MF, Loos RJ, Perry JR. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS Genet* 2009; 5: 1000768.
115. Peters KE, Beilby J, Cadby G, Warrington NM, Bruce DG, Davis WA, et al. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. *BMC Med Genet*. 2013 Jan 25; doi: 10.1186/1471-2350-14-15.
116. Semple RK, Soos MA, Luan J, Mitchell CS, Wilson JC, Gurnell M. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3219-3223.
117. Semple RK, Sleigh A, Murgatroyd PR, Adams CA, Bluck L, Jackson S. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009; 119(2): 315-322.
118. Cook JR, Semple RK. Semple Hypoadiponectinemia-Cause or Consequence of Human “Insulin Resistance”? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4): 1544-1554.
119. Galica S, Oakhilla SJ, Steinberg RG. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 316: 129-139.
120. Riera-Guardia N, Rothenbacher D. The effect of thiazolidinediones on adiponectin serum level: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(5): 367-375.
121. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148(5): 852-871.
122. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278(45): 45021-45026.
123. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocytederived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102(11): 1296-1301.
124. Okamoto Y, Ishii S, Croce K, Katsumata H, Fukushima M, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2013 Feb; 226(2): 373-377. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.012.
125. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279(2): 1304-1309.

126. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32(2): 47-50.
127. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277(29): 25863-25866.
128. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity* 2008; 32(7): 13-18.
129. Xi W, Satoh H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y. et al. Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3- Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332(1): 200-205.
130. Cheng KK, Lam KS, Wang Y, Huang Y, Carling D, Wu D, et al. Adiponectin - induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes* 2007; 56(5): 1387-1394.
131. Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K, et al. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 2007; 74(1): 11-18.
132. Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS pathway. *Int J Obes* 2010; 34(1): 165-171.
133. Krenning G, van Luyn MJA, Harmsen MC. Endothelial progenitor cell-based neovascularization: implications for therapy. *Trends Mol Med*. 2009; 15(4): 180-189.
134. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(2): 257-266.
135. Matsuo Y, Imanishi T, Kuroi A, Kitabata H, Kubo T, Hayashi Y, et al. Effects of Plasma Adiponectin Levels on the Number and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Coronary Artery Disease *Circ J* 2007; 71(9): 1376-1382.
136. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5876-5879.
137. Hiroyuki Motoshima, Xiangdong Wu, Kalyankar Mahadev, and Barry J. Goldstein Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 315: 264-271.

138. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macro-phages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
139. Tian L, Luo N, Klein RL, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 152-161.
140. Wang M, Wang D, Zhang Y, Wang X, Liu Y, Xia M. Adiponectin increases macrophages cholesterol efflux and suppresses foam cell formation in patients with type 2 diabetes mellitus *Atherosclerosis*. 2013; 229(1): 62-70.
141. Gustafsson S, Lind L, Söderberg S, Zilmer M, Hulthe J, Ingelsson E. Oxidative stress and inflammatory markers in relation to circulating levels of adiponectin. *Obesity*.2013; 21(7): 1467-1473.
142. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardio-vascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292(4): 1655-1663.
143. Tarquini R, Lazzeri C, Laffi G, Gensini GF. Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to disease. *Intern Emerg Med* 2007; 2(3): 165-176.
144. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-949.
145. Touyz RM. Endothelial cell IL-8, a new target for adiponectin. Implication in vascular protection. *Circ Res* 2005; 97(12): 1216-1219.
146. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci* 2006; 110: 267-278.
147. Matsuda A, Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, Umemura K. Hypercholesterolemia induces regression in neointimal thickening due to apoptosis of vascular smooth muscle cells in the hamster endothelial injury model. *Cardiovasc Res* 2002; 53(2): 512-523.
148. Motobayashi Y, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Orino S, Yamaguchi K, Kawazoe K, et al. Adiponectin inhibits insulinlike growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 2009; 32(3): 188-193.
149. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL, Hirsch J. Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2583-2591.
150. Chandran M, Ciaraldi T, Phillips AS, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2442-2450.
151. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): 2031-2041.
152. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology*. 2003; 125(6): 1796-1807.

153. Fujita K, Maeda N, Sonoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, et al. Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(5): 863-870.
154. Krenning G, Moonen JR, Harmsen MC. Pleiotropism of Adiponectin: Inflammation, Neovascularization, and Fibrosis. *Circ Res.* 2009; 104(9): 1029-1031.
155. Kawai T, Masaki T, Doi S, Arakawa T, Yokoyama Y, Doi T, et al. PPAR-gamma agonist attenuates renal interstitial fibrosis and inflammation through reduction of TGF-beta. *Lab Invest.* 2009; 89(1): 47-58.
156. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 224-230.
157. Chen YJ, Zhang LQ, Wang GP, Zeng H, Lü B, Shen XL, et al. Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2008; 100(2): 291-300.
158. Elbatarny HS, Netherton SJ, Ovens JD, Ferguson AV, Maurice DH. Adiponectin, ghrelin, and leptin differentially influence human platelet and human vascular endothelial cell functions: implication in obesity-associated cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 7-13.
159. Restituto P, Colina I, Varo JJ, Varo N. Adiponectin diminishes platelet aggregation and sCD40L release. Potential role in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(5): 1072-1077.
160. Gayani N, Thiruchelvan K, Lili W, Juming Z, Rajesh A. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2(4): 253-266.
161. Wang Y, Gao E, Tao L, Lau WB, Yuan Y, Goldstein BJ, et al. AMP-activated protein kinase deficiency enhances myocardial ischemia/reperfusion injury but has minimal effect on the antioxidant/antinitrative protection of adiponectin. *Circulation* 2009; 119(6): 835-844.
162. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117(2): 375-386.
163. Long Q, Lei T, Feng B, Yin C, Jin D, Wu Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma increases adiponectin secretion via transcriptional repression of endoplasmic reticulum chaperone protein ERp44. *Endocrinology* 2010; 151(7): 3195-3203.
164. Bueno OF, De Windt Lj, Tymitz KM, Witt SA, Kimball TR, Klevitsky R, et al. The MEK1-ERK1/2 signaling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice. *EMBO J* 2000; 19(23): 6341-6350.
165. Ebinc H, Ebinc FA, Ozkurt ZN, Dogru MT, Tulmac M, Yilmaz M, et al. Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects. *Endocr J* 2008; 55(3): 523-528.

166. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Otsuka R, Wada K, et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007; 49: 1448-1454.
167. Kozakova M, Muscelli E, Flyvbjerg A, Frystyk J, Morizzo C, Palombo C, et al. Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2811-2818.
168. Wang Y, Tao L, Yuan Y, Lau WB, Li R, Lopez BL, et al. Cardioprotective effect of adiponectin is partially mediated by its AMPK-independent antinitrative action. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* Published 1 August 2009; 297(2): 384-391.
169. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11(10): 1096-1103.
170. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: Evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55(6): 1840-1846.
171. Gonon AT, Widegren U, Bulhak A, Salehzadeh F, Persson J, Sjoquist PO, et al. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 116-122.
172. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press* 2004; 13: 236-242.
173. Fu M, Zhou J, Qian J, Jin X, Zhu H, Zhong C, et al. Adiponectin through its biphasic serum level is a useful biomarker during transition from diastolic dysfunction to systolic dysfunction - an experimental study. *Lipids in Health and Disease* 2012; 11: 106.
174. Fujioka D, Kawabata KI, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y, et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 2409-2416.
175. Kim AS, Miller EJ, Young LH. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart. *Acta Physiol. (Oxf)* 2009; 196(1): 37-53.
176. Ybarra J, Resmini E, Planas F, Navarro-Lopez F, Webb S, Pou JM, et al. Relationship between adiponectin and left atrium size in uncomplicated obese patients: adiponectin, a link between fat and heart. *Obes Surg.* 2009; 19(9): 1324-1332.
177. Gustafsson S, Lind L, Zethelius B, Venge P, Flyvbjerg A, Söderberg S, et al. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(3): 543-550.
178. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(22): 2070-2077.

179. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112(12): 1756-1762
180. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation* 2011; 121 (6): 2094-2101.
181. Kappes A, Loffler G. Influences of iono-mycin, dibutyryl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000; 32(11-12): 548-554.
182. Blüher M. Are there still healthy obese patients? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2012; 19(5): 341-346.
183. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosity-Westphal A, et al. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obesity Reviews* 2012; 13(Suppl. 2): 6-13.
184. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2111-2117.
185. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
186. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2009; 117(6): 241-250.
187. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP, et al. The missing risk: MRI and MRS. Phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20(1): 76-87.
188. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2010; 299(3): 506-515.
189. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of Internal Medicine* 2008; 168(15): 1617-1624.
190. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (2000). *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults* (NIH Publication No. 00-4084).
191. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25(6): 1105-1187.
192. Saltykova MM, Riabykina GV, Oshchepkova EV, Ataulakhanova DM, Lazareva NV, Bobokhonova AS, Rogoza AN. Electrocardiographic diagnosis of hypertrophy of the left ventricular myocardium in patients with arterial hypertension and overweight *Ter Arkh.* 2006; 78(12): 40-5.

193. RND systems. Human Adiponectin/Acrp30 DuoSet. <http://www.rndsystems.com/Products/DY1065>.
194. http://www.ria-cis.com/sites/default/files/ressources/DIABETE_A4_12p_GB_A_low_res.pdf.
195. Pilar Gayoso-Diz, Alfonso Otero-González, María Xosé Rodríguez-Alvarez, Francisco Gude, Fernando García, Angel De Francisco, Arturo González. Quintela Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study *BMC Endocrine Disorders* 2013; 13: 47.
196. Louis JA, Karen RS. Adiposity and Fat Distribution Outcome Measures: Assessment and Clinical Implications. *Obesity Research* 2002; 10: 14-21.
197. Saely CH, Risch L, Hoefle G, Rein P, Muendlein A, Marte T, et. al. Low serum adiponectin is independently associated with both the metabolic syndrome and angiographically determined coronary atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta* 2007; 383(1-2): 97-102.
198. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56(11): 1486-1492.
199. Mohan V, Deepa R, Pradeepa R, Vimalaswaran KS, Mohan A, Velmurugan K, et. al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54(4): 476-481.
200. Kim JY, Choi EY, Mun HS, Min PK, Yoon YW, Lee BK, et al. Usefulness of metabolic syndrome score in the prediction of angiographic coronary artery disease severity according to the presence of diabetes mellitus: relation with inflammatory markers and adipokines. *Cardiovascular Diabetology* 2013; doi: 10.1186/1475-2840-12-140.
201. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et. al. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Circ J* 2004; 68(11): 975-981.
202. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease: The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(3): 15-16.
203. Altan O, Mesut A, Gunay C, Bayram K, Ahmet K, Servet A. High adiponectin levels fail to protect against the risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes* 2013; 4(5): 219-225.
204. Ghanbari AA, Dorr R, Spitzer S, Stumpf J, Britz A, Amann-Zalan I, et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2013; 10(5): 452-458.
205. Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; 56(11): 1493-1499.

206. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(1): 114-118.
207. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, Takeuchi H, Chiba Y, Katoh N, et al. Influence of gender, age, and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(1): 91-98.
208. Wang Y, Lam KS, Yau MH, Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications *Biochem. J*. 2008; 409(3): 623-633.
209. Shams M, Rasekhi Kazerouni A, Ostovan MA, Omrani GR. The Relationship between Serum Adiponectin Levels with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Arch Iran Med*. 2012; 15(10): 611-616.
210. Indulekha K, Surendar J, Anjana R, Gokulakrishnan K, Balasubramanyam M, Aravindhavan V, et al. Circulating levels of high molecular weight (HMW) adiponectin and total adiponectin in relation to fat distribution, oxidative stress and inflammation in Asian Indians, *Dis. Markers*, 2012; 33(4): 185-192.
211. Medina-Bravo P, Meza-Santibáñez R, Rosas-Fernández P, Galván-Duarte R, Saucedo-García R, Velázquez-López L, et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents, *Arch. Med. Res.*, 2011; 42(2): 115-121.
212. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, Gangl MR, Fitzgerald K, Hatano B, et al. Adipocyt-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2008; 7(6): 485-495.
213. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(1): 29-33.
214. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases. *Europ Heart J* 2008; 29(24): 2959-2971.
215. Trayhurn P, Bing C, Wood S. Adipose Tissue and Adipokines-Energy Regulation from the Human Perspective. *J Nutr* 2006; 136(7): 1935-1939.
216. Kollias A, Tsiotra PC, Ikonomidis I, Maratou E, Mitrou P, Kyriazi E, et al. Adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in isolated monocytes from overweight patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 2011; doi: 10.1186/1475-2840-10-14.
217. Bao B, Xu L, Jiang CQ, Jin YL, Liu B, Thomas G, et al. Serum adiponectin as a useful marker for metabolic syndrome in type 2 diabetic patients, *Diabetes Metab Res Rev*. 2009; 25(3): 259-265.
218. Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension, *Obes Rev*. 2012; 13(1): 17-26.
219. Pourmoghaddas Z, Sadeghi M, Hekmatnia A, Sanei H, Tavakoli B, Roohafza H. et. al. Different measurements of the obesity, adiponectin and coronary heart disease: a single-center study from Isfahan. *Journal of Research in Medical Sciences* 2012; 2: S218-S222.

220. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Stavroulakis G, Hatzizacharias AN, et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension, *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 729-733.
221. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43(6): 1318-1323.
222. Baden MY, Yamada Y, Takahi Y, Obata Y, Saisho K, Tamba S, et al. Association of adiponectin with blood pressure in healthy people *Clinical Endocrinology* 2013; 78: 226-231.
223. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007; 49: 1455-1461.
224. Onat A, Aydın M, Can G, Köroğlu B, Karagöz A, Altay S. High adiponectin levels fail to protect against the risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes* 2013; 4(5): 219-225.
225. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P. Associations of adiponectin with metabolic and vascular risk parameters in the British Regional Heart Study reveal stronger links to insulin resistance-related than to coronary heart disease risk-related parameters, *International Journal of Obesity* 2007; 31: 1089-1098.
226. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin Levels and the Risk of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Hypertension* 2013; 62(1): 27-32.
227. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231-234.
228. Uchida T, Shimizu M, Sakai Y, Nakano T, Hara K, Takebayashi K, et al. Effects of losartan on serum total and high-molecular weight adiponectin concentrations in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Metab Clin Exp* 2008; 57: 1278-1285.
229. Nakamura T, Kawachi K, Saito Y, Saito T, Morishita K, Hoshino J, et al. Effects of ARB or ACE-inhibitor administration on plasma levels of aldosterone and adiponectin in hypertension. *Int Heart J* 2009; 50: 501-512.
230. Kubota N, Yano W, Kubota T. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55-68.
231. Pereira RI, Snell-Bergeon JK, Erickson C, Schauer IE, Bergman BC, Rewers M, et al. Adiponectin Dysregulation and Insulin Resistance in Type 1 Diabetes M. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97(4): 642-647.
232. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating Adiponectin Levels Are Associated with Better Glycemic Control, More Favorable Lipid Profile, and Reduced inflammation in diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4542-4548.

233. Chan DC, Barrett PH, Ooi EM, Ji J, Chan DT, Watts GF. Very low density lipoprotein metabolism and plasma adiponectin as predictors of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3): 989-997.
234. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem.* 2005; 51(3): 578-585.
235. Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem.* 2006; 52(5): 853-859.
236. Altinova AE, Toruner F, Bukan N, Yasar DG, Akturk M, Cakir N, et al. Decreased plasma adiponectin associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. *Endocr J.* 2007; 54(2): 221-226.
237. Ammal EI, Hadeef DY, Hamid J. The Association Between Adiponectin with Lipid Profile and Troponin in Acute Myocardial Infarction Patients. *The Iraqi postgraduate medical Journal* 2012; 11(1): 50-56.
238. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clinical Chemistry* 2009; 50(9): 1511-1525.
239. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews.* 2005; 26(3): 439-451.
240. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002; 103(2): 137-142.
241. Pilz S, Maerz W, Weihrauch G, Sargsyan K, Almer G, Nauck M, et al. Adiponectin serum concentrations in men with coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2006; 364(1-2): 251-255.
242. Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess UF, Schöffauer M, Bamberger C, Boeing H, et al. Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma adiponectin Data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study. *Atherosclerosis* 2008; 200(2): 403-409.
243. Abdelgadir M, Karlsson AF, Berglund L, Berne C. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013; 5(1): 15.
244. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:14.

245. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5(5): 349-353.
246. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149(4): 331-335.
247. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Inflammation, Adipocytokine Levels in Obese and Non-obese Subjects: an Observational Study 2013; 36: 4.
248. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5): 1723-1732.
249. Delporte ML, Brichard SM, Hermans MP, Beguin C, Lambert M. Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(1): 22-29.
250. Kowalska I, Karczewska-Kupczewska M, Strączkowski M. Adipocytokines, gut hormones and growth factors in anorexia nervosa. *Rev. Article Clinica Chimica Acta* 2011; 412(19-20):1702-1711.
251. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003; 52: 239-243.
252. Kwon K, Jung SH, Choi C, Park SH. Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin: in healthy premenopausal women. *Int J Cardiol.* 2005; 101(3): 385-390.
253. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5): 1930-1935.
254. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001; 7(8): 947-953.
255. Matsuhisa M, Yamasaki Y, Emoto M, Shimabukuro M, Ueda S, Funahashi T, et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 77(1): 151-154.
256. Hameed KI. Homeostasis Model Assessment–Adiponectin ratio and Adiponectin - Resistin index as markers of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Fac Med Baghdad.* 2013; 55(2): 175-178.
257. Makni E, Moalla W, Lac G, Aouichaoui C, Cannon D, Elloumi M, et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. *Ann Endocrinol* 2012; 73(1): 26-33.
258. Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Gomez-Perez FJ, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Total and high molecular weight adiponectin have similar utility for the identification of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 23(9): 26.

259. Zhai W, Xu C, Ling Y, Liu S, Deng J, Qi Y, et al. Increased lipolysis in adipose tissues is associated with elevation of systemic free fatty acids and insulin resistance in perilipin null mice. *Horm Metab Res* 2010; 42(4): 247-253.
260. Eyileten Z, Yilmaz MI, Kaya K, Akar AR, Kahraman D, Bingol S, et al. Coronary Artery Bypass grafting Ameliorates the decreased plasma Adiponectin level in Atherosclerotic patients; *Tohoku J. Exp. Med.* 2007; 213: 71-77.
261. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013; 64(1): 1-10.
262. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
263. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 85-89.
264. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. Reduced Adiponectin Level Is Associated With Severity of Coronary Artery Disease. *Int Heart J* 2007; 48(2): 149-153.
265. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, et al. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res.* 2005; 115(6): 483-490.
266. Kitta Y, Takano H, Nakamura T, Kodama Y, Umetani K, Fujioka D, et al. Low adiponectin levels predict late in-stent restenosis after bare metal stenting in native coronary arteries. *International Journal of Cardiology* 2008; 131(1): 78-82.
267. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation.* 2005; 111(6): 747-753.
268. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90(5): 528-533.
269. Broedl UC, Leberherz C, Lehrke M, Stark R, Greif M, Becker A, et al. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. *PLoS One.* 2009; 4(3): 4733.
270. Kim OY, Koh SJ, Jang Y, Chae JS, Kim JY, Kim HJ, et al. Plasma adiponectin is related to other cardiovascular risk factors in nondiabetic Korean men with CAD, independent of adiposity and cigarette smoking: Cross-sectional analysis. *Clinica Chimica Acta* 2006; 370(1-2): 63-71.
271. Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, et al. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis* 2013; 229(1): 222-227.
272. Fumiyuki O, Seigo S, Sunao K, Hidetomo M, Tohru F, Tomohiro S, et al. Hypoadiponectinemia is Associated With Impaired Glucose Tolerance and Coronary Artery Disease in Non-Diabetic Men. *Circ J* 2007; 71: 1703-1709.

273. Dzielińska Z, Januszewicz A, Wiecek A, Demkow M, Makowiecka-Cieśla M, Prejbisz A, et al. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein-adiponectin in hypertensive men with coronary artery disease. *Thrombosis Reserch*. 2003; 110(5-6): 365-369.
274. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, et al. Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72(1): 23-28.
275. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol*. 2007; 40(2): 55-67.
276. Oliveira GB, França JI, Piegas LS. Serum Adiponectin and Cardiometabolic Risk in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(5): 399-409.
277. Ambroziak M, Bartoszewicz Z, Budaj A. Total and high molecular weight adiponectin are decreased in young patients with myocardial infarction. *Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13): 530-530.
278. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28(3): 292-298.
279. Basati G, Pourfarzam M, Movahedian A, Samsamshariat SZ, Sarrafzadegan N. Reduced plasma adiponectin levels relative to oxidized low density lipoprotein and nitric oxide in coronary artery disease patients. Plasma adiponectin levels were negatively correlated with oxidized-LDL, high sensitivity C-reactive protein, lipid profile. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(7): 1129-1135.
280. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despre's JP. Visceral Obesity The Link Among Inflammation, Hypertension, and Cardiovascular Disease, *Hypertension* 2009; 53: 577-584.
281. McManus DD, Lyass A, Ingelsson E, Massaro JM, Meigs JB, Aragam J, et al. Relations of circulating resistin and adiponectin and cardiac structure and function: the Framingham Offspring Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(9): 1882-1886.
282. Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, et al. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(10): 2124-2126.
283. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart and Vessels* 2009; 24(1): 1-7.
284. Shibata R, Numaguchi Y, Matsushita K, Sone T, Kubota R, Ohashi T, et al. Usefulness of adiponectin to predict myocardial salvage following successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101(12): 1712-1715.
285. Ribeiro PA, Scavetta K, Oh C, Al-Zaibag M, Jutzy KR, Caldron R, et al. Long-term clinical results after stent implantation in old obstructed saphenous vein graft. *Chest* 2000; 118(3): 750-755.
286. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(2): 534-539.

287. Hideto S, Shin-ichiro M, Keijiro S. Significance of changes in plasma adiponectin concentration after the implantation of stents in patients with stable angina *Journal of Cardiology* 2008; 52(1): 17-23.
288. Iacobellis G, Cotesta D, Petramala L, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Letizia C. Intracoronary adiponectin levels rapidly and significantly increase after coronary revascularization. *Int J Cardiol.* 2010; 144(1): 160-163.
289. Otsuka F, Sugiyama S and Sugiyama S. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48 (6): 1155-1162.
290. Moldoveanu E, Mut-Vitcu B, Tanaseanu GR, Marta DS, Manea G, Kosaka T, et al. Low basal levels of circulating adiponectin in patients undergoing coronary stenting predict in-stent restenosis, independently of basal levels of inflammatory markers: lipoprotein associated phospholipase A2, and myeloperoxidase. *Clin Biochem.* 2008; 41(18): 1429-1433.
291. Sako H, Miura S, Saku K. Significance of changes in plasma adiponectin concentration after the implantation of stents in patients with stable angina *Journal of Cardiology* 2008; 52(1): 17-23.
292. Dunajska K, Milewicz A, Jedrzejuk D, Szymczak J, Kuliczkowski W, Salomon P, et al. Plasma Adiponectin Concentration in Relation to Severity of Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors in Middle-Aged Men. *Endocrine* 2004; 25 (3): 215-221.
293. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W and Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal* 2005; 26: 1640-1646.
294. Watanabe T, Sato K, Itoh F, Wakabayashi K, Shichiri M, Hirano T. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors (Basel)* 2012; 12(4): 4974-4985.
295. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17(8): 275-283.
296. Kim JY, Ahn SV, Yoon JH, Koh SB, Yoon J, Yoo BS, et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. *Diabetes Care* 2013; 36(6): 1547-1553.
297. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *European Heart Journal.* 2006; 27(19): 2300-2309.
298. Lisowska A, Tycinska A, Knapp M, Sawicki R, Lisowski P, Musiał WJ, et al. Adiponectin—an independent marker of coronary artery disease occurrence rather than a degree of its advancement in comparison to the IMT values in peripheral arteries. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(7-8): 749-752.

9. ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА

АД	<i>Adiponectin, AD</i>	АДИПОНЕКТИН
АИМ	<i>Infarctus myocardii acutus</i>	Акутни инфаркт миокарда
АКС	<i>Acute coronary syndrome</i>	Акутни коронарни синдром
АП	<i>Angina pectoris</i>	Ангина пекторис
Бајпас	<i>Bypass</i>	Аорто-коронарно премошћавање
ДМТ2	<i>Diabetes mellitus</i>	Дијабетес мелитус типа 2 (шећерна болест)
ИБС	<i>Ischaemia heart disease</i>	Исхемијска болест срца
КБ	<i>Coronary artery disease, CAD</i>	Коронарна болест
КВБ	<i>Cardiovascular disease, CVD</i>	Кардиоваскуларна болест
КВС	<i>Cardiovascular</i>	Кардиоваскуларни
КП	<i>Blood pressure, BP</i>	Крвни притисак
МС	<i>Metabolic syndrome, MS</i>	Метаболички синдром
НАП	<i>Angina pectoris nonstabilis</i>	Нестабилна ангина пекторис
САП	<i>Angina pectoris stabilis</i>	Стабилна ангина пекторис
СЗО	<i>World Health Organization, WHO</i>	Светска здравствена организација
СМК	<i>Free fatty acids, FFA</i>	Слободне масне киселине
Acyrp	<i>Adipocyte complement-related protein</i>	Адипоцитни комплемент-везујући протеин
AdipoR-1(2)	<i>Adiponectin receptors</i>	Адипонектински рецептори
ADP	<i>Adenosine diphosphate</i>	Аденозин-дифосфат
AMP	<i>Adenosine monophosphate</i>	Аденозин-монофосфат
AMPK	<i>Adenosine monophosphate protein kinase</i>	Активирани протеинска киназа
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>	Анализа варијансе
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>	Анализа коваријансе
APPL	<i>Adaptor protein containing PH domain</i>	Адоптерни протеин
АТР	<i>Adenosine triphosphate</i>	Аденозин-трифосфат
BMI	<i>Body mass index</i>	Индекс телесне масе
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i>	Мождани натриуретски пептид
C/EBP- α	<i>CCAAT/enhancer-binding protein-α</i>	ССААТ/појачани везујући протеин α
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>	Циклични аденозин монофосфат
cGMP	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>	Циклични гуанозин монофосфат
CI-95%	<i>Confidence Interval-95%</i>	95% интервал поузданости
COOH-	<i>Carboxyl group</i>	Карбоксилна група
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>	Циклооксигеназа-2

CREB	<i>cAMP response element binding protein</i>	Протеин за <i>cAMP</i> -респонзивни елемент
CRP	<i>C-reactive protein</i>	C-реактивни протеин
DEXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry scan</i>	Двострука фотонска апсорпциометрија X-зрака
E/A	<i>Diastolic function</i>	Дијастолна функција
EF	<i>Ejection Fraction</i>	Ејекциона фракција
EDD		Енддијастолни дијаметар
ESD		Ендсistolни дијаметар
EHO	<i>Echocardiograph, EHO</i>	Ехокардиографија
EKG	<i>Electrocardiogram, ECG</i>	Електрокардиограм
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Ензим-повезани имуносорбентни есеј
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>	Ендотелна азот-оксид синтетаза
EPC	<i>Endothelial progenitor cell</i>	Ендотелна прогениторна ћелија
ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>	Ендоплазматски ретикулум
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>	Екстрацелулар.-сигнал. регулисана киназа
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	Европско друштво кардиолога
E-selectin	<i>Endothelial-leucocyte adhesion molecule</i>	E-селектин
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>	Европско друштво за хипертензију
ET-1	<i>Endothelin-1</i>	Ендотелин-1
EU	<i>European Union</i>	Европска унија
FAT _(%)	<i>Whole body fat</i>	Укупна колична масног ткива (%)
G6PC	<i>Glucose 6-phosphatase</i>	Глукоза-6-фосфатаза
GLUT4	<i>Glucose transporter</i>	Глукозни транспортер
GTP	<i>Guanosine-5'-triphosphate</i>	Гванозин-5'-трифосфат
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>	HDL-холестерол
HLK	<i>Left ventricular hypertrophy, LVH</i>	Хипертрофија леве коморе
HMW	<i>High molecular weight</i>	Високе молекулске тежине
HOL	<i>Cholesterol total</i>	Укупни холестерол
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>	Хомеостатски модел процене
hs-CRP	<i>Haysensitive-CRP</i>	Високосензитивни CRP
HSP	<i>Heat shock protein</i>	Топлотни шок протеин
ICAM	<i>Intercellular adhesion molecule</i>	Интерцелуларни адхезиони молекул
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>	Међународна федерација за дијабетес
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i>	Поремећена гликемија наше

IFN	<i>Interferon</i>	Интерферон
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>	Инсулину сличан фактор раста
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i>	Нарушена толеранција гликозе
IL	<i>Interleukin</i>	Интерлеукин
I κ B- α	<i>Inhibitory κB- α</i>	Инхибитор κ B- α
IR	<i>Insulin resistance</i>	Инсулинска резистенција
IRS	<i>Insulin receptor</i>	Инсулински рецептор
IRSS	<i>Insulin receptor substrate</i>	Супстрат инсулинског рецептора
IVS		Дебљина интервентрикуларног септума
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i>	<i>c-Jun N</i> -терминална киназа
LAD	<i>Left anterior descending artery</i>	Предња десцендетна грана леве коронарне артерије
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	LDL-холестерол
LKB1	<i>Liver kinase B1</i>	Хепатична киназа
LMW	<i>Low-molecular weight</i>	Ниске молекулске тежине
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>	Липопротеинска липаза
MANOVA	<i>Multivariate Analysis of Variance</i>	Мултиваријациона анализа варијансе
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>	Митогеном активирана протеинска киназа
MCP	<i>Monocyte chemoattractant protein</i>	Моноцитно хемотактички протеин
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>	Матрикс металопроотеиназа
MMW	<i>Middle-molecular weight</i>	Средње молекулске тежине
NADPH	<i>Nikotinamid-adenindinukleotid-phosphate</i>	Никотин-амид-аденин динуклеотид Ф
NF- κ B	<i>Nuclear factor-κB</i>	Нуклеарни фактор- κ B
NO	<i>Nitric oxide</i>	Азот оксид (азот моноксид)
OGTT	<i>Oral glucose tolerance test</i>	Орални глукоза толеранс тест I-гликемија наште, II-гликемија у 120 мин.
OK	<i>Hip circumference</i>	Обим кукова
OS	<i>Waist circumference</i>	Обим струка
OS/OK	<i>Waist to Hip Ratio, WHR indeks</i>	Однос обима струка и обима кукова
oxLDL	<i>Oxidized low-density lipoprotein</i>	Оксидовани LDL
PAI	<i>Plasminogen activator inhibitor</i>	Инхибитор активатора плазминогена
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>	Перкутана коронарна интервенција
PDGF-BB	<i>Platelet-derived growth factor-BB</i>	Тромбоцитни фактор раста
PEPCK	<i>Phosphoenolpyruvate carboxykinase</i>	Фосфоенолпируват карбоксикиназа

PGC-1 α	<i>PPAR-γ coactivator 1-alpha</i>	Коактиватор рецептора <i>PPAR-γ-1α</i>
PG-E2	<i>Prostaglandin - E2</i>	Простагландин-Е2
PH	<i>Pleckstrin homology domain</i>	Плекстрински хомологни домен
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>	Фосфатидилинозитол 3-киназа
PKA (V)	<i>Rrotein kinase A (V)</i>	Протеинска киназа А (V)
PPAR- γ (α)	<i>Peroxisome Proliferator - Activated Receptor gamma (α)</i>	Пероксизом - пролифераторно активирани рецептор- γ (α)
PTB	<i>Phosphotyrosine-binding</i>	Фосфотирозин-везујући домен
RAAS	<i>Renin angiotensin aldosterone system</i>	Ренин ангиотензин алдостерон систем
RCA	<i>Right coronary artery</i>	Десна коронарна артерија
RIA	<i>Radioimmunoassay</i>	Радиоимуноесеј
ROS	<i>Reactive oxidative species</i>	Реактивне кисеоничке врсте
S1P	<i>Sphingosine-1-phosphate</i>	Антиапоптотски фактор
SD	<i>Standard deviations</i>	Стандардна девијација
SF	<i>Heart rate, HR</i>	Срчана фреквенција
SLE	<i>Lupus erythematosus</i>	Системски еритемски лупус
SNS	<i>Sympatic nerve system</i>	Симпатички нервни систем
Sp1	<i>Specificity protein 1</i>	Специфични протеин 1
SR-A (V)	<i>Scavenger receptors class A (V)</i>	Рецептори „чистачи” класе А (V)
SREBP	<i>Sterol regulatory element-binding proteins</i>	Стерол регулаторни елемент-везујући протеин
TFPI	<i>Tissue factor pathway inhibitor</i>	Инхибитор пута ткивног фактора
TG	<i>Tryglicerides</i>	Триглицериди
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>	Трансформишући фактор раста-бета
TIMP	<i>Tissue inhibitors of metalloproteinases</i>	Ткивни инхибитор металопротеиназа
TLR-4	<i>Toll-like receptor-4</i>	
TM	<i>Body mass, BM</i>	Телесна маса
TNF- α	<i>Tumour necrosis factor-α</i>	Фактор туморске некрозе-алфа
TV	<i>Body height, BH</i>	Телесна висина
VCAM	<i>Vascular cell-adhesion molecule</i>	Васкуларни ћелијски адхезиони молекул
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Васкуларни ендотелни фактор раста
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>	Липопротеин врло ниске густине
VMT	<i>Visceral adipose tissue, VAT</i>	Висцерално масно ткиво
X	<i>Arithmetic mean</i>	Аритметичка средина
ZZ		Дебљина задњег зида



Б И О Г Р А Ф И Ј А

**Сања
Стојановић**

Датум и место рођења:
30.07.1978. године, Ћуприја, Србија
Адреса: Булевар Немањића 105/8, Ниш
Телефон (фиксни): 018 - 221193
Телефон (мобилни): 063-445-481
Е - mail: sanjastdr@gmail.com



РАДНО ИСКУСТВО:

Институт за лечење и рехабилитацију "Нишка Бања"

- Доктор медицине, заснован радни однос на одређено време 01.07.2013. - у току
15.06.2011. - 15.07.2011.
- Стручно усавршавање и волонтерски рад 01.04.2007. - 15.06.2011.

ОБРАЗОВАЊЕ:

- Медицински факултет у Крагујевцу
- * Докторске студије из области интерне медицине, смер кардиологија 2007/2008. - у току
 - Докторски испит са оценом 10А (прва у рангу) 07.10. 2009.
 - Одобрена теза докторске дисертације по теми "Повезаност нивоа адипонектина у серуму пацијента у зависности од метаболичког синдрома и коронарне болести" 24.01.2011.
 - Датум одбране докторске дисертације
- Медицински факултет у Нишу 1997 - 2006.
 - Доктор медицине, дипломирала са оценом 10. 06.04.2006.
 - Положила стручни испит за доктора медицине 29.11.2006.
- Медицинска школа Ћуприја 1993 - 1997.

ПОЗНАВАЊЕ ЈЕЗИКА: Енглески.

РАД НА РАЧУНАРУ:

Коришћење програма: Интернет, MS Word, Power Point, Exel, Adobe Photoshop, SPSS.

ЛИЧНЕ ОСОБИНЕ:

Професионалност, поштовање субординације, одговорност, упорност, истрајност, тимски рад, иновативност, комуникативност, скромност, културно понашање.

ОСТАЛО:

- Курс ургентне медицине у Заводу за хитну медицинску помоћ Ниш.
- Учесник бројних семинара, симпозијума и конгреса.
- Учесник бројних истраживачких пројеката.

ЛИСТА НАУЧНИХ ПУБЛИКАЦИЈА:

1. **Сања Стојановић**. Рационална примена антихипертензива у регресији хипертрофије леве коморе. Први национални конгрес рационалне терапије у медицини, 2008; 55.
2. **Сања Стојановић**. Корисни ефекти антихипертензивне терапије - преглед великих клиничких студија. Медицински часопис српског лекарског друштва Крагујевац, 2009; 2: 48-53.
3. **Сања Стојановић**, Милан Шљивић. Остеопороза у мушкараца - приказ пацијента. Дијагностика и лечење остеопорозе, 2009; 33(4): 167-172.
4. **Sanja Stojanović**, Marina Deljanin-Ilić. Blocking of renin - angiotensin - aldosterone system: message from large clinical studies. Acta.Fac.Med.Naiss.2009; 23(3):151-157. (M53)
5. Тодорка Савић, **Сања Стојановић**, Д. Нешић. Метастатски тумори срца-приказ случаја. Balneoclimatologia, 2011; 35(2): 207-217.
6. Дејан Христов, Марина Дељанин-Илић, Катарина Марковић, **Сања Стојановић**. Примена мулти-слајс компјутеризоване томографије ангиографије (МКТА) у дијагнози коронарне артеријске болести. Acta.Fac.Med.Naiss 2011; 28(1): 59-62. (M52)
7. **Sanja Stojanovic**, Todorka Savic, Danica Nestic. Metastatic tumors of the heart. Serbian National Section of the Balkan Medical Union, 21-23 September 2012. Nis-Serbia.
8. **Sanja Stojanovic**, Marina Deljanin-Ilic, Dejan Petrovic, Bojan Ilic, Ivana Pavlovic-Krstic, Nebojsa Krstic, Aleksandar Djukic, Irena Dimov, Snezana Zivanovic, Valentina Nikolic, Sanja Peric. Adiponectin a key adipocine in the process atherosclerosis. Serbian National Section of the Balkan Medical Union, 21-23 September 2012. Nis-Serbia.
9. Владимир Илић, **Сања Стојановић**, Слађана Мићић, Мића Крстић, Мирослава Стојановић, Виолета Димитријевић, Татјана Ђукановић. Приказ пацијента са генерализованом атеросклерозом. Срце и крвни судови, 2013; 32: 285.
10. Дејан Петровић, Марина Дељанин Илић, Бојан Илић, Виктор Стоичков, Драган Маринковић, **Сања Стојановић**. Ефекат на степен гојазности и атерогене индексе у групи веома старих особа током кардиоваскуларне рехабилитације. Срце и крвни судови, 2013; 32: 285.
11. Дејан Петровић, Марина Дељанин Илић, Стеван Илић, Виктор Стоичков, Бојан Илић, Драган Маринковић, Дејан Симоновић, **Сања Стојановић**. Млад болесник са вентрикуларном фибрилацијом и уграђеним кардиовертер дефибрилатором на терену миокардитиса: приказ случаја. Balneoclimatologia.4, 2013; 37(2): 209-217.
12. **Sanja Stojanović**, Irena Dimov, Marina Deljanin Ilić, Stevan Ilić. Adiponectin as a prognostic marker of prehypertension and hypertension patients. Serbian Cardioneurology Association KARNEF. 9-11 May 2013. Nis-Serbia.
13. **Сања Стојановић**, Марина Дељанин Илић, Стеван Илић, Светлана Ђукић, Бојан Илић, Дејан Петровић, Александар Јовановић. Адипонектин као потенцијални прогностички маркер прехипертензије и хипертензије. Balneoclimatologia.4, 2013; 35(2): 275-287.

14. **Сања Стојановић**, Марина Делјанин Илић, Владимир Илић, Виолета Димитријевић, Соња Стојановић, Дејан Петровић, Маја Марковић, Слађана Мићић. Повезаност коштане минералне густине и параметара гојазности код пацијената са метаболичким синдромом и коронарном болешћу. *Valneoclimatologia*, 2014; 38(2): 307-317.

15. **Sanja Stojanović**, Marina Deljanin Ilić, Stevan Ilić, Dejan Petrović, Svetlana Đukić. The significance of adiponectin as biomarker in metabolic syndrome and/or coronary artery disease. [*прихваћен за штампу и биће објављен у Војносанитетском прегледу 2015; September vol. 72 (No. 9): pp..*]. (M23)

16. Dejan Petrović, Marina Deljanin Ilić, **Sanja Stojanović**, Viktor Stoičkov. Acute Myocardial Infarction with an Initially Non-Diagnostic Electrocardiogram - Clinical Intuition is Crucial for Decision Making. *Acta.Fac.Med.Naiss* 2014; 31(3): 201-206.

17. **Сања Стојановић**, Марина Делјанин Илић, Стеван Илић, Дејан Петровић, Маја Марковић, М. Стефановић. Значај адипонектина у (пре)гојазности. Други српски конгрес о гојазности са међународним учешћем Златибор, 9-12. октобар 2014.