

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Svetlana J. Milenković

**Povezanost nivoa leptina i adiponektina sa
somatskim i metaboličkim parametrima
diskordantnih blizanaca**

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Svetlana J. Milenković

**Association of Leptin and Adiponectin Levels
with Somatic and Metabolic Parameters in
Discordant Twins**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

Mentor:

Prof. dr Borisav Janković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Mirković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof. dr Darko Plećaš, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

2. Prof. dr Silvija Sajić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

3. Prof. dr Syjetlana Maglajlić Đukić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, u penziji

Datum odbrane:

Mojim sinovima,

Dušanu, Urošu i Aleksi

Povezanost nivoa leptina i adiponektina sa somatskim i metaboličkim parametrima diskordantnih blizanaca

Sažetak

Intrauterusni zastoj rasta (IUZR) je jedan od vodećih uzroka perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Hipertenzija, insulinska rezistencija (IR), dijabetes mellitus tip 2 (T2DM), metabolički sindrom (MS), nizak rast i osteoporoza se dovode u vezu sa IUZR. Skorašnje kliničke i eksperimentalne studije su rasvetlile ulogu koju masno tkivo igra u razvoju insulinske rezistencije i MS kao posledica fetalnog programiranja in utero

Cilj ove studije je bio da ispita da li je koncentracija adipokina u krvi pupčanika (P) i u trećem danu (d3) povezana sa usporenim fetalnim rastom i nivoom lipida kod blizanaca sa IUZR. Testirana je povezanost nivoa leptina i adiponektina sa somatskim parametrima i IR na rođenju i u d3 kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca.

U studiju je uključeno 36 diskordantnih (razlika u porođajnoj telesnoj masi-TM \geq 20% računato u odnosu na većeg blizanca) i 42 konkordantna para blizanaca (razlika u TM \leq 10%), rođenih \geq 32 gestacionih nedelja (GN). TM manjeg blizanca je bila ispod 10. percentila (IUZR blizanc) udruženo sa abnormalnim protocima u umbilikalnoj arteriji. Iz venske krvi iz pupčanika kao i iz venske krvi uzete u trećem danu pre jela (d3) su određivani nivoi hormona (leptin, adiponektin, insulin) i bihemijski parametri (glukoza, ukupni holesterol-TC, high density lipoprotein holesterol –HDL C, low density lipoprotein holesterol-LDL C i trigliceridi-TG). Indeksi body mass index-BMI, ponderalni indeks-PI, homeostasis model assesment insulin resistance index-HOMA IR, TG/HDL C i glukoza/insulin (G/I) su izračunati a poslednja tri predstavljaju markere insulinske rezistencije/senzitivnosti.

Rezultati: U diskordantnoj grupi nivoi leptina i leptina/TM u krvi iz pupčanika i d3 bili su uporedivi između IUZR i blizanaca sa odgovarajućim rastom (appropriate for gestational age-AGA). Kada smo poredili blizance rođene posle 35 GN koncentracije leptina su bile značajno niže kod IUZR blizanaca u d3 (p=0,011). Nivoi leptina i L/TM u d3 su bili značajno viši kod diskordantnih u odnosu na konkordantne blizance (razlike između grupa) (AGA vs. veći, p=0,001 i IUGR vs. manji p=0,004; p=0,001 i p=0,001 respektivno). Koncentracije adiponektina i insulina izmerene na rođenju i u d3 kao i u podgrupi \geq 35 GN nisu se statistički značajno razlikovale između IUZR i AGA blizanaca. Međutim adiponektin/TM je bio viši kod IUZR blizanaca kako u odnosu na AGA blizance tako i u odnosu na manje konkordantne blizance u oba merenja (p=0,002 i p=0,035 respektivno unutar parova i p=0.022 i p=0.002 između parova).

U grupi blizanaca ≥ 35 GN nivo insulina je bio statistički značajno viši kod IUZR u odnosu na manjeg konkordantnog blizanca u d3 ($p=0,044$). Na rođenju su indeksi G/I i HOMA IR bili slični između grupa dok je TG/HDL bio značajno viši kod IUZR u poređenju sa AGA ($p=0,002$) i manjim konkordantnim blizancima ($p=0,014$). U d3 IUZR blizanci su pokazali nešto niže vrednosti G/I u odnosu na AGA i signifikantno niže vrednosti u odnosu na manje konkordantne blizance ($p=0,031$). HOMA IR u d3 je bio uporediv između grupa. TG/HDL C u d3 je ostao viši kod IUZR blizanaca u odnosu na AGA blizance ($p=0,008$). Kod IUZR blizanaca HOMA IR, G/I i TG/HDL nisu bili povezani sa nivoom bilo kog adipokina za razliku od većih konkordantnih blizanaca u d3 gde je leptin pozitivno korelirao sa HOMA IR i negativno sa G/I i TG/HDL (marginalno). Kod IUZR blizanaca adiponektin i insulin su pokazali pozitivnu povezanost ($p=0,041$) dok je kod manjih konkordantnih blizanaca ova povezanost bila inverzna ($p=0,032$). Postojala je korelacija između leptina, ali ne i adiponektina ili insulina, i TM ($p=0,033$), dužine ($p=0,033$) i obima glave ($p=0,031$) kod IUZR blizanaca. Kod IUZR blizanaca nivo TG je bio značajno viši ($p=0,003$) dok su nivoi TC ($p=0,029$), HDL C ($p=0,013$) i LDL C ($p=0,033$) bili značajno niži na rođenju. U trećem danu HDL C je bio signifikantno niži ($p=0,004$) a TG su bili viši ($p=0,011$) kod blizanaca sa zastojećem rasta. U diskordantnoj grupi promene u nivou lipida nisu bile povezane sa adipokinima. Suprotno od njih kod konkordantnih blizanaca na rođenju insulin je inverzno korelirao sa TC ($p=0,003$), HDL C ($p=0,03$) i TG ($p=0,001$) dok je adiponektin bio pozitivno povezan sa TG ($p=0,001$). U trećem danu jedino je zabeležena povezanost između leptina i HDL C kod većih konkordantnih blizanaca ($p=0,003$). Na rođenju nije bilo polne razlike u nivou leptina, adiponektina i insulina. Adiponektin i insulin su bili značajno viši kod muških blizanaca sa IUZR u d3 ($p=0,019$ i $p=0,02$).

Zaključak: Naši rezultati koji su pokazali da je kod novorođenčadi sa fetalnim zastojećem u rastu nivo leptina niži i da je povezan sa somatskim parametrima, kao i da je kod ove dece poremećen nivo lipida u ranom neonatalnom uzrastu, jesu dokazi koji govore u prilog teoriji o fetalnom programiranju. Povezanost između leptina, insulina i HOMA IR kod konkordantnih blizanaca upućuje na zaključak da bi leptin mogao biti značajan metabolički marker fetalnog i ranog neonatalnog rasta. Povezanost leptina, adiponektina i insulina sa lipidnim statusom kod konkordantnih blizanaca ukazuje na potrebu za daljim istraživanjem u ovoj oblasti.

Ključne reči: IUZR, leptin, adiponektin, lipidi, insulinska rezistencija, fetalno programiranje

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neonatologija, Intrauterusni zastoj rasta

Association of Leptin and Adiponectin levels with Somatic and Metabolic Parameters in Discordant Twins

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. Hypertension, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolic syndrome (MS), short stature and osteoporosis were found to be associated with IUGR. The recent clinical and experimental studies have highlighted the role of adipose tissue (AT) in the development of insulin resistance and MS as consequences of fetal programming in utero.

The aim of this study was to explore whether adipokines concentrations in cord blood (CB) and on day3 (d3) were related to impaired fetal growth and lipids in IUGR twins. The relationship between leptin and adiponectin levels with somatic parameters and IR at birth and on d3 in discordant and concordant twins were tested.

Patients and methods: 36 discordant (birth weight BW discordance $\geq 20\%$ calculated in relation to the heavier cotwins) and 42 concordant (birth weight discordance $\leq 10\%$) twin pairs ≥ 32 gestational weeks (GW) were included. BW of the smaller twins was less than 10th percentile (IUGR twins) with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry. Umbilical venous CB and venous blood samples on d3 were obtained from each pair of twins in the fasting state both for hormone determination (leptin, adiponectin and insulin) and biochemical analysis (glucose, total cholesterol-TC, high density lipoprotein cholesterol –HDL C, low density lipoprotein cholesterol-LDL C and triglyceride-TG). Indices body mass index-BMI and ponderal index- PI, homeostasis model assessment insulin resistance index HOMA IR, TG/HDL C and glucose/insulin (G/I) ratio were calculated as a markers of insulin resistance/sensitivity.

Results: Within the discordant group leptin and leptin/PTM levels in cord blood and on d3 were comparable between AGA (appropriate for gestational age) twins and IUGR twins. When we compared late preterm and term twins (≥ 35 GW) on d3 leptin concentration was significantly lower in IUGR twins ($p=0,011$). Leptin levels and L/BW were higher in discordant as compared to concordant twins (interpair difference) on day 3 (AGA vs. larger, $p=0.001$ and IUGR vs. smaller, $p=0.004$; $p=0,001$ and $p=0,001$ respectively). Adiponectin and insulin concentration measured in AGA and IUGR twins as well as in ≥ 35 GW discordant twins at birth and on d3 showed no statistically significant differences. However, adiponectin/BW was higher in IUGR twins as compared to AGA cotwins and to smaller concordant twins in CB and on d3 ($p=0,002$ and $p=0,035$ respectively for intrapair and $p=0.022$ and $p=0.002$ for interpair difference). In

group of twins ≥ 35 GW on d3 we found significantly higher insulin levels in IUGR as compared to smaller concordant twins ($p=0,044$). At birth indices G/I and HOMA IR were similar between the groups of twins while TG/HDL was significantly higher in IUGR compared to AGA co-twins ($p=0,002$) and to smaller concordant twins ($p=0,014$). On d3 IUGR twins showed slightly lower G/I compared to AGA co-twins and significantly lower values compared to smaller concordant twins ($p=0,031$). HOMA IR on d3 was comparable between groups. TG/HDL C on d3 remained higher in IUGR twins than in AGA co-twins ($p=0,008$). In IUGR twins HOMA IR, G/I and TG/HDL were unrelated to any adipokine levels in contrast to larger concordant twins where leptin showed a positive correlation with HOMA IR and inverse association with G/I and TG/HDL C (marginally) on d3. In IUGR twins adiponectin and insulin correlated positively ($p=0,041$) while in smaller concordant twins this relation was inverse ($p=0,032$). Correlation between leptin, but not adiponectin or insulin level, and BW ($p=0,033$), birth length ($p=0,033$) and head circumference ($p=0,031$) in IUGR twins was recorded. In IUGR twins TG levels were significantly higher ($p=0,003$) while TC ($p=0,029$), HDL C ($p=0,013$) and LDL C ($p=0,033$) levels were significantly lower at birth. On D3 HDL C were significantly lower ($p=0,004$) and TG were higher ($p=0,011$) in growth restricted twins. Within the discordant group, the alterations in lipid levels were not related to any adipokines. In contrast to that, within concordant twin pairs at birth insulin correlated inversely with TC ($p=0,003$), HDL C ($p=0,03$) and TG ($p=0,001$) while adiponectin positively correlated with TG ($p=0,001$). On d3 the association between leptin and HDL C was recorded only in larger concordant twins ($p=0,003$). No gender difference were found in discordant and concordant twins for leptin, adiponectin and insulin at birth. Adiponectin and insulin were significantly higher in male IUGR twins on d3 ($p=0,019$ and $p=0,02$).

Conclusions: Our results show lower leptin levels in newborns with fetal growth restriction, which is connected with somatic parameters. Furthermore, disturbed lipid levels at early neonatal age were also recorded in these cases. These findings are evidence in support to the fetal programming theory. The association between leptin, insulin and HOMA IR in concordant twins indicates that leptin could be an important metabolic marker in fetal and early neonatal growth and development. The reported relationship between leptin, adiponectin and insulin with lipids in concordant twins necessitates the further investigations in this field.

Keywords: IUGR, leptin, adiponectin, lipids, insulin resistance, fetal programming

Scientific field: Medicine

Field of scientific expertise: Neonatology, Intrauterine growth restriction

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Fetalno poreklo bolesti odraslih	2
1.2. Fetalno programiranje - mehanizam nastanka.....	4
1.2.1. Ishrana u trudnoći i laktaciji.....	4
1.2.2. Catch up rast i longitudinalne studije	5
1.2.3. Epigenetske promene	9
1.3. Masno tkivo.....	9
1.3.1. Uloga masnog tkiva u fetalnom programiranju.....	10
1.3.2. Masno tkivo i metabolički poremećaji	11
1.4. Leptin	13
1.4.1. Metabolički efekti leptina.....	14
1.4.2. Leptin, hipotalamus i programiranje	16
1.5. Adiponektin.....	19
1.5.1. Metabolički efekti adiponektina	22
1.6. Adipokini u trudnoći	24
1.7. Adipokini i fetalni rast.....	26
1.7.1. Leptin i fetalni rast	26
1.7.2. Adiponektin i fetalni rast.....	26
1.8. Definicija IUZR.....	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	31
3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA	32
3.1. Pacijenti.....	32
3.2. Sakupljanje uzoraka krvi	33
3.3. Određivanje leptina, adiponektina i insulina	33
3.4. Biohemijske analize	34
3.5. Određivanje insulinske senzitivnosti	34
3.6. Statistička analiza	34
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	35
4.1. Demografske i kliničke karakteristike blizanaca i njihovih majki	35
4.1.1. Opšte karakteristike grupa blizanaca.....	35
4.1.2. Demografske i kliničke karakteristike majki blizanaca.....	37
4.1.3. Kliničke karakteristike blizanaca unutar grupa i somatski parametri.....	40

4.2.	Glikemija u krvi pupčanika (p) i u trećem danu (d3)	47
4.3.	Nivoi lipida u krvi pupčanika i u trećem danu	48
4.4.	Koncentracije leptina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	59
4.4.1.	Poređenje nivoa leptina na rođenju (p) i u trećem danu (d3)	62
4.4.2.	Koncentracije leptina kod blizanaca ≥ 35 GN	62
4.4.3.	Leptin/TM kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	64
4.4.4.	Polne razlike u nivou leptina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	66
4.5.	Koncentracije adiponektina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	67
4.5.1.	Poređenje nivoa adiponektina na rođenju i u trećem danu	68
4.5.2.	Koncentracije adiponektina kod blizanaca ≥ 35 GN	69
4.5.3.	Adiponektin/TM kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	70
4.5.4.	Polne razlike u nivou adiponektina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	73
4.6.	Koncentracije insulina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	75
4.6.1.	Poređenje nivoa insulina na rođenju i u trećem danu	77
4.6.2.	Koncentracije insulina kod blizanaca ≥ 35 GN	78
4.6.3.	Polne razlike u nivou insulina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca	80
4.7.	Indeksi insulinske senzitivnosti/rezistencije	81
4.8.	Korelacije hormona i somatskih parametara	85
4.9.	Korelacije hormona i metaboličkih parametara	87
4.10.	Korelacije hormona i indeksa insulinske senzitivnosti/rezistencije	89
4.11.	Međusobne korelacije hormona i njihovih razlika	91
4.12.	Korelacije adipokina i gestacione zrelosti	92
5.	DISKUSIJA	93
6.	ZAKLJUČCI	111
7.	LITERATURA	114

1. UVOD

Intrauterusni zastoj rasta (IUZR) je jedna od najznačajnijih tema današnje perinatologije i neonatologije, kako zbog visokog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta ove novorođenčadi tako i zbog rizika za razvoj brojnih zdravstvenih problema u kasnijem uzrastu. Fetalna restrikcija rasta koja je zatim praćena ubrzanim rastom u prvim mesecima života predstavlja inicijalni sled događaja koji vode ka razvoju centralnog tipa gojaznosti i insulinske rezistencije (IR) a potom i pojavi dijabetesa tip 2 (T2DM), metaboličkog sindroma (MS) i kardiovaskularnih bolesti u odraslom dobu (Godfrey 2000). Barker i kolege su osamdesetih godina prošlog veka sproveli opsežne epidemiološke studije na osnovu kojih su zaključili da je pothranjenost „in utero“ jedan od osnovnih uzroka kasnijeg poremećaja rasta ove dece. Ista grupa autora je utvrdila i povezanost male težine na rođenju i bolesti u adultnom dobu (Barker 1989). Hipoteza o “fetalnom poreklu” bolesti ili “Barkerova hipoteza” pretpostavlja da nepovoljni intrauterusni uslovi utiču na fetalni endokrini sistem i metabolizam što bi predstavljalo adaptaciju koja omogućava preživljavanje. Priroda ovog programiranja još uvek nije potpuno jasna.

Regulacija fetalnog rasta je kompleksna i multifaktorijalna a interakcija maternalnih, placentalnih i fetalnih endokrinih faktora ima presudnu ulogu.

Na osnovu radova brojnih autora može se zaključiti da je glavni endokrini regulator fetalnog rasta sistem insulinu sličnih faktora rasta (insulin like growth factors - IGF1 i 2) i njihovih veznih proteina (IGF- binding proteins - IGFBP1-6) (Westwood 2001, Davidson 2006, Verkauskiene 2007). Uloga insulina u regulaciji fetalnog rasta takođe je značajna. Kod svih urođenih poremećaja u produkciji, sekreciji i akciji fetalnog insulina dolazi i do poremećaja fetalnog rasta (agenezija pankreasa, kongenitalno odsustvo Langerhansovih ostrvaca, tranzitorni neonatalni dijabetes).

Pored insulina i insulinu sličnih faktora rasta u literaturi novijeg datuma sve se više pominju i adipokini i njihova moguća umešanost u poremećen fetalni rast i posledice koje iz njega proističu. Do nedavno je vladalo mišljenje da je masno tkivo samo pasivno skladište masti ali raste broj dokaza da je ono važan endokrini organ u kome se sekretuju adipokini sa brojnim biološkim funkcijama. Uloga leptina, i u skorije vreme adiponektina, u patogenezi razvoja metaboličkog sindroma odraslih je dosta ispitivana (Izad 2015, Ayina 2016). Osim povezanosti sa metaboličkom adaptacijom zdravih trudnica (Walsh 2015, Ahlsson 2013, Eriksson 2010) pominje se i njihova povezanost sa razvojem komplikacija vezanih za trudnoću kao što su preeklampsija (Dalamaga 2011, Taylor 2015, Masuyama 2010), gestacioni dijabetes melitus

(Retnakaran 2012, Noureldeen 2014, Saucedo 2011), intraamnijske infekcije (Mazaki Tovi 2010feb) i fetalna restrikcija rasta (BÜke 2014, Wang 2010). Rasvetljavanje uloge adipokina u regulaciji fetalnog rasta i fetalnom programiranju bolesti adultnog doba je važno i sa terapijskog aspekta, što su pokazali i rezultati novijih eksperimentalnih i kliničkih studija (Desai 2007 jun, Desai 2015, Aye 2015, Moon 2013).

1.1. Fetalno poreklo bolesti odraslih

Izraz “fetalno programiranje” je prvi put upotrebio Lucas 1991. godine a koristi se da bi se ukazalo na povezanost fetalnih poremećaja i hroničnih bolesti odraslih ljudi (Gluckman and Hanson 2005). Pretpostavlja se da stimulus koji deluje tokom kritične senzitivne faze razvoja jedinke ostavlja trajne i dugoročne promene u strukturi i funkciji organa (Lucas 2000, Pico 2013).

Povezanost male težine na rođenju i bolesti odraslog doba kao što su gojaznost, insulinska rezistencija, dijabetes, dislipidemija, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti i osteoporozu uočena je osamdesetih godina prošlog veka (Barker 1989, Godfrey 2000). Rezultati većeg broja kliničkih studija su pokazali da se 25-63% slučajeva dijabetesa, hipertenzije i koronarne bolesti kod odraslih može dovesti u vezu sa intrauterusnim zastojem u rastu (Desai 2007 a). Koncept razvojnog porekla zdravlja i bolesti (Developmental Origin of Health and Disease-DOHaD) dobija svoje utemeljenje ne samo u radovima koji analiziraju posledice velike gladi tokom drugog svetskog rata u Holandiji i Lenjingradu (Ravelli 1976, van den Brande 1998) već i u brojnim eksperimentalnim studijama (Vickers 2000, Desai 2005, Zambrano 2006, Duffield 2009, Palou 2012, de Souza 2015). Tokom relativno kratke gladi koja je vladala u Holandiji ratne 1944-1945 godine uočeno je da je telesna masa na rođenju i razvoj određenih bolesti u odraslom dobu povezan sa vremenom kada je trudnica bila izložena gladovanju. Deca čije su majke gladovale u ranoj trudnoći imala su normalnu težinu na rođenju a kao odrasli viši body mass index (BMI) i proaterogeni lipidni profil. Za razliku od njih gladovanje u drugom i trećem trimestru trudnoće dovelo je do rađanja dece sa malom telesnom masom koja su u odraslom dobu razvijala intoleranciju glukoze (Ravelli 1976). Opsada Lenjingrada je trajala više od 800 dana te je tako bilo moguće ispitati efekte pothranjenosti u dva kritična perioda u razvoju: “in utero” i u ranom detinjstvu. Deca rođena tokom velike lenjingradske gladi su bila sitnija, ali za razliku od Holandije, nije uočeno da su kao odrasli imali veću incidencu insulinske rezistencije, dislipidemije i koronarne bolesti.

Mada na prvi pogled slične, ishod ove dve velike gladi u stvari ukazuje i na bitne razlike među njima. U Holandiji se mogu uočiti posledice pothranjenosti u fetalnoj fazi razvoja, dok se u Lenjingradu mogu analizirati posledice udruženog gladovanja in utero i u ranom detinjstvu. Ovo poređenje nas dovodi do postavki takozvane Predictive Adaptive Response (PARs) hipoteze ili “mismatch” teorije koja pretpostavlja da nesklad između uslova in utero i ranog postnatalnog perioda predstavlja osnovu za razvoj bolesti u kasnijem životnom dobu. U uslovima gladovanja fetus prilagođava svoj metabolički i endokrini sistem tako što štedi energiju za funkcionisanje vitalnih organa. Ova adaptacija se dešava na račun smanjenog rasta, a novonastali štedljivi (thrifty) fenotip konzervira energiju tako što smanjuje oksidaciju glukoze u mišićima i usmerava je ka masnom tkivu gde se povećava de novo lipogeneza (Dulloo 2006). Ukoliko i po rođenju bude ograničena dostupnost hrane konzerviranje energije u masnim depoima će biti svrsishodno i neće dovesti do razvoja bolesti u odraslom dobu, kao što se to i desilo u Lenjingradu.

Međutim ukoliko u ranom detinjstvu dete više ne gladije, veća količina hrane od one in utero dovešće do permanentnog stvaranja novih adipocita u masnim depoima i povećanog kapaciteta za skladištenje lipida u već postojećim adipocitima (Sarr 2012). Organizam adaptiran da štedi energiju nastavlja da akumulira masti. Rezultat je stanje antilipolize, povećanje centralnih masnih naslaga i porast nivoa slobodnih masnih kiselina. Produkcija insulina u pankreasu vremenom opada, mišići i masno tkivo postaju rezistentni na insulin, u jetri se povećava stvaranje glukoze. Ovo stanje hiperglikemije i *de novo* lipogeneze se dalje komplikuje oslabljenom akcijom hormona rasta, steroidnih hormona i leptinskom rezistencijom (Calkins 2011, Desai 2015). Nastanak insulinske i leptinske rezistencije, gojaznosti i metaboličkog fenotipa povezuje se sa fetalnim “programiranjem”. To se upravo desilo u Holandiji. Prema PARs hipotezi odstupanje uslova spoljašnje sredine od “in utero” uslova povećava rizik od pojave metaboličkih poremećaja u kasnijem uzrastu (Calkins 2011, Fisher 2012). Posle pothranjenosti tokom fetalnog razvoja, adekvatna količina hrane u ranom detinjstvu dovodi do naglog “catch up” rasta, koji obično vraća jedinku na poziciju na krivulji rasta koja mu prema genetskom potencijalu pripada, ali u kasnijoj fazi ima za posledicu razvoj bolesti.

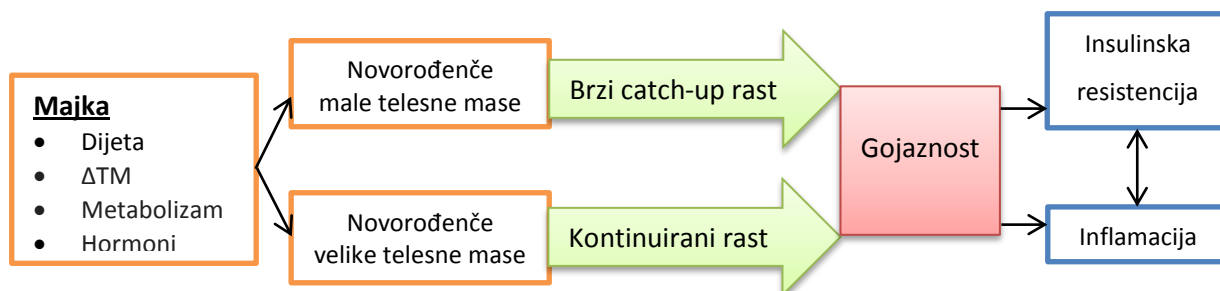
Pored primera iz ratnih godina i u poslednjih nekoliko decenija ima dokaza kako fetalno programiranje utiče na povećanu incidencu gojaznosti kod dece i odraslih. Industrijalizacija i prihvatanje zapadnjačkih navika u ishrani (brza hrana, sedanterni način života) u siromašnoj Indiji, u kojoj se inače rađa veći broj dece sa malom telesnom masom odnosno sa zastojem u rastu, dovela je do naglog porasta broja gojaznih i obolelih od dijabetesa tip2 (Yajnik 2014).

1.2. Fetalno programiranje - mehanizam nastanka

Perikonceptijski, fetalni i postnatalni period predstavljaju važne periode u razvoju jedinke. Za vreme tih prvih 1000 dana osoba je najvulnerabilnija i tada mogu nastati oštećenja sa dugotrajnim posledicama. Ali u ovom periodu postoji i prostor za intervencije, takozvani “razvojni prozor” (developing window) ili “senzitivna faza”, kada se može nekom terapijskom procedurom ispraviti oštećenje. Ukoliko se ovaj period propusti primena iste procedure kasnije neće dati rezultate.

1.2.1. Ishrana u trudnoći i laktaciji

Rukovodeći se postavkama hipoteze o fetalnom poreklu bolesti sproveden je veći broj kliničkih studija čiji je zaključak bio da ishrana majke u trudnoći i laktaciji značajno utiče ne samo na telesnu težinu i procenat masnog tkiva kod novorođenčeta (Donnely 2015, Carlsen 2015, Yajnik 2014) već je povezana sa metaboličkim i hormonskim poremećajima kod potomstva (Brynhildsen 2013, Retnakaran 2012, Verhaeghe 2006, Aydin 2015).



Slika 1: Poremećaji u ishrani majke, hormonskom i metaboličkom miljeu utiču na fetalni rast i rezultiraju rađanjem novorođenčadi male ili velike telesne mase. Kao rezultat ovog poremećenog rasta in utero udruženog sa ubrzanim postnatalnim rastom nastaje povećana adipogeneza a njen ishod je gojaznost u detinjstvu i odraslom dobu. Gojaznost sa svoje strane vodi ka insulinskoj rezistenciji i inflamaciji (Desai. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. Curr Diab Rep. 2013.)

Na fetalno programiranje ne utiče samo gladovanje nego i gojaznost, odnosno gestacioni dijabetes majke (Josefson 2014, Carlsen 2015). Deca rođena od gojaznih trudnica imaju veće šanse da budu krupna, tokom detinjstva rastu brže i akumuliraju više masnog tkiva i u ranijem uzrastu razvijaju metabolički sindrom (Boney 2005, Challa 2011, Donnely 2015). Pothranjenost majke tokom trudnoće ima slične metaboličke konsekvence po potomstvo kao i gojaznost, a to su akumulacija visceralnog masnog tkiva, razvoj insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (slika 1). Posledice zavise od stepena pothranjenosti, vremena kada je nastala, ishrane za vreme laktacije, genetskog potencijala jedinke, načina života i dijete u kasnijem životnom dobu.

Razvoj i sazrevanje različitih organa i sistema dešava se u različitim razdobljima tokom gestacije te će, zavisno od momenta kada je nastupio insult, i klinička slika biti različita. Grupa autora je na modelu na miševima utvrdila da je metaboličko programiranje kod potomaka prisutno i zavisno kako od vremena kada je primenjena restrikcija proteinskog unosa (trudnoća i/ili laktacija), tako i od pola. Tako su potomci koji su bili na restriktivnom unosu tokom trudnoće i laktacije, ili samo tokom laktacije, pokazali povećanu insulinsku senzitivnost. Za razliku od njih, muški potomci koji su posle fetalne restrikcije u vreme laktacije hranjeni kontrolnom dijetom, pokazuju insulinsku rezistenciju i viši nivo leptina i triglicerida. Nivo holesterola i triglicerida je inače viši kod muških potomaka bez obzira na primenjenu dijetu u trudnoći ili laktaciji. Kada se poredi grupa muških koja je bila "in utero" na restrikciji sa kontrolnom muškom grupom, nađene su više vrednosti i holesterola i triglicerida u IUZR grupi. U ženskoj grupi, koja je bila na restriktivnoj dijeti prenatalno, smanjen je relativni sadržaj proteina a povećan je sadržaj masnog tkiva. (Zambrano 2006). Do sličnih zaključaka dolazi i grupa autora desetak godina kasnije. Muški IUZR miševi imaju u uzrastu od 4 meseca normalnu količinu masnog tkiva i glikemiju uz tendencu ka povišenom nivou insulina. Pored toga imaju veću sklonost ka proteolizi, lipogenezi i akumulaciji ATP-a, što ih predisponira za nastanak gojaznosti u kasnijem uzrastu. Za razliku od njih IUZR ženke imaju povećanu masu masnog tkiva, normalan nivo glukoze i insulina ali pokazuju i stimulisanu lipolizu, inhibisanu proteolizu i lipogenezu i oštećenje glikemijske kontrole. Kod IUZR miševa oba pola poremećen je nivo proteina povezan sa oksidativnim stresom i inflamacijom (de Souza 2015).

Ozbiljna restrikcija proteinskog unosa tokom gestacije na animalnom modelu dovodi do nastanka gojaznosti, hipertenzije, hiperinsulinemije, hiperleptinemije, rezistencije na leptin, hiperfagije i smanjene lokomotorne aktivnosti kod potomstva u odrasloj dobi (Vickers 2011). Restrikcija proteinskog unosa kod IUZR tokom laktacije prevenira nastanak metaboličkog sindroma što ukazuje na potencijalno neželjene efekte catch up rasta (Desai 2005).

1.2.2. Catch up rast i longitudinalne studije

Ima dosta podataka u dostupnoj literaturi vezanih za negativne efekte ubrzanog rasta u ranom detinjstvu koji nastaje nakon fetalnog zastoja u rastu.

Studija Desai i sar 2007 na miševima je pokazala da na metabolički ishod kod IUZR utiče ishrana u vreme laktacije. Restrikcija tokom trudnoće rezultira potomstvom sa IUZR i nižim vrednostima leptina. Ukoliko se restrikcija nastavlja i tokom laktacije miševi sporije rastu postnatalno a u uzrastu od 9 meseci imaju normalnu TM, procenat telesnih masti i nivo leptina.

Za razliku od njih miševi na slobodnom unosu hrane tokom laktacije imaju ubrzan postnatalni rast, u uzrastu od 9 meseci njihova težina je veća, kao i procenat telesnih masti i nivo leptina. Kod njih je evidentirana hiperglikemija, insulinska rezistencija udružena sa povišenim nivoom triglicerida i normalnim nivoom holesterola. Međutim ustanovljeno je da je kod miševa, koji su bili na restriktivnom unosu tokom laktacije i imaju usporen catch up rast, u uzrastu od devet meseci nivo glukoze povišen zbog nedovoljnog lučenja insulina, što je praćeno povišenim vrednostima holesterola i normalnim vrednostima triglicerida. Zaključak ove studije je da iako odloženi ubrzani rast prevenira nastanak gojaznosti ipak postoji signifikantno oštećenje pankreasne funkcije kod miševa sa IUZR (Desai 2007a).

Ista grupa autora ispitala je efekte dijete sa visokim sadržajem masti kod IUZR i miševa sa normalnim in utero rastom (appropriate for gestational age-AGA miševi). Ustanovljeno je da IUZR miševi posle kalorijski bogate dijete imaju veću težinu, povećan procenat telesnih masti, snižen procenat mršavog mišićnog tkiva i povećan nivo leptina u odnosu na kontrolnu grupu. Pored toga evidentirane su i polne razlike. Kod IUZR mužjaka vrednosti glikemije su bile više, dok su kod IUZR ženki izmerene više vrednosti insulina i holesterola (Desai 2007b).

I longitudinalne kliničke studije bavile su se ispitivanjem metaboličkih efekata ubranog rasta kod dece sa IUZR (Ong 2004). U fokusu ovih istraživanja su bili razvoj gojaznosti, nizak rast i poremećen nivo hormona (insulin, insulinska rezistencija, IGF1, hormon rasta, leptin, adiponektin).

1.2.2.1. Razvoj gojaznosti posle IUZR

U ranom detinjstvu SGA (small for gestational age) su manji a LGA (long for gestational age) su veći u odnosu na kontrolnu grupu i razlika nastaje na račun mišićne mase. Relativni procenat masnog tkiva kod SGA je u svim uzrastima viši (Hediger 1998). Centralna akumulacija masnog tkiva je povezana sa intrauterusnim zastojeom u rastu. Ong i saradnici (Ong 2000) nalaze da SGA deca koja su imala ubrzan rast do druge godine, u uzrastu od pet godina imaju viši nivo visceralnog masnog tkiva. Do sličnih zaključaka dolazi i Crume 2014 (Crume 2014) opservirajući decu u uzrastu od 10 godina. Nedavno objavljena longitudinalna studija je pokazala povezanost IUZR, ispoljenog ubranog rasta do dve godine i veće distribucije visceralnog masnog tkiva kod odraslih žena (de Franca 2016). Udruženost fetalnog zastoja u rastu, koji je nastao u prvom trimestru trudnoće u vreme velike gladi, i visceralne gojaznosti (veći obim struka) kod žena od 50 godina utvrđena je i u jednoj studiji starijeg datuma (Ravelli 1999).

1.2.2.2. GH/IGF posle IUZR

Sistem IGF1/IGFBP3 utiče na rast kod SGA dece do treće godine i ima niže vrednosti u odnosu na kontrolnu AGA grupu (Chellakooty 2004). U prepubertetu ona SGA deca koja su ostala niska i nisu imala ubrzani rast imaju izmenjen tip sekrecije hormona rasta (growth hormon-GH), snižene vrednosti IGF1, IGFBP3 i leptina (Albertson Weekland 1998, Toumba 2005, Woods 2002), mada rezultati drugih studija ukazuju na suprotne zaključke (Cutfield 2004). U španskoj studiji SGA u uzrastu od tri godine imaju čak više vrednosti IGF1 koji korelira sa telesnom masom i BMI i povezuje se sa relativnom IGF1 rezistencijom kod ove dece (Iñiguez 2006). Snižene vrednosti i niži odnos IGF1/IGFBP3 perzistiraju i u odraslom dobu kod osoba rođenih kao SGA (Verkauskiene 2005).

1.2.2.3. Insulinska rezistencija posle IUZR

Ispitivanje vremena nastanka insulinske rezistencije kod IUZR je veoma intrigantno a rezultati različiti. U uzrastu od godinu dana autori ne nalaze razliku u koncentraciji insulina između IUZR i AGA dece (Beltrand 2009, Bozzola 2010). Već kod dece od tri godine sa IUZR, bez obzira na ubrzani rast, Mericq i saradnici su zabeležili smanjenu insulinsku senzitivnost (Meriq 2005). U prepubertetu SGA deca bez ubrzanog rasta pokazala su veću insulinsku senzitivnost od SGA sa ubrzanim rastom. Funkcija beta ćelija je očuvana kod obe grupe i uporediva sa AGA grupom. Međutim SGA deca sa ubrzanim rastom i višim BMI imaju smanjenu insulinsku senzitivnost u odnosu na AGA vršnjake zaključak je studije holandskih autora (Veening 2002). Slične rezultate objavio je i Evagelidou 2007 (Evagelidou 2007). Više vrednosti insulina i snižena insulinska senzitivnost kod SGA dece u prepubertetu koreliraju sa višim vrednostima hormona rasta, te se pretpostavlja da rezistencija u somatotropnoj osovini doprinosi redukovanoj insulinskoj senzitivnosti (Woods 2002). Rezultati druge dve studije su upravo suprotni: insulinska rezistencija je jednaka kod SGA i AGA u prepubertetu (Toumba 2005), bez obzira na ubrzani rast (Cianfarani 2003). U uzrastu od deset (Crume 2014) i dvanaest godina (Tenhola 2005) IR je povišena kod SGA adolescenata. Utvrđena je veća incidenca metaboličkog sindroma i insulinske rezistencije kod mladih osoba od 22 godine koje su rođene kao SGA. Insulinska rezistencija kod odraslih inverzno korelira sa BMI na rođenju i ubrzanim rastom (Jaquet 2005).

1.2.2.4. Nivoi leptina posle IUZR

Za sada ostaje nerazjašnjeno kada adipokini kod dece i adolescenata koji su rođeni posle fetalnog zastoja u rastu uspostavljaju odnose kao kod odraslih sa metaboličkim sindromom, odnosno u kom uzrastu se razvija rezistencija na leptin praćena hipoadiponektinemijom. Mada neki autori izveštavaju da su nivou leptina već u uzrastu od godinu dana viši kod SGA (Beltrand 2009)

rezultati drugih studija pokazali su niže (Bozzola 2010, Mazaki-Tovi 2011) ili jednake vrednosti kod dece rođene kao SGA (Iniguez 2004)-podaci iz poslednje studije odnose se na uzrast od 2 godine. Jaquet 1999 objavljuje da su u vreme ubrzanog rasta vrednosti leptina više kod dece sa IUZR i da koreliraju sa BMI (Jaquet 1999). Niži nivo leptina na rođenju je povezan sa bržim napredovanjem u prvih šest meseci života kao i sa višim BMI u trećoj godini dok adiponektin korelira sa akumulacijom masnog tkiva u istom uzrastu (Mantzoros 2009). Viši leptin u trećoj godini predikativan je za veći porast u TM i viši adipozitet u uzrastu od sedam godina, što ukazuje na razvoj gojaznosti i leptinske rezistencije u ovom uzrastu (Boeke 2013). Kod dece u prepubertetu koja su rođena SGA i imala su ubrzani rast neki autori su referisali više vrednosti leptina koje koreliraju sa insulinskom rezistencijom (Miras 2010) dok su prema drugim autorima vrednosti leptina uporedive sa AGA vršnjacima bez obzira na ubrzani rast (Evangelidou 2007).

1.2.2.5. Hipoadiponektinemija posle IUZR

Slične kontradiktornosti nalazimo u literaturi vezano za vreme nastanka hipoadiponektinemije. Nivo adiponektina na rođenju inverzno korelira sa TM, BMI i porastom u TM do uzrasta od godinu dana (Mazaki-Tovi 2011) a što je njegov nivo na rođenju veći biće veći centralni adipozitet u uzrastu od tri godine (Mantzoros 2009). Longitudinalna studija Nakano i sar 2012 je pokazala da adiponektin na rođenju korelira sa porastom BMI do uzrasta od tri godine (Nakano 2012). Pad u nivou adiponektina tokom prve dve godine života povezan je sa uzrastom i većim dobitkom u TM kod SGA ali nije povezan sa insulinskom senzitivnošću (Iniguez 2004). Nije nađena razlika u nivo adiponektina između SGA i AGA u prve dve godine života (Bozzola 2010, Iniguez 2004, Mazaki Tovi 2011) kao ni u prepubertetu (Miras 2010). Prema drugoj grupi autora registrovani su niži nivoi adiponektina u prepubertetu (Strufaldi 2013) kao i kod SGA desetogodišnjaka (Crume 2014). U studiji Challa i sar 2009 nađeno je da je nivo adiponektina u prepubertetu povezan sa stepenom IUZR kao i sa ubrzanim rastom (Challa 2009). Prema rezultatima ove studije veći zastoj u rastu (ispod trećeg percentila) i odsustvo ubrzanog rasta deluju protektivno- kod ove dece je viši nivo adiponektina i IGFBP1. Najugroženija su deca sa umerenim zastojem u rastu (između 3-10 percentila) i ispoljenim ubrzanim rastom; kod njih je nivo adiponektina niži nego kod AGA vršnjaka, imaju viši nivo leptina i insulina što ih predisponira za razvoj insulinske rezistencije i dijabetesa. Kod SGA dece u prepubertetu koja nisu imala ubrzan rast grupa autora čak nalazi i više vrednosti adiponektina (Evangelidou 2007).

1.2.3. Epigenetske promene

Tačan celularni i molekularni mehanizam programiranja još uvek nije rasvetljen. Pretpostavlja se da se uticaj uslova sredine ispoljava putem epigenetskih promena na genetskom materijalu. Promenom u metilaciji DNA, modifikaciji histona i mikro RNA regulišu se aktivacija i inaktivacija regulatornih gena i proteina. Majčina dijeta tokom trudnoće ne utiče samo na telesni sastav potomstva putem transfera hranljivih materija, već metilacijom i demetilacijom regulatornih gena, odnosno različitom modulacijom histona, utiče na razvoj gojaznosti i metaboličkog sindroma koji se prenosi generacijama (Tobi 2009, Vickers 2012).

Ispitivan je uticaj metilacije/demetilacije na proopiomelanokortin (POMC) i glukokortikoidni receptor (GR) u različitim modelima smanjenog i povećanog kalorijskog unosa majke tokom trudnoće i laktacije i uočeno je da dolazi do demetilacije gena za GR i povećane ekspresije mRNA za GR, neuropeptid Y (NPY) i proopiomelanokortin (POMC) u nukleusu arkuatusu (Reynolds 2015, Mathew 2012). Ispitivan je uticaj nutritivnih manipulacija na metilaciju promotera gena za leptin kao i na PPAR alfa (peroxisome proliferator activated receptor –alpha). Radi se o nuklearnom regulatornom proteinu na koji utiču hormoni. Ima ulogu u regulaciji beta oksidacije masnih kiselina. Nalazi se u jetri, masnom tkivu i bubrezima. Ablacija ovog regulatornog faktora dovodi do nakupljanja masti u pogođenom organu (jetra, masno tkivo) jer postoje tkivno specifične modifikacije. Leptin utiče na nivo PPAR-alfa u jetri ali ne i u masnom tkivu. Davanje leptina u neonatalnom uzrastu indukuje stvaranje transkripta specifičnog za jetru i u adipocitima, i ova promena perzistira i u odraslom dobu. Ova studija pruža dokaz da izloženost leptinu u osetljivom periodu razvoja masnog tkiva dovodi do permanentnih promena u metabolizmu masnih kiselina kroz aktivaciju PPAR alfa koji je inače inaktivan u masnom tkivu (Garratt 2013).

U nameri da se otklone, ili makar umanje nepovoljni efekti po zdravlje koje imaju epigenetske promene, ima pokušaja da se u ishrani primenjuju metil donori (folati) sa dosta dobrim odgovorom (Vickers 2011). Pored toga primenjivani su i hormon rasta, insulinu sličan faktor rasta, glukagonu slični lekovi, holin, vitaminB12 (Vickers 2014). Da bi se dokazao povoljan efekat ovih suplemenata potrebne su dobro dokumentovane longitudinalne studije.

1.3. Masno tkivo

Masno tkivo potiče od mezenhimalnih stem ćelija i njegov razvoj počinje u fetusu i nastavlja se tokom čitavog života. Postoji belo i smeđe masno tkivo koje je zaduženo za termogenezu. Belo

masno tkivo je lokalizovano subkutano i visceralno. Visceralno masno tkivo se povezuje sa nastajanjem insulinske rezistencije kod odraslih. Količina smeđeg masnog tkiva je najveća na rođenju i tokom života relativno brzo opada. Osim u regulaciji termogeneze, verovatno je da ima i druge funkcije, ali do sada njegova uloga nije podrobije ispitivana (Sarr 2012).

1.3.1. Uloga masnog tkiva u fetalnom programiranju

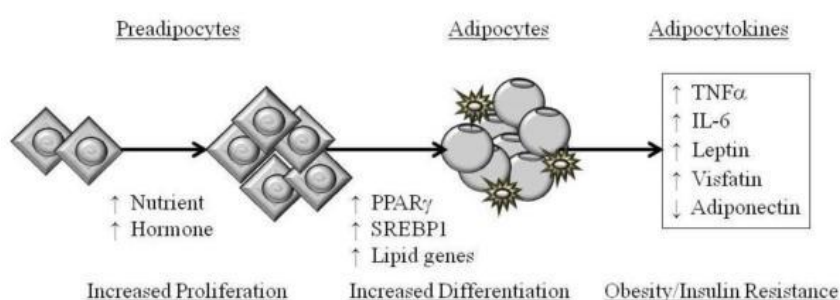
Mada još uvek nisu razjašnjeni svi aspekti fetalnog programiranja, na osnovu do sada prikupljenih dokaza možemo zaključiti da je razvoj insulinske rezistencije centralni metabolički poremećaj. Krenuvši od pretpostavke da su promene u funkcionisanju endokrinog sistema ključne dosta studija se bavilo ispitivnjem poremećaja u hipotalamo-hipofizo-nadbubrežnoj osovini, zatim u GH-IGF1 osovini kao i poremećaja u sintezi, sekreciji i signalnoj transdukciji insulina (Briana 2009). Međutim tokom poslednje dve decenije kao mogući značajan uzrok metaboličkih promena vezanih za fetalno programiranja sve češće se pominje disfunkcija adipocita. Masno tkivo kao aktivan endokrini organ prepoznato je tek nedavno. U njemu se stvaraju i oslobađaju hormoni i citokini poput leptina, adiponektina, visfatina, rezistina, adropina, apelina, tumor necrosis factor- α (TNF α) i interleukina 6 (IL-6) (Maiorana 2007). Lista novootkrivenih citokina je u stalnom porastu. Takozvani adipocitokini ili adipokini integrišu endokrine, autokrine i parakrine signale i utiču na mnoge procese u organizmu uključujući insulinsku senzitivnost, oksidativni stres, energetske metabolizam, koagulaciju krvi i inflamatorni odgovor (Kaur 2014).

U literaturi novijeg datuma ukazano je da je pojava gojaznosti povezana sa izvesnim stepenom inflamacije, te da je u osnovi metaboličkog sindroma interakcija imunog sistema i disfunkcionalnih adipocita (Westermeyer 2014). Sa napredovanjem gojaznosti progresivno se povećavaju adipociti i u jednom trenutku snabdevanje kiseonikom postaje nedovoljno. Tako nastala hipoksija uzrokuje nekrozu u masnom tkivu i infiltraciju makrofagima što dovodi do preterane produkcije biološki aktivnih metabolita poput glicerola, slobodnih masnih kiselina i proinflamatornih citokina (TNF α , IL6, plazminogen-aktivator inhibitor 1-PAI 1 i CRP) (Kaur 2014). Proinflamatorni citokini IL6 i TNF α kao i leptin imaju antiinsulinsko, odnosno dijabetogeno dejstvo, i njihove povišene koncentracije u krvi su povezane sa višim nivoom glukoze i triglicerida koji kasnije može dovesti do porasta krvnog pritiska i pojave koronarne bolesti (Kang 2016, Fisher 2012). Visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina i TNF α u cirkulaciji povećavaju adheziju monocita za endotel što se može povezati sa razvojem arterioskleroze kod odraslih (Fisher 2012, Visentin 2014). U nedavno objavljenoj studiji (Kang

2016) dokazano je da su kod gojaznih osoba povišene serumske koncentracije proinflamatornih citokina, adipokina kao i mRNA ekspresija proinflamatornih i makrofagnih fenotipskih markera u visceralnom masnom tkivu. Serumski nivoi leptina i adiponektina su korelirali sa HOMA-IR i BMI. Takođe su i nivoi TNF-alfa bili povišeni kod gojaznih osoba i korelirali su sa HOMA IR. Rezultati ove studije su pokazali da promene u produkciji proinflamatornih biomolekula prethode povećanoj infiltraciji makrofagima i sugerišu da leptin i rezistin imaju specifičnu ulogu u regulaciji inflamatornog odgovora u adipoznom tkivu. (Kang 2016).

1.3.2. Masno tkivo i metabolički poremećaji

Adipogeni transkripcioni faktor PPAR gama i još nekoliko signalnih proteina su glavni aktivatori lipogeneze u belom masnom tkivu. Aktivnost lipolitičkih i lipogenih enzima u masnom tkivu regulisana je aktivnošću PPAR gama2 koji posredstvom SREBP1c (sterol regulatory element binding protein) aktivira enzime uključene u akumulaciju masnog tkiva ili u njegovu razgradnju (slika 2).



Slika 2: Adipogeneza je proces ćelijske diferencijacije tokom koje preadipociti postaju adipociti. Povećana količina hrane ili povišen nivo hormona (insulin, kortikosteron, IGF1) stimulišu ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju. Diferencijacija adipocita je indukovana adipogenim transkripcionim faktorom (PPAR gama) a skladištenje masti lipogenim transkripcionim faktorom (SREBP1). Povećana adipogeneza je povezana sa povećanom makrofagnom infiltracijom i povećanom sekrecijom dijabetogenih (TNF-alfa, IL-6, leptin) i sniženom sekrecijom antidijabetogenih (adiponektin) adipocitokina (Desai et al. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. Curr Diab Rep. 2013)

Aktivnost ekstracelularnog enzima lipoprotein lipaze dovodi do izdvajanja lipoproteina iz cirkulacije, razlaganja triglicerida i oslobađanja masnih kiselina koje sada preuzimaju adipociti radi daljeg skladištenja. Još jedan enzim unutar adipocita je ključan za skladištenje masti: to je enzim sintetaza masnih kiselina (fatty acid sintetasa-FAS) koji iz acetil CoA uz pomoć enzima acetil-CoA karboksilaze 1 (ACC1) stimuliše *de novo* stvaranje dugolančanih masnih kiselina koje se potom upućuju u depoe unutar adipocita. Za razliku od ova dva ključna lipogena enzima

intracelularni enzim hormon senzitivna lipaza deluje u suptotnom smeru. Ovaj enzim razlaže intracelularne trigliceride, oslobađa masne kiseline koje napuštaju adipocite i dalje se koriste kao izvor energije (Desai 2008).

Lipogeni transkripcioni faktor SREBP1 igra ključnu ulogu u hepatičnoj *de novo* lipogenezi. Masne kiseline su glavna komponenta lipida. Studije su pokazale da, pored masnih kiselina koje do fetusa stižu iz maternalne cirkulacije transportom kroz placentu, *de novo* lipogeneza u jetri igra važnu ulogu u fetalnom razvoju i akumulaciji masnog tkiva. Uporedo sa sazrevanjem fetalne jetre raste udeo masnih kiselina hepatičkog porekla koje se ugrađuju u fetalne masne depoe (Qiao 2012).

U patološkim stanjima kao što je gojaznost adipociti su hipertrofični, povećana je aktivnost PPAR gama, lipoprotein lipaze (LPL) i sintetaze masnih kiselina (FAS) dok je aktivnost intracelularne hormon senzitivne lipaze inhibirana. U stanju gladovanja adipociti su smanjeni, smanjena je ekspresija PPAR gama, povećana je lipolitička aktivnost hormon senzitivne lipaze, dok su enzimi lipoprotein lipaza i sintetaza masnih kiselina suprimirani.

Promene koje nastaju kod IUZR, a vezane su za kasniji nastanak gojaznosti, su hiperplazija adipocita kao i njihova izmenjena funkcija. Povećana je koncentracija PPAR gama i SREBP1 signalnih proteina koji utiču na lipogenezu- povećava se *de novo* sinteza masnih kiselina iz glukoze kao i sinteza i skladištenje triglicerida. U adipocitima je povišen nivo sintetaze masnih kiselina (FAS) a smanjen je nivo hormon senzitivne lipaze. U kasnijoj fazi dolazi do porasta nivoa leptina, TNF-alfa i IL6 i pada adiponektina, hipertrofije adipocita i povećane lipogeneze što ima za posledicu smanjenu insulinsku senzitivnost (Desai 2013, Sarr 2012). Opisani poremećaji kod IUZR su potkrepljeni rezultatima više eksperimentalnih studija.

U studiji Desai i sar 2008 ispitivani su nivoi mRNA i proteina koji učestvuju u lipogenezi i lipolizi kod IUZR na rođenju i u adultnom dobu. Ustanovljeno je da je na rođenju povišen nivo PPARgama, dok je hormon senzitivna lipaza suprimirana, što ukazuje da su IUZR miševi već na rođenju skloni akumulaciji masnog tkiva. Kod adultnih IUZR miševa ekspresija PPAR gama je i dalje povišena (povećana je adipogeneza), kao i aktivnost LPL i FAS ali je sada i nivo hormon senzitivne lipaze povišen što se pripisuje razvijenoj insulinskoj rezistenciji (insulin inače suprimira aktivnost ovog enzima). Zbog toga je pored povećane adipogeneze povećana i lipoliza te je i nivo triglicerida povišen.

Novorođeni miševi od mišica koje su bile na restrikciji unosa od 50% tokom gestacije ispoljili su veću proliferaciju preadipocita, kao i ekspresiju PPAR gama, praćenu većom akumulacijom triglicerida u adipocitima in vitro. Pre pojave gojaznosti porast veličine adipocita je povezan sa porastom faktora koji promovišu lipogenezu (SREBP1c, FAS, leptin) kako kod miševa po završetku laktacije tako i kod odraslih miševa (Lecoutre 2015).

Nedavno je objavljen rad koji pokušava da rasvetli koji mehanizam stoji iza fetalnog programiranja uzrokovanog majčinom gojaznošću ili pothranjenošću. Ispitivana je ekspresija adipogenog peroxisome proliferator activated receptor gama (PPAR gama) i njegovih korepresora i koaktivatora, u masnom tkivu na rođenju i u adultnom dobu, kod potomaka gojaznih i pothranjenih mišica. Evidentiran je povišen nivo PPAR gama i na rođenju i kod odraslih potomaka obe grupe mišica. Nivo koaktivatora i korepresora je varijabilan na rođenju dok je u odraslih miševa nivo korepresora smanjen a koaktivatora povišen (Desai 2015, Desai 2008).

Pored povećane sklonosti ka akumulaciji lipida u adipocitima kod IUZR je evidentiran poremećaj u ekspresiji PPAR alfa i gama i u jetri. Nuklearni transkripti PPAR alfa i gama utiču na lipogenezu i lipolizu. PPAR alfa je uglavnom detektovan u jetri gde utiče na gene koji regulišu beta oksidaciju masnih kiselina, dok je PPAR gama specifičan za adipocite čiju proliferaciju kontroliše kao i skladištenje masti u njima. Pored toga dokazano je da PPAR alfa i gama modulišu i imuni odgovor. Nađen je permanentno niži nivo PPAR alfa i gama u jetri na rođenju i u adultnom dobu kod IUZR što bi moglo biti povezano sa povišenim CRP-om i sadržajem triglicerida. U hepatocitima kod IUZR je takođe povećana ekspresija SREBP1 i aktivnost sintetaze masnih kiselina što se povezuje sa povećanom lipogenezom. Ova disfunkcija hepatocita doprinosi razvoju programirane gojaznosti i inflamacije kod IUZR. (Magee 2008).

1.4. Leptin

Leptin je tipičan adipokin čija je produkcija proporcionalna količini masnog tkiva u organizmu. Njegova uloga u kontroli osećaja sitosti i potrošnji energije u odraslih je dosta ispitivana. Ovaj produkt ob gena, koji je lokalizovan na 7. hromozomu, je protein koji se sastoji od 167 AA (Briana 2009). Subkutano masno tkivo je glavno mesto produkcije leptina. Posteljica je takođe značajan izvor leptina, a u manjim količinama se oslobađa i iz nekih drugih tkiva (mozak, želudac) gde se pretpostavlja da deluje autokrino/parakrino. Kod žena je viši nivo leptina nego kod muškaraca. Uočene su diurnalne i sezonske varijacije u sekreciji leptina (Mantzoros 1999). Gen za leptinski receptor se nalazi na 1p31 hromozomu. Postoji šest oblika receptora za leptin

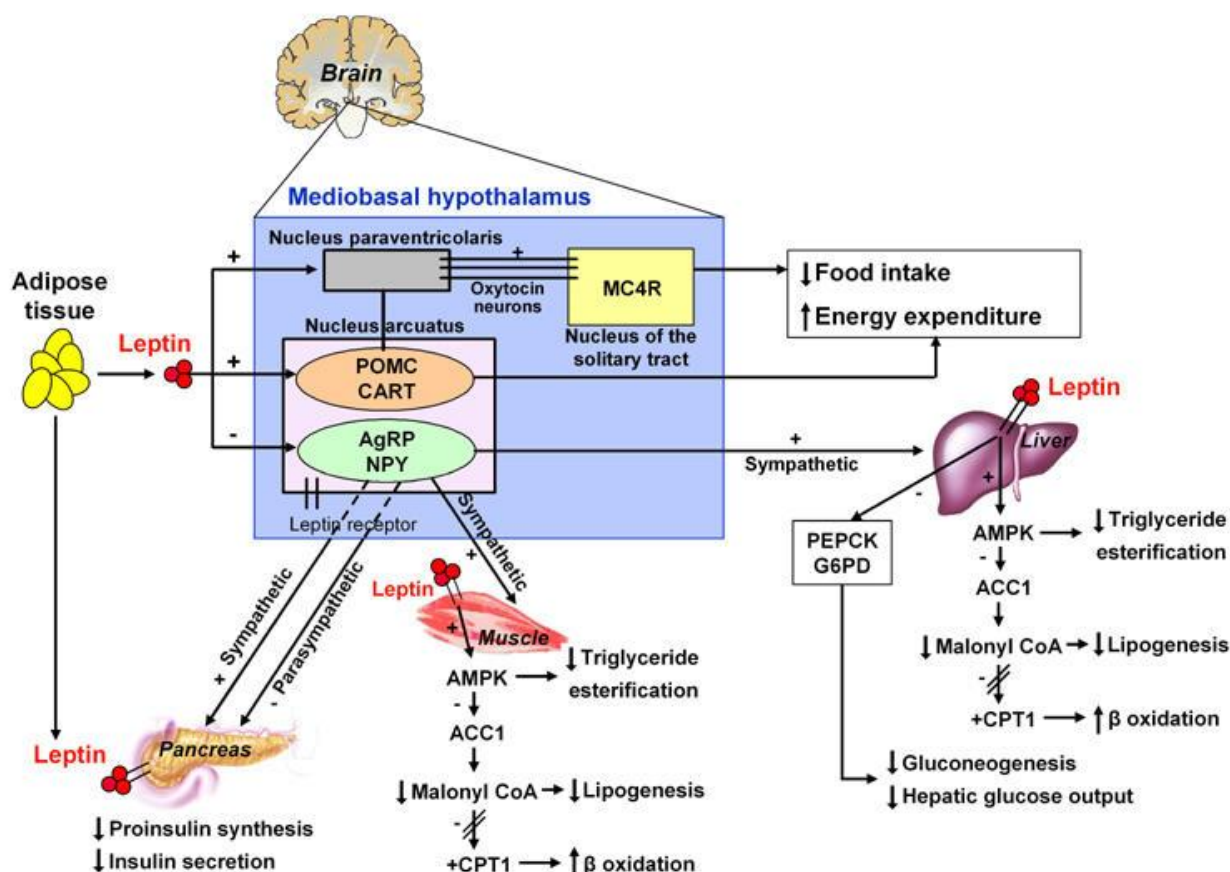
(*ObR_{a-f}*): duga forma (*ObRb*), četiri oblika skraćene forme receptora sa nepotunim ispoljavanjem efekta i solubilna forma receptora (Valleau 2014). Aktivacija receptora za leptin uključuje nekoliko intracelularnih signalnih puteva (janus kinaza 2/signal transducer and activator of transcription 3:JAK2/STAT3; AMPK, fosfatidil inozitol 3 kinaza-PI3K). Leptinski receptori su pored hipotalamusa i pankreasnih beta ćelija otkriveni i u jetri, masnom tkivu i drugim organima, što potvrđuje njegovu aktivnu ulogu ne samo u homeostazi energije već i u razvoju i sazrevanju slezine, pankreasa, ovarijuma, tankog creva (Attig 2013, Dos Santos 2015), pluća (Chen 2013), mozga (Desai 2011), imunog sistema (Mouzaki 2012) i remodelovanju kostiju (Akcakus 2007, Bayoria 2007). Odnedavno se gojaznost i poremećaj u transdukciji leptinskih signala povezuju i sa razvojem depresije, bipolarnih poremećaja i šizofrenije (Valleau 2014).

1.4.1. Metabolički efekti leptina

Leptin po dospevanju u cirkulaciju prolazi krvno-moždanu barijeru i u hipotalamusu se vezuje za receptore na anoreksigenim neuronima (POMC i CART) koje stimuliše dok istovremeno smanjuje nivo oreksigenog NPY čime stvara osećaj sitosti i smanjuje unos hrane, dok na periferiji utiče na povećanu potrošnju energije (Gali Ramamoorthy 2015). Rezultat je negativni energetska balans.

Periferni uticaj leptina na jetru, mišiće i pankreas potpomognut je i centralnom stimulacijom simpatičkog nervnog sistema (slika 3). U jetri smanjuje glukoneogenezu i oslobađanje glukoze uglavnom suprimirajući sekreciju glukagona iz alfa ćelija pankreasnih ostrvaca. Takođe deluje i na povećano periferno preuzimanje glukoze. Studije na miševima su pokazale da su efekti leptina na homeostazu glukoze povezani sa različitim mehanizmima koji uključuju aktivaciju neurona za osećaj sitosti i gladi. Neto efekat leptina na homeostazu glukoze je antihiperглиkemijski (Moon 2013). Pri manjim koncentracijama u beta ćelijama pankreasa dovodi do smanjene sinteze proinsulina kao i smanjene sekrecije insulina dok pri većim koncentracijama, prema nekim autorima, deluje stimulatивно na sekreciju insulina (Maiorana 2007, Park 2015). Insulin stimuliše i sintezu i sekreciju leptina i tako se uspostavlja adipoinzularna osovina (Park 2015). Pretpostavlja se da leptin utiče na metabolizam lipida aktivacijom simpatikusa. Inhibiše *de novo* lipogenezu i stimuliše lipolizu u adipocitima i jetri. Povećava beta oksidaciju masnih kiselina podižući nivo PPAR gama koaktivatora 1 alfa i tako smanjuje nivo uskladištenih triglicerida. U mišićima povećava oksidaciju masnih kiselina aktivacijom AMPK (Park 2015).

Važna uloga leptina je da reguliše intracelularnu homeostazu masnih kiselina i da prevenira nastajanje lipotoksičnosti u neadipoznim tkivima, posebno u stanjima preteranog hranjenja. Kada god izostaje akcija leptina, bilo zbog hipoleptinemije ili zbog rezistencije na leptin, dolazi do deponovanja masti u neadipoznim tkivima i njihove disfunkcije (beta ćelije pankreasa, miokard, jetra, bubrezi, mišići) (Moon 2013).



Slika 3: Centralna i periferna akcija leptina: U hipotalamusu leptin aktivira neurone u nukleusu arkuatusu u kojima se stvaraju proopiomelanokortin (POMC) i kokainom i amfetaminom regulisani transkript (CART) što dovodi do smanjenog uzimanja hrane i povećane potrošnje energije. Istovremeno inhibira oreksiogene neuropeptid Y(NPY) i aguti related peptid (AgRP). Supresija apetita se sprovodi putem melanokortin MC4R signalnog puta preko oksitocinskih neurona poreklom iz paraventricularnog nukleusa. U mišićima leptin aktivira 5 AMP aktiviranu protein kinazu (AMPK) direktno i indirektno putem centralne stimulacije simpatikusa. AMPK inhibira acetil koenzim A karboksilazu 1 (ACC1) ključni enzim u de novo sintezi masnih kiselina. Inhibicija ACC1 snižava malonil CoA i dalje liogenezu. Masne kiseline potom u mitohondrijama podležu betaoksidaciji. Supresivni efekat leptina na produkciju insulina se sprovodi direktnim uticajem na leptinske receptore u pankreasu i putem autonomnog nervnog sistema (Maiorana et al. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA) Rev Diabet Stud. 2007)

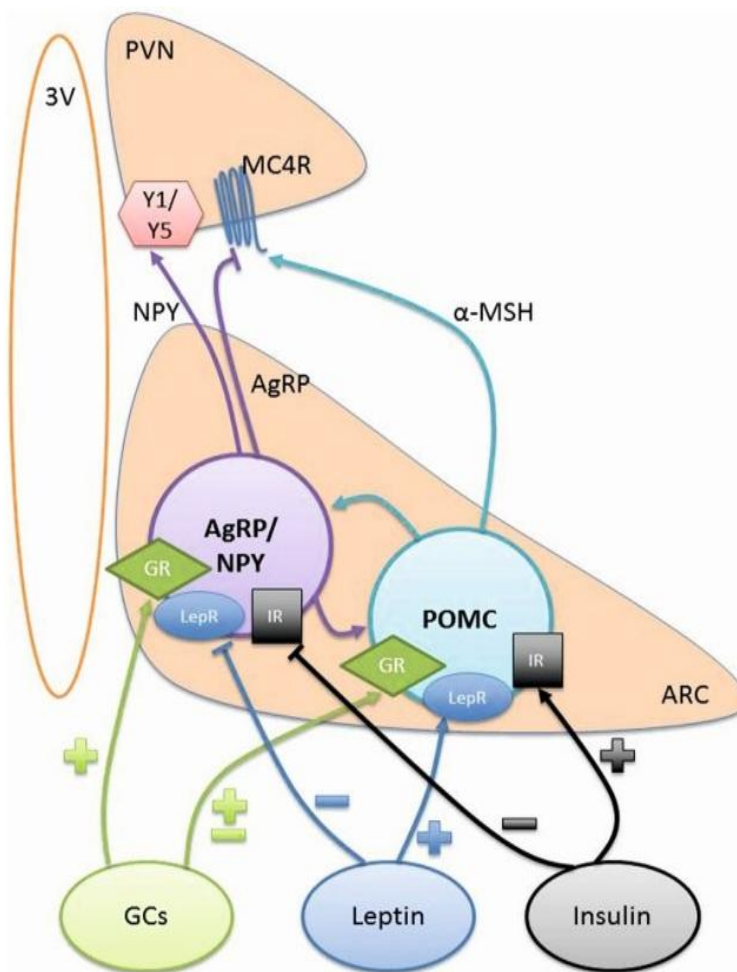
U patološkim stanjima kao što su gojaznost, povećana insulinska rezistencija, inzulin nezavisni tip dijabetesa nivo leptina je povišen što se povezuje sa nastajanjem rezistencije na leptin (Esteghamati 2009, Walsh 2014).

Rezistencija na leptin se objašnjava na više načina: 1) redukovan transport leptina kroz krvnomoždanu barijeru u slučajevima gde je visok nivo triglicerida; 2) onemogućena transdukcija signala preko leptinskih receptora zbog prisustva supresora (suppressor of cytokine signaling 3-SOCS 3); 3) defekt na genu za leptinski receptor; 4) disfunkcija leptinskog receptora zbog polimorfizma (Pereira 2014, Valleau 2014).

1.4.2. Leptin, hipotalamus i programiranje

Prema nekim pretpostavkama leptin igra važnu ulogu u regulaciji adipogeneze i razvoju nervnih puteva koji utiču na formiranje apetita in utero. Ukoliko ga nema dovoljno tokom kritičnog perioda u fetalnom razvoju, uočeno je da nastaju poremećaji u proliferaciji neurona u hipotalamusu i nukleusu arkuatusu, a nađen je i smanjen broj receptora za leptin što može biti osnova za nastanak rezistencije na leptin kod IUZR (Sarr 2012, Gibson 2015, Bouret 2010).

Analizom rezultata većeg broja eksperimentalnih studija koje su se bavile fetalnim programiranjem može se zaključiti da su hipotalamus i nukleus arkuatus centralno mesto na kome se dešavaju ključne promene sa dugoročnim posledicama po zdravlje.



Slika 4: Shematski prikaz hipotalamusa, oreksigenih i anoreksigenih centara: POMC- proopiomelanokortin, alfa MSH- alfa melanostimulišući hormon, MC4R- melanokortin 4 receptor, AgRP- aguti related peptid, NPY- neuropeptid Y, GCS- glukokortikoidi, ARC- nukleus arkuatus, PVN- nukleus paraventrikularis, 3V- treća komora (Gali Ramamoorthy et al. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control. Front Neurosci. 2015 Apr 21;9:126.)

Centri koji regulišu osećaj sitosti i gladi i utiču na potrošnju energije smešteni su u delovima hipotalamusa koji okružuju treću moždanu komoru (slika 4). U ovom delu mozga se stvaraju medijatori koji stvaraju osećaj gladi, takozvani oreksigeni centri čiji su glavni transmiteri neuropeptid Y (NPY), aguti related peptid (AgRP) i GABA. Anoreksigeni centri imaju ulogu da smanje unos hrane i povećaju potrošnju energije. Glavni anoreksigeni transmiteri su proopiomelanokortin (POMC), njegov produkt alfa melanostimulišući hormon (alfa MSH) i nešto manje ispitivan CART (kokaionom i amfetaminom regulisani transkriptni peptid). Na neuronima u ovom regionu postoje receptori hormona koji modulišu njihovu funkciju a najznačajniji su leptin, insulin i glukokortikoidi (Gali Ramamoorthy 2015). Glukokortikoidi povećavaju unos hrane stimulišući sekreciju AGRP dok je njihov uticaj na NPY i alfa MSH manje jasan (Kim 2013). Leptin je snažan neurotropni agens koji promovise uspostavljanje veza između nukleusa arkuatusa i ostalih delova mozga. Uticaj leptina na mozak u razvoju je

permanentan i obuhvata neurogenezu, aksonalni rast i sinaptogenezu (Bouret 2010). Deficit leptina u ranoj fazi razvoja mozga dovodi do smanjene gustine nervnih vlakana u različitim delovima mozga, uključujući i kortikalne, kao i do poremećaja u dentritičnoj orijentaciji neurona (Desai 2011). Duga forma leptinskih receptora LepRb (*ObRb*) je otkrivena na POMC neuronima gde leptin ispoljava stimulišuće dejstvo dok na AgRP i NPY deluje inhibitoryno. Leptinski receptori na neuronima koji okružuju treću moždanu komoru su aktivni u ranoj fazi razvoja što je potvrđeno signifikantnom aktivacijom STAT 3 signalnih proteina koji su direktni marker aktivacije leptinskih receptora (Bouret 2010). Evidentirani su slučajevi rezistencije na leptin kada i pored visokih nivoa leptina ne dolazi do supresije apetita kod gojaznih. Insulin ima slično dejstvo kao i leptin, smanjuje unos hrane i povećava potrošnju energije utičući na POMC neurone, dok je u slučajevima rezistencije na insulin ovaj efekat redukovan. Eksperimentalne studije su pokazale da insulin ima ulogu u programiranju nervnih puteva u hipotalamusu u kritičnom periodu razvoja te da hiperinsulinemija utiče na gustunu POMC neurona kao i formiranje njegovih projekcija ka ostalim delovima mozga pa i ka parasimpatičkim nervnim putevima (Vogt 2014).

Skorašnja studija Gibsona i sar 2015 pokazala je da restrikcija kalorijskog unosa in utero i u vreme laktacije dovodi do pada nivoa leptina i prevage oreksigenih (NPY i AGRP) nad anoreksigenim (POMC i CART) peptidima a rezultat su hiperfagija, smanjena potrošnja energije, snižena lokomotorna aktivnost i razvoj gojaznosti (Gibson 2015). Terapija leptinom u neonatalnom uzrastu dovodi do pada nivoa NPY i AGRP što je sprovedeno aktivacijom leptinskih receptora (ObRb) i povećanjem signalne aktivnosti STAT3. Promena u balansu hipotalamičkih oreksigenih i anoreksigenih neuropeptida je dovela do povećane potrošnje kiseonika, produkcije ugljendioksida i fizičke aktivnosti u odnosu na kontrolnu grupu. Na ovaj način je dokazano da su programirane promene u hipotalamusu reverzibilne. Do sličnih zaključaka došli su i drugi autori u studijama starijeg datuma (Vickers 2005, Pico 2007). Efikasnost terapije leptinom zavisi od uhranjenosti in utero, od tipa ishrane u vreme laktacije (restriktivan ili slobodan unos) kao i od uzrasta u kome se primenjuje (takozvani razvojni prozor). U studiji Vickersa i saradnika u grupi miševa sa IUZR koji su dobijali leptin u neonatalnom uzrastu smanjena je brzina napredovanja, normalizovan je kalorijski unos, smanjena je akumulacija masnog tkiva, nivo insulina i koncentracija leptina. Davanje leptina nije imalo efekta kod potomstva normalno hranjenih mišica niti kod IUZR miševa u odraslom dobu (Vickers 2005).

Razvoj rezistencije na leptin je ispitivan na eksperimentalnom modelu gde je utvrđeno da IUZR miševi ispoljavaju leptinsku rezistenciju na dva načina: 1. smanjen je nivo fosforilisane forme STAT3 koju indukuje leptin; 2. smanjen je anoreksigeni odgovor na leptin što dovodi do prevage oreksigenih peptida, pojačanog apetita, razvoja gojaznosti i metaboličkog sindroma (Desai 2007c).

Da bi ispitali uticaj fetalnog zastoja u rastu na programiranje gojaznosti u eksperimentalnoj studiji Palou-ai saradnika 2012 korišćen je model umerene kalorijske restrikcije (KR) tokom gestacije (Palou 2012). Postnatalno IUZR su unosili više kalorija mada su veći porast u TM ispoljili samo muški potomci. Kod oba pola je bio odsutan skok leptina postnatalno (inače uobičajen kod kičmenjaka). U uzrastu od 25 dana kod KR potomaka je ustanovljena manja ekspresija mRNA za insulinske receptore u hipotalamusu, masnom tkivu i jetri kao i za leptinske receptore u hipotalamusu. U uzrastu od 6 meseci HOMA IR je bio viši kod KR, dok je kod muških KR nađena i hiperleptinemija. U odraslom dobu kod oba pola je bio poremećen odnos oreksigenih i anoreksigenih neuropeptida u hipotalamusu kao i izmenjena postreceptorska transdukcija signala u masnom tkivu (ženski) i jetri (muški potomci). Rezultati ukazuju da su KR životinje programirane za insulinsku i leptinsku rezistenciju čime se mogu objasniti poremećaj apetita i drugi metabolički premećaji koji favorizuju nastanak gojaznosti.

Nije potpuno jasno u kom momentu inverzna povezanost nivoa letina na rođenju i postnatalnog napredovanja u TM (Mantzoros 2009) prerasta u pozitivnu povezanost. Prema nekim autorima to se dešava u uzrastu od tri godine što je pokazala studija Boeke i saradnika 2013 (Boeke 2013) mada ima i studija koje ukazuju ili na kasnije uzraste (Miras 2010) ili negiraju bilo kakvu povezanost leptina na rođenju i kasnijeg rasta u detinjstvu (Challa 2009, Nakano 2012, Iniguez 2004). Odgovor na ovo pitanje će u stvari pokazati koliko dugo traje takozvani „prozor“ za intervencije. U momentu kada se razvije tolerancija na leptin davanje leptina neće kod gojaznih uzrokovati smanjenje apetita i željni gubitak u telesnoj masi kao što je to uočeno u eksperimentalnim i kliničkim studijama (Vickers 2005, Moon 2013). Longitudinalne studije će pokazati koji je to optimalni period kada bi, zbog plasticiteta i osetljivosti, terapijska primena leptina u ranom uzrastu imala efekta u prevenciji kasnije gojaznosti (Boeke 2013).

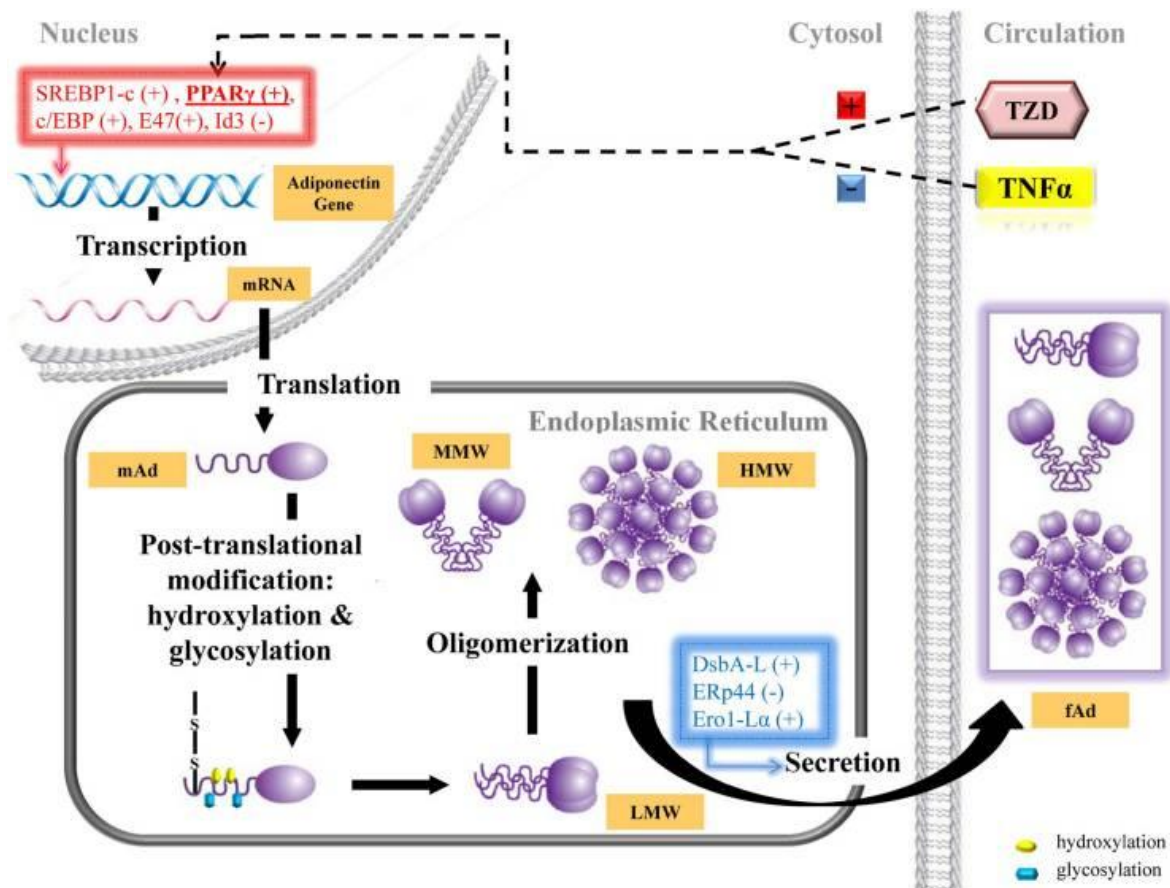
1.5. Adiponektin

Adiponektin je takođe produkt mnog tkiva otkriven u srednjim devedesetim. Sintetiše se isključivo u masnom tkivu mada je ekspresija adiponektina nađena i u drugim tkivima. Ovaj protein se sastoji od 248 amino kiselina i po strukturi je sličan C1q elementu komplementa. Gen

za adiponektin lociran je na 3q27 hromozomu. U cirkulaciji se pojavljuje kao kompletan protein ili u manjim količinama u globularnoj formi čija uloga nije potpuno jasna (Aye 2013). Pottranslacione promene i polimerizacija molekula adiponektina dovode do toga da je u cirkulaciji prisutan u tri oblika: low molecular weight (LMW)- trimer, medium molecular weight (MMW)- heksamer i high molecular weight (HMW)- polimer za koji ima dokaza da ispoljava metaboličko dejstvo i da ima ulogu u olakšavanju akcije insulina (slika 5). Odnos HMW adiponektina prema ukupnom adiponektinu ima prediktivnu vrednost za nastanak MS (Dadson 2011).

Nuklearni faktor odgovoran za translaciju adiponektina je PPAR gama a nekoliko signalnih sistema je umešano u regulaciju transkripcije i sekrecije adiponektina. Postoje dokazi da je adiponektin veza između aktivacije PPAR gama u supkutanom masnom tkivu i poboljšanja metaboličkih poremećaja. Naime ekspresija i oslobađanje adiponektina je veće iz subkutanog nego iz visceralnog masnog tkiva (Nakano 2014). Hronična aktivacija PPAR gama u subkutanom masnom tkivu prevenira hipertrofiju adipocita i povećava broj malih adipocita koji povećavaju nivo adiponektina. Slične efekte ima i davanje adiponektina miševima deficitarnim u adiponektinu kod kojih dolazi i do redistribucije visceralnog u subkutano masno tkivo (Bagley 2013). Povoljni metabolički efekti PPAR gama agonista (risoglitason) su povezani sa porastom nivoa adiponektina (Dadson 2011).

Nivo adiponektina je niži kod muškaraca i kao i mnogi hormoni ima cirkadijalni ritam sekrecije (niži nivo sekrecije je noću)-(Dadson 2011, Yamamoto 2002).

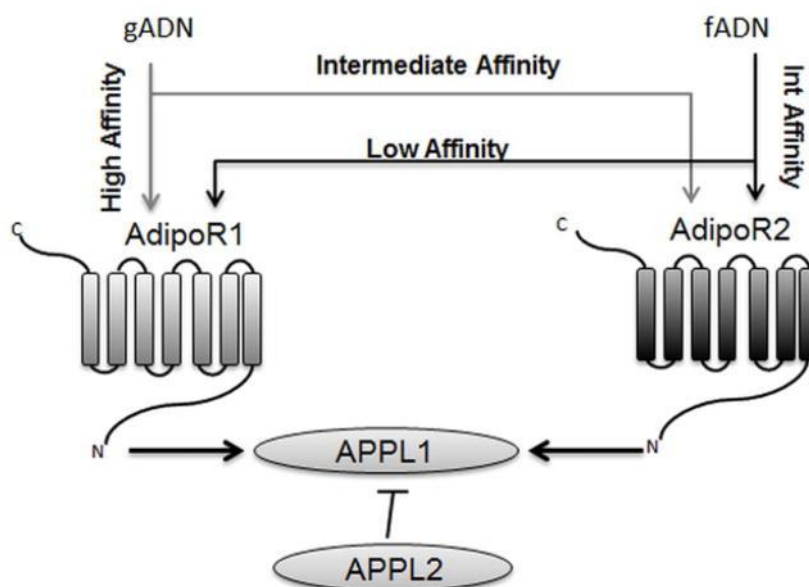


Slika 5: Shematski prikaz transkripcije, translacije, posttranslacionih modifikacija, oligomerizacije i sekrecije adiponektina: TZD (tiazolidinedion) deluje stimulatивно a TNF alfa suprimirajuće na nekoliko transkripcionih faktora koji utiču na transkripciju adiponektina. Monomerni adiponektin (mAd) se posttranslaciono oligomerizuje u trimere (LMW), heksamere (MMW) i oligomere (HMW). (Dadson K. et al. Adiponectin Action: A Combination of Endocrine and Autocrine/Paracrine Effects Front Endocrinol. 2011; 2: 62.)

Za razliku od leptina, nivo adiponektina u cirkulaciji je obrnuto proporcionalan količini visceralnog masnog tkiva, što je paradoksalno za hormon koji se luči isključivo u adipocitima. U stanjima kao što je gojaznost nivo adiponektina je snižen a smatra se da je to posledica povišenog nivoa TNF alfa (Dadson 2011). Protektivno dejstvo adiponektina se ogleda ne samo kroz njegovu inverznu povezanost sa elementima metaboličkog sindroma, već je povezano i sa njegovim antagonizmom sa TNF alfa (Kaur 2014). Pored već istaknute uloge u homeostazi glukoze ispitivano je i njegovo antiaterogeno, antiinflamatorno, kardioprotektivno (Tian 2012, Mazaki-Tovi 2010, Visentin 2014), antiapoptotično i vazodilatatorno dejstvo (Dadson 2011). U stanjima kao što su gestacioni dijabetes (Xu 2014, Noureldeen 2014, Bao 2015) i preeklampsija (Büke 2014) nivo adiponektina je snižen.

1.5.1. Metabolički efekti adiponektina

Postoje dve vrste receptora adipo1 u mišićima i adipo2 R u jetri za koje se snažnije vezuje HMW adiponektin (slika 6). Vezivanjem adiponektina za receptore preko APPL1 aktivira se nekoliko signalnih puteva u ćelijama (AMPK, MAPK, PPAR alfa, mTor, STAT3 i JNK). AMPK aktivacija je povezana sa povećanom oksidacijom masnih kiselina, povećanim preuzimanjem glukoze u mišićima i smanjenom glukoneogenezom u jetri. (Ziemke 2010). Pretpostavlja se da adiponektin olakšava funkciju insulina putem ceramid-sfingozid 1 fosfata (S1P). Povećano nakupljanje ceramida u ćelijama je povezano sa insulinskom rezistencijom a S1P sa povećanom insulinskom senzitivnošću (Aye 2014). Pored nivoa adiponektina u cirkulaciji i broj adipoR1 i adipoR2 utiče na insulinsku senzitivnost- njihov povećan broj povećava insulinsku senzitivnost i bez promene u nivou samog adiponektina (Bagley 2013).



Slika 6: Receptori za adiponektin i adaptorni proteini: Adipo1 receptori vezuju globularni adiponektin sa visokim afinitetom i fADN (full length adiponektin) sa niskim afinitetom, dok adipo2 receptori intermedijerno vezuju i gADN i fADN. Adaptor protein APPL1 povezuje receptore sa signalnim putevima dok se AAPL2 vezuje za APPL1 kada su receptori inaktivni i inhibira signalnu aktivnost. (Aye et al. Adiponectin – The Missing Link between Maternal Adiposity, Placental Transport and Fetal Growth? Placenta. 2013;34 :40-45.)

U masnom tkivu i jetri glavni metabolički efekat adiponektina je poboljšanje insulinske senzitivnosti: ubrzana oksidacija masnih kiselina, povećanje preuzimanja glukoze u masnom tkivu i jetri, smanjeno je oslobađanje glukoze iz jetre. I u skeletnim mišićima adiponektin stimuliše metabolizam glukoze i oksidaciju slobodnih masnih kiselina. (Pereira 2014). Translokacija GLUT 4 transportera do ćelijske membrane i olakšano preuzimanje glukoze u mišićima povezano je sa akcijom adiponektina. Pod njegovim dejstvom je povećana masa

mitohondrija u mišićima i njihov oksidativni kapacitet, što uz povećano pruzimanje masnih kiselina iz cirkulacije, ubrzava njihovu oksidaciju u mišićima. Uočena je i lokalna produkcija adiponektina u mišićima koji ima lokalno autokrino/parakrino dejstvo. Gubitak težine i vežbanje povećavaju mRNA za adipo1 receptor u skeletnim mišićima (Dadson 2011) te se pretpostavlja da je upravo adiponektin povezan sa poboljšanjem insulinske senzitivnosti posle vežbanja (Ziemke 2010). Akcija adiponektina kojom se povećava insulinska senzitivnost u jetri, mišićima i masnom tkivu sprovodi se putem aktivacije AMPK signalnog sistema. Međutim nedavno je uočeno da je aktivacija nuklearnog faktora PPAR alfa povezana sa povećanom produkcijom ceramida i S1P. Kako i aktivacija adipo1 i adipo2 receptora takođe utiče na metabolizam ceramida u ćelijama pretpostavlja se da adiponektin svoje insulin-like efekte ispoljava i aktivacijom PPAR alfa (Aye 2014).

Nedavne eksperimentalne studije su pokazale da adiponektin igra važnu ulogu u metabolizmu lipida. Za razliku od leptina, adiponektin ima karakteristike hormona gladovanja, koji povećava konzervaciju energije smanjujući njenu potrošnju (Qiao 2012). Pored toga što smanjuje lipolizu on povećava lipogenezu. U studiji na miševima (Quao 2012) dokazano je da adiponektin kod miševa povećava masu masnog tkiva, i u manjoj meri mišićnog tkiva. SREBP1c je jedan od ključnih transkripcionih faktora koji reguliše lipogenezu pod uticajem ishrane i hormonske stimulacije. Insulin stimuliše ekspresiju gena koji učestvuju u lipogenezi uključujući i SREBP1c. Kako adiponektin povećava insulinsku senzitivnost logično je zaključiti da i adiponektin povećava lipogenezu putem SREBP1c (Qiao 2012)

Kod odraslih osoba adiponektin inverzno korelira sa telesnom masom, BMI, obimom struka (koji je indirektni pokazatelj visceralne gojaznosti), nivoom triglicerida, insulinom, HOMA –IR i krvnim pritiskom a registrovana je pozitivna povezanost sa HDL holesterolom (Kaur 2014, Yamamoto 2002).

Ima dosta dokaza da je adiponektin povezan sa stanjima metaboličke adaptacije majke tokom trudnoće. Naime u prvom trimestru nivo adiponektina raste da bi potom dostigao plato i u poslednjem trimestru bio niži u odnosu na početak trudnoće (Catalano 2006).

Ugledajući se na eksperimentalne studije u kojima je ispitivan efekat ishrane po rođenju na nivo adiponektina kod fetalnog zastoja u rastu deZegher i saradnici su 2012 pratili dve grupe novorođenčadi: IUZR i AGA koji su bili ili na prirodnoj ili na ishrani formulom do uzrasta od četiri meseca (deZegher 2012). Kod IUZR koji su bili na prirodnoj ishrani nisu nađene razlike u

odnosu na AGA dojenu odojčad. Utvrđeno je da je kod IUZR odojčadi na ishrani standardnom formulom bio viši nivo HMW adiponektina dok je kod IUZR hranjenih formulom sa visokim nivoom proteina bio povišen nivo IGF1. Još uvek nije jasno da li ove uočene razlike mogu predstavljati rane markere metaboličkih poremećaja kod ove dece i da li ima prostora za eventualne intervencije u ishrani koje bi sprečile nastanak metaboličkog sindroma i dijabetesa kod dece sa fetalnim zastojem u rastu u kasnijem uzrastu.

1.6. Adipokini u trudnoći

Tokom normalne trudnoće, zahvaljujući dejstvu humanog placentnog laktogena, prolaktina, progesterona i kortizola postepeno se razvija insulinska rezistencija koja omogućava mobilizaciju uskladištenih hranljivih materija i njihovo usmeravanje ka rastućim potrebama fetusa (Crume 2015). Ispitujući ulogu adipokina u adaptaciji organizma trudnice na trudnoću, utvrđeno je da nivo leptina progresivno raste i da porast u TM odgovara porastu nivoa leptina (Castellano 2013, Marino Ortega 2015, Noureldeen 2014, Lu 2000) a povezano je sa akumulacijom masnog tkiva u organizmu trudnice (van der Wijden 2013, Ahlsson 2013).

Rezultati nekih studija ukazuju da je porast insulinske rezistencije tokom trudnoće povezan sa porastom nivoa leptina (Walsh 2014, Noureldeen 2014, Eriksson 2010, Ahlsson 2013, Skvarca 2013).

Visok nivo leptina u trudnoći ima prediktivnu vrednost za rađanje krupnog novorođenčeta (Josefson 2014) isto kao i viši BMI pre trudnoće i veći porast TM tokom trudnoće (Retnakaran 2012). Dokazano je da nivo majčinog leptina korelira sa procentom telesnih masti kod novorođenčeta (Ahlsson 2013). Visok BMI pre trudnoće je prediktivan za visok leptin na rođenju (Walsh 2014). Sve ove činjenice ukazuju na značajnu ulogu leptina u regulaciji normalnog toka trudnoće i fetalnog rasta.

Paralelno sa porastom leptina i napredovanjem trudnoće opada nivo adiponektina (Catalano 2006) koji inverzno korelira sa porastom količine masnog tkiva i insulinskom rezistencijom (Ahlsson 2013, Eriksson 2010). Odnos adiponektina i leptina inverzno korelira sa insulinskom rezistencijom (Skvarca 2013).

U patološkim stanjima kao što su gestacioni dijabetes, gojaznost, preeklampsija ili patološki rast ploda (IUZR) takođe je ispitivana uloga adipokina u njihovoj patogenezi. Na osnovu visokog nivoa leptina i niskog nivoa adiponektina u prvom trimestru može se predvideti nastanak dijabetesa kasnije u trudnoći (Bao 2015) ili preeklampsije i IUZR (Wang 2010).

U slučajevima gestacijskog dijabetesa (GDM) insulinska rezistencija kod trudnice je još više potencirana a homeostaza glukoze pogoršana. Nivo adipokina kod gestacijskog dijabetesa je izmenjen u odnosu na normalnu trudnoću. Prema rezultatima nekih novijih studija nivo adiponektina kod GDM je niži (Bao 2015, Luo 2013) a TNF alfa viši (Noureleeden 2014, Xu 2014, Retnakaran 2010) kao i nivo CRP-a (Retnakaran 2010, Mc Lachlan 2006). Podaci vezani za koncentraciju leptina kod trudnica sa GDM su oprečni: dok jedna grupa autora nalazi više koncentracije leptina kod GDM trudnica (Xu 2014, Saucedo 2011, Mc Lachlan 2006, Bao 2015), drugi nalaze niže (Noureleeden 2014) ili jednake koncentracije leptina kao kod zdravih trudnica (Retnakaran 2010). Niske vrednosti adiponektina u trudnoći komplikovanoj dijabetesom su prediktivne za razvoj disfunkcije beta ćelija pankreasa i insulinske rezistencije posle trudnoće (Retnakaran 2010).

Mada prema nekim autorima nema razlike u nivoima leptina i adiponektina kod zdravih trudnica i onih sa preeklamsijom (Dalamaga 2011), rezultati većeg broja istraživanja su pokazali više nivoa ovih adipokina kod trudnica sa preeklamsijom (Salimi 2014, Taylor 2015, Masujama 2010).

Prisustvo fetusa sa restrikcijom rasta takođe je povezano sa izmenjenim koncentracijama adipokina kod trudnica. Trudnice koje nose fetuse sa restrikcijom rasta imaju više nivoa adiponektina od kontrolne grupe ali i od IUZR kombinovanih sa preeklamsijom (Büke 2014), što je suprotno rezultatima drugih studija gde je nivo adiponektina u ovim slučajevima niži (Mazaki-Tovi 2009, Kyriakakou 2008, Visentin 2014) ili jednak kontrolnoj grupi zdravih trudnica (Aydin 2015). Trudnice koje su nosile fetuse sa IUZR su takođe imale značajno više vrednosti leptina u odnosu na kontrolnu grupu (Kyriakakou 2008, Pighetti 2003, Verhaeghe 2006, Visentin 2014) ali ima rezultata koji ukazuju na jednake (Aydin 2015) ili čak niže vrednosti leptina kod trudnoća komplikovanih fetalnim zastojem u rastu (Yildiz 2002).

Već pomenuta patološka stanja u trudnoći (gestacioni dijabetes, preeklampsija, gojaznost) nisu povezana samo sa izmenjenim vrednostima adipokina kod trudnica već i kod novorođenčadi. Nivo leptina je povišen i kod novorođenčadi iz trudnoća komplikovanih gojaznošću (Brynhildsen 2013, Catalano 2009, Biesiada 2016, Luo 2013), gestacijskim dijabetesom (Persson 1999, Vela-Huerta 2012, Nelson 2007, Lindsay 2004, Okereke 2002) i preeklamsijom (Odegard 2002, Silva 2008, Maveli 2015).

Na nivo leptina na rođenju takođe utiče i dužina porođaja i način završetka porođaja što je pokazano i u nedavno objavljenoj studiji (Logan 2016).

1.7. Adipokini i fetalni rast

Dok je povezanost adipokina i fizioloških i patoloških promena u trudnoći dosta ispitivana, uloga adipokina u fetalnom rastu i razvoju nije potpuno jasna.

Sve je veći broj studija koje ispituju ulogu leptina i adiponektina u regulaciji fetalnog rasta, fetalnom programiranju bolesti adultnog doba i njihove povezanosti sa nastajanjem insulinske rezistencije koja je ključni element u razvoju metaboličkog sindroma, dijabetesa i dislipidemije kod dece i odraslih.

1.7.1. Leptin i fetalni rast

Veliki broj radova potvrdio je povezanost nivoa leptina i telesne mase na rođenju (Nakano 2009, Tsai 2004, Zheng 2014, Marino Ortega 2015, Sooranna 2001 b, Persson 1999, Donnely 2015, Inoue 2008, Vatten 2002, Valuniene 2007, Pighetti 2003, Yildiz 2002, Christou 2001, Tung 2009, Takaya 2007, Walsh 2014, Okereke 2002) mada ima i autora koji nisu dokazali ovu povezanost kod IUZR novorođenčadi (Orbak 2001, Grisary-Granovsky2003).

Pored masnog tkiva i placenta je mesto stvaranja leptina što ukazuje na njegovu povezanost sa maternalnom adaptacijom na trudnoću i regulacijom fetalnog rasta (Retnakaran 2012). Nivo leptina ubrzo po rođenju naglo opada te se pretpostavlja da je to jedan od dokaza da je placenta značajan izvor fetalnog leptina (Orbak 2001, Valuniene 2007, Bellone 2004, Sarandakou 2000, Sivan 2003).

Iako ima mišljenja da nivo majčinog leptina utiče na fetalni rast (Walsh 2014, Verhaeghe 2006) kao i da je povezan sa fetalnim nivoom leptina (Marino Ortega 2015, Valuniene 2007, Walsh 2014, Luo 2013) veći broj autora negira kako povezanost sa fetalnim leptinom (Lu 2000, Hassink 1997, Yildiz 2002, Kyriakakou 2008, Persson 1999) tako i sa porođajnom TM (Ahllson 2013, Sarandakou 2000, Orbak 2001, Pighetti 2003).

1.7.2. Adiponektin i fetalni rast

Utvrđeno je da majčin adiponektin ne prolazi placentu niti se oslobađa iz placente (Corbetta 2004, Pinar 2008). Takođe nije nađena povezanost nivoa majčinog i fetalnog adiponektina (Kyriakakou 2008, Sivan 2003, Bansal 2009) kao ni porođajne telesne mase (Kyriakakou 2008,

Corbetta 2004). Međutim ima i autora koji su objavili da postoji korelacija između majčinog i fetalnog adiponektina (Visentin 2014, Luo 2013) i porođajne telesne mase (Visentin 2014, Verhaeghe 2006) dok je prema drugoj grupi autora ova korelacija inverzna (Ahlsson 2013, Retnakaran 2012, Aye 2014).

U placenti su detektovani i Adipo1 i Adipo 2 receptori. Nejasno je da li placenta proizvodi i oslobađa adiponektin ali se pretpostavlja da je izvor čak i malih količina adiponektina iz placentu u stvari endotel fetalnih krvnih sudova (Pinar 2008). Za razliku od drugih tkiva u kojima ispoljava insulin like efekte (masno tkivo, jetra, mišići) u placenti adiponektin suprimira efekat insulina tako što smanjuje transport aminokiselina ka fetusu i na taj način usporava fetalni rast. Ovaj efekat se sprovodi putem PPAR alfa i povećanjem nivoa ceramida u ćeliji koji blokiraju transdukciju insulinskih signala (Aye 2014, Gaccioli 2013). Antiinsulinsko dejstvo adiponektina u stvari deluje protektivno na fetus jer sprečava preterani rast u stanjima hiperinsulinemije. Na animalnom modelu je nedavno dokazano da infuzija adiponektina normalizuje hormonski dizbalans kod gojazne mišice u trudnoći (smanjuje nivo leptina i insulina, smanjuje insulinsku rezistenciju, povećava nivo HMW adiponektina). Na nivou placentu normalizuje transport aminokiselina, inhibira insulinom stimulisane signalne puteve (mTOR), usporava fetalni rast i snižava nivo glikemije kod fetusa (Aye 2015). Ovim eksperimentom je dokazano da adiponektin deluje protektivno na fetuse gojaznih majki jer sprečava iscrpljivanje beta ćelija pankreasa fetusa.

Korelaciju nivoa adiponektina na rođenju i porođajne TM, za razliku od odraslih gde je ova povezanost inverzna, dokazao je jedan broj istraživača (Sivan 2003, Tsai 2004, Weyermann 2006, Takaya 2007, Pardo 2004, Kotani 2004, Kadowaki 2006, El-Mazary 2015, Inoue 2008, Gohlke 2008) ali drugi autori negiraju tu povezanost (Nakano 2009, Lindsay 2003, Zheng 2014, Martos Moreno 2009, Bozzola 2010, Fonseca 2015).

Imajući u vidu povezanost leptina i adiponektina sa: 1 metaboličkom adaptacijom u trudnoći (Ahlsson 2013, Eriksson 2010); 2. patološkim stanjima u trudnoći (Bao 2015, Xu 2014); 3. uticajem na homeostazu glukoze i lipida kod odraslih (Dadson 2011, Park 2015); 4 prisustvo leptinskih i adipoR u placenti i fetalnim tkivima (Aye 2014, Corbetta 2004, Attig 2013); 5 prisustvo visokih koncentracija leptina i adiponektina na rođenju (Sivan 2003, Zheng 2014, Mantzoros 2009) može se pretpostaviti da leptin i adiponektin imaju značajnu ulogu u fetalnom rastu.

Upravo zbog navedenih činjenica započeta su istraživanja u novorođenčadi sa kompromitovanim fetalnim rastom sa ciljem da se utvrdi da li postoje poremećaji u sekreciji adipokina u fetalnom i ranom neonatalnom uzrastu koji bi se eventualno mogli povezati sa kasnijim razvojem metaboličkog sindroma. Zaključci istraživanja su kontradiktorni. Rezultati većeg broja studija ukazuju da je koncentracija leptina u krvi pupčanika IUZR fetusa niža nego u fetusa/novorođenčadi sa odgovarajućim rastom (appropriate for gestational age infants -AGA anglosaksonskih autora) i da korelira sa telesnom masom na rođenju (Tung 2009, Mellati 2010, Mouzaki 2012). Rezultati drugih studija to nisu potvrdili (Mazaki-Tovi 2009, Valuniene 2007, Aydin 2015, Tzschope 2011). Mali je broj objavljenih studija koje su ispitivale koncentraciju adiponektina na rođenju i/ili u ranom neonatalnom uzrastu i njegov odnos sa TM i drugim parametrima od značaja za fetalni rast. Rezultati su nekonzistentni. Nivo adiponektina na rođenju je znatno viši nego u odraslih (Sivan 2003). Prema jednoj grupi autora postoji korelacija koncentracije adiponektina i TM ili niži nivo u IUZR novorođenčadi (Visentin 2014, Mazaki-Tovi 2009, Martos Moreno 2009) dok prema drugim autorima nema razlike u nivou adiponektina između IUZR i AGA novorođenčadi (Bozzola 2010, Kyriakakou 2008). Postojanje razlike u koncentraciji adipokina između novorođenčadi muškog i ženskog pola na rođenju je prema nekim autorima prisutno (Zheng 2014, Nakano 2009, Basu 2009) a prema drugima je nema (Luo 2013, Martos Moreno 2009, Takaya 2007).

Broj objavljenih radova koji su se bavili ispitivanjem nivoa lipida kod novorođenčadi i u ranom neonatalnom uzrastu je prema našim saznanjima mali a rezultati oprečni. Na koncentracije lipida na rođenju utiču faktori od strane majke (dijeta, gojaznost, dijabetes, BMI pre trudnoće, godine majke, paritet) kao i način završetka porođaja (Hou 2014). Prema nekim autorima nivo triglicerida (TG), ukupnog holesterola (TC), lipoproteina velike gustine (HDL C) i lipoproteina male gustine (LDL C) je značajno niži u krvi iz pupčanika kod novorođenčadi rođenih carskim rezom (Hou 2014, Rodie 2004), mada nisu svi autori potvrdili ove rezultate (Nelson 2007, Simental Mendia 2012). Povezanost između izmenjenog lipidnog profila i fetalnog zastoja u rastu u prvim danima života nije još uvek razjašnjena (Nayak 2013, Wang 2007, Jadhao 2016) kao ni uticaj adipokina na lipidni status novorođenčeta (Nelson 2007, Bansal 2006, Nakano 2009, Solis-Paredes 2016).

Jedna od tema koja zaokuplja pažnju stručne javnosti u poslednjih nekoliko godina je povezanost adipokina sa fetalnom pothranjenošću i njenim ranim i kasnim posledicama kao što su insulinska rezistencija i metabolički sindrom (Zheng 2014, Basu 2009, Evagelidou 2007, Hou 2014, Luo 2013, Martos Moreno 2009). Regulacija homeostaze glukoze in utero je još uvek predmet

istraživanja. Velike razlike u nivou insulina i glukoze u fetalnom i ranom neonatalnom uzrastu doprinose diskrepantnim rezultatima na ovom polju (Pinar 2008, Zheng 2014, Basu 2009, Catalano 2009, Wang 2007, Simental Mendia 2012).

Uobičajeni dizajn studija koje se bave problemima intrauterusnog zastoja u rastu ploda i metaboličkim i hormonskim konsekvencama je da se porede dve grupe pacijenata- ispitivana grupa novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća sa zastojem u rastu (IUZR ili SGA zavisno od toga da li se uzimaju u obzir odlike fetalnog rasta ili samo antropometrijski parametri na rođenju) i kontrolna grupa sa odgovarajućom TM na rođenju tj AGA grupa. Međutim korišćenje diskordantnih blizanaca u ispitivanju efekata fetalnog zastoja u rastu ima značajnih prednosti u odnosu na izloženu metodologiju. Prednost se sastoji u tome što su faktori od strane majke koji značajno mogu uticati na fetalni rast, kao što su ishrana, hipertenzija, dijabetes ili pušenje, jednaki za oba blizanca. Kod monohorionskih blizanaca, pored jednakih faktora od strane majke jednak je i genetski potencijal, te se na taj način može izdvojeno ispitivati efekat loše placentacije na fetalno programiranje. Međutim kako je teško sa sigurnošću isključiti twin-to-twin transfuzioni sindrom (TTTS) i na taj način razmenu materija između dve fetalne cirkulacije ovaj model nije pogodan za ispitivanje koncentracije metabolita i hormona na rođenju. Zbog toga se čini da je model diskordantnih, dihorionskih blizanaca mnogo adekvatniji jer imitira jednoplodne trudnoće u identičnim uslovima okoline (majke).

Do sada je objavljeno desetak studija na diskordantnim blizancima koje su ispitivale efekte fetalnog zastoja u rastu na hormonske poremećaje novorođenčadi sa akcentom na insulin- IGF osovinu (Canpolat 2011, Gohlke 2010, Westwood 2002) a u svega nekoliko istraživanja su ispitivani adipokini (Mazaki-Tovi 2009, Lee 2016, Gohlke 2006, Gohlke 2008, Bayoria 2006, Davidson 2006). Studije su rađene ili na monohorionskim blizancima sa TTTS ili na mešanoj populaciji mono i dihorionskih blizanaca i na relativno malom broju parova.

1.8. Definicija IUZR

U literaturi vlada prilična konfuzija vezana za definiciju intrauterusnog zastoja u rastu- IUZR, posebno zato što se često kao sinonim koristi i termin novorođenče malog rasta za gestaciju odnosno small for gestational age-SGA anglosaksonskih autora.

Novorođenče malo za gestaciono doba odnosno SGA je statistička definicija i odnosi se na svako novorođenče čiji su somatski parametri (telesna masa -TM i/ili telesna dužina- TD) ispod dogovorene granice za dato gestaciono doba. Ova granica je po jednim -2SD ispod prosečne

TM ili TD, po drugima je to 3. odnosno 5. percentil, a po najvećem broju autora to je 10. percentil.

Intrauterusni zastoj rasta-IUZR je klinička definicija (nesposobnost da se dostigne odgovarajući genetski potencijal) koja podrazumeva longitudinalnu evaluaciju somatskih parametara, prenatalna je. i predviđa ono što će se dogoditi.. Za razliku od nje evaluacija SGA stanja je transverzalna, pre ili postnatalna i odnosi se na rezultat. U heterogenu SGA grupu spadaju: 1. novorođenčad sa intrauterusnim zastojem rasta koja su ili simetrična (kada su sva tri somatska parametra TM, TD i obim glave-OG proporcionalno smanjeni) ili asimetrična (kod kojih je OG odnosno rast glave i mozga pošteđen zastoja). 2. konstitucionalno mala, inače zdrava SGA novorođenčad sa dobrom prognozom, čiji rast odgovara konstituciji roditelja i etničkoj pripadnosti. Procenjuje se da je oko 50-70% SGA novorođenčadi konstitucionalno malo (Alberry 2007).

Termin novorođenče malog rasta za gestaciju je deskriptivan, ne odnosi se na fetalni rast već na dimenzije novorođenčeta koje su ispod dogovorene granice, ne uzimajući u obzir uzrok. Termin intrauterusni zastoj rasta sugeriše smanjenu brzinu rasta fetusa koja je dokumentovana prilikom najmanje dva ultrazvučna pregleda. Termini SGA i IUZR nisu sinonimi. Intrauterusni zastoj rasta implicira postojanje patofiziološkog procesa koji "in utero" usporava rast fetusa i predisponira ga na brojne perinatalne i kasnije komplikacije. Dete koje se rodi kao SGA ne mora obavezno imati i zastoj rasta a novorođenče rođeno posle kratkog perioda intrauterusnog zastoja nije uvek malo za gestaciono doba (Lee 2003).

Granica između SGA i novorođenčeta odgovarajućeg rasta za gestaciono doba- AGA (appropriate for gestational age- anglosaksonskih autora) je arbitrarna. Ukoliko se uzme da je 10 percentil tačka razdvajanja samo će 40% IUZR fetusa biti svrstano u SGA grupu. Ako pak kao granicu razdvajanja uzmemo 3. percentil još uvek će izvestan broj male, ali inače zdrave novorođenčadi biti u ovoj grupi. Klinicka studija Verkauskiene -a i saradnika 2007. godine je pokazala da novorođenčad sa dokumentovanim IUZR i TM iznad 10. percentila (AGA IUZR) takodje imaju metabolički i hormonski dizbalans kao i SGA IUZR te je važno posle rođenja identifikovati ovu decu i smanjiti rane i kasne rizike vezane za fetalni zastoj rasta (Verkauskiene 2007).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrđivanje koncentracije adiponektina i leptina u krvi pupčanika diskordantnih blizanaca.
2. Ispitivanje odnosa adipokina sa somatskim (TM, TD, OG, BMI, PI) i metaboličkim parametrima (holesterol, trigliceridi, glikemija, insulin) na rođenju.
3. Određivanje koncentracije leptina i adiponektina u ranom neonatalnom uzrastu.
4. Ispitivanje povezanosti adipokina i ostalih ispitivanih parametara na rođenju i u ranom neonatalnom uzrastu.

3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

Prospektivna, transferzalna studija je sprovedena na Odeljenju Neonatologije Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, Beograd, u periodu od maja 2013. godine do januara 2016. godine.

3.1. Pacijenti

Formirane su dve grupe pacijenata.

1. Grupa diskordantnih dihorionskih blizanaca se sastojala od 36 parova blizanaca. Diskordantnost je definisana kao razlika u porođajnoj telesnoj masi (TM) veća ili jednaka 20% računata u odnosu na telesnu masu većeg blizanca. a) TM manjeg blizanca je bila manja od desetog percentila (IUZR bliznac) uz abnormalne protoke u umbilikalnoj arteriji (visok pulsatilni indeks ili end dijastolni blok). b) TM većeg blizanca je bila između 10. i 90. percentila (appropriate for gestational age –AGA bliznac). Gestaciona zrelost se kretala između 32 i 40 navršenih gestacionih nedelja.
2. Grupa konkordantnih dihorionskih blizanaca se sastojala od 42 para blizanaca čija je razlika u TM bila manja ili jednaka 10% a čije su TM bile između 10. i 90. percentila (oba blizanca su bila AGA). Količina plodove vode kod oba blizanca je bila normalna.

Kriterijumi za isključivanje su bili: 1) Majčine hronične bolesti i poremećaji u trudnoći (gestacioni dijabetes, preeklampsija/ekslampsija, HELLP, klinički i laboratorijski znaci horioamnionitisa); 2) stanja posle embrioredukcije; 3) mrtvorodenost jednog ili oba blizanca; 4) neonatalni poremećaji koji utiču na fetalni rast (TORCH infekcije, kongenitalne anomalije, hromozomske aberacije); 5) novorođenčad sa ozbiljnim poremećajima: asfiksija (APGAR skor manji od 5 u petom minutu), rana neonatalna sepsa; 6) Novorođenčad pre navršene 32 gestacione nedelje. 7) TM bilo kog blizanca iznad 90. percentila.

Gestaciona zrelost je određivana prema datumu poslednje menstruacije i potvrđena ultrazvučnim pregledom u prvom trimestru. Horionicitet je utvrđen na osnovu ranog ultrazvučnog pregleda (11-14 gestaciona nedelja): prisustvo dva odvojena meška, dve placentne mase, debljina interfetalne membrane veća od 2 mm i tzv. twin peak sign (lambda znak). U slučaju konkordantnih genitalija i fuzije placenti u porođajnoj sali placenta je slata na histološki pregled i određivane su major i minor krvne grupe.

TM je merena na elektronskoj vagi posle rođenja sa preciznošću od 10g, a telesna dužina (TD) i obim glave (OG) su mereni nerastegljivom platnenom trakom sa preciznošću od 0,5 cm.

Podaci vezani za tok trudnoće (paritet, TM pre i na kraju trudnoće, TV majki), godine majke, rasnu pripadnost, naviku pušenja dobijeni su ili direktnim intervjuisanjem majki od strane istraživača ili iz dostupne medicinske dokumentacije.

Cilj studije je detaljno objašnjen svakoj majci i informisani pristanak je pribavljen za svaki par blizanaca. Protokol studije je odobren od strane Etičkog komiteta Klinike za ginekologiju i akušerstvo, Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

3.2. Sakupljanje uzoraka krvi

Posle duplog klemovanja pupčanika venska krv je uzimana u plastične epruvete. Drugi uzorak venske krvi (4ml) je dobijen u trećem danu života (48-72h po rođenju) od svakog blizanaca, minimum tri sata posle prethodnog hranjenja.

Uzorci krvi su zatim centrifugirani a serum razdeljen: jedan deo je odmah upotrebljen za biohemijske analize a ostatak seruma je zamrznut i čuvan na -20C do izvođenja RIA analiza.

Krv iz pupčanika (P) je uzeta od 28 diskordantnih i 30 konkordantnih parova blizanaca. U trećem danu (d3) uzorci krvi su uzeti od 24 diskordantna i 30 konkordantnih parova blizanaca. Ove dve grupe (P i d3) nisu bile identične zbog različitih ograničenja (neke majke su odbile uzimanje krvi u trećem danu, neki uzorci krvi su bili nedovoljni ili pak nisu bili uopšte uzeti na rođenju).

Da bi smo odredili nivoe adipokina u kasnijem gestacionom uzrastu izdvojili smo i podgrupu blizanaca koja je bila ≥ 35 gestacionih nedelja (takozvani kasni pretermijski i termijski blizanci). U ovoj podgrupi je bilo na rođenju 18 diskordantnih i 22 konkordantna para a u trećem danu 17 diskordantnih i 26 konkordantnih parova blizanaca.

3.3. Određivanje leptina, adiponektina i insulina

Koncentracije leptina i adiponektina u serumu su merene komercijalno dostupnim RIA Kit Human Leptin i RIA Kit Human Adiponectin (Milipore, St Charles, Missouri) sa intra i interesej koeficijentom varijacije od 3,4-8,3% i 3,6-6,2% za leptin i 1,78-6,21% i 6,9-9,25% za

adiponektin. Nivo insulina je određivan RIA Insulin (PEG) (INEP, Beograd) sa intra i interesej koeficijentom varijacije 2,51-5,24% i 7,7-10,7% respektivno.

3.4. Biohemijske analize

Glikemija, trigliceridi (TG), ukupni holesterol (TC) i high density lipoprotein cholesterol (HDL C) su mereni spektrofotometrijski na automatskom analizatoru (Beckman Coulter AU 480), dok je low density lipoprotein cholesterol (LDL C) izračunat prema Friedewald-ovoj formuli.

Indeksi (body mass index- BMI i ponderalni indeks- PI) su izračunati prema sledećim formulama: $BMI = BW(kg)/BL^2(m^2)$; $PI = BW(g) \times 100 / BL^3(cm^3)$.

3.5. Određivanje insulinske senzitivnosti

Odnos glukoza/insulin (G/I) je korišćen kao indikator insulinske senzitivnosti. Insulinska rezistencija je određivana korišćenjem vrednosti glikemije i insulina u stanju gladovanja u homeostasis model assesment insulin resistance index (HOMA-IR) koji je izračunat prema sledećoj formuli: $\text{insulin (mikro IU/ml)} \times \text{glikemija (mmol/l)} / 22,5$. Kao marker insulinske rezistencije koristili smo i odnos TG/HDL C (Mc Laughlin 2003).

3.6. Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test za dva zavisna uzorka, Wilcoxonov test, t-test za dva nezavisna uzorka, MannWhitney test, Hi-kvadrat test i Fisherov test tačne verovatnoće. Od metoda za analizu zavisnosti upotrebljen je Spearmanov koeficijent korelacije ranga. Podaci su analizirani korišćenjem statističkog softvera IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Demografske i kliničke karakteristike blizanaca i njihovih majki

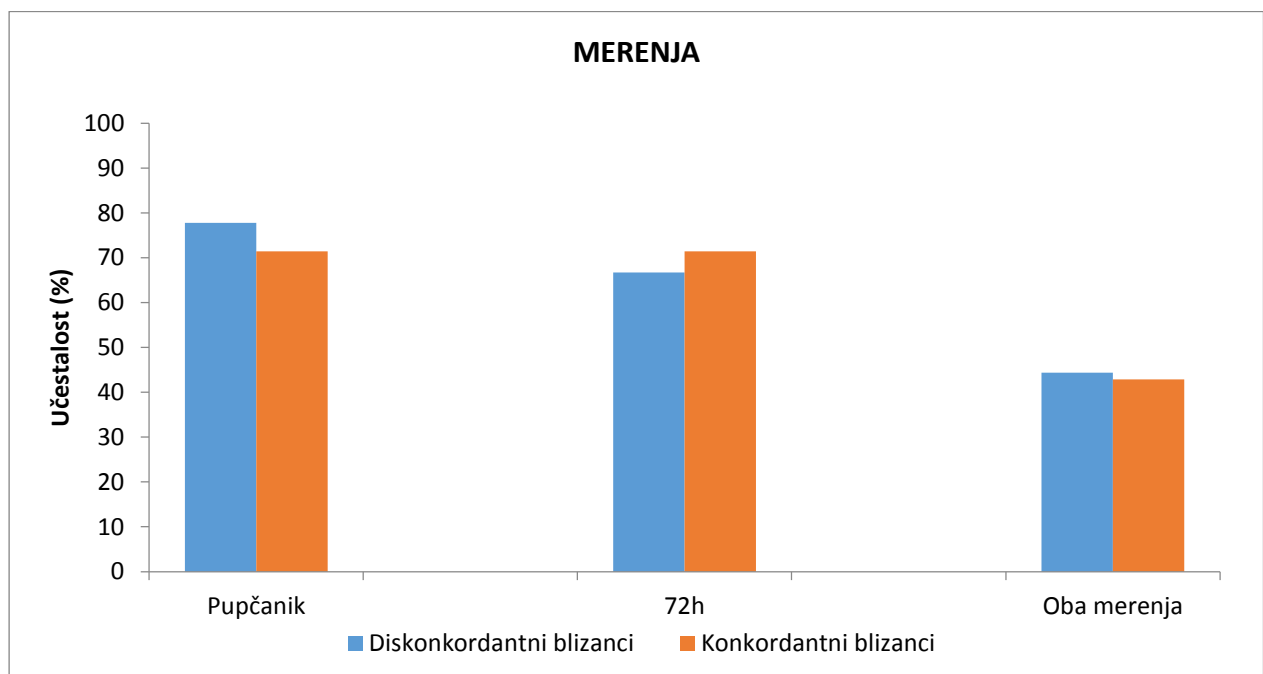
4.1.1. Opšte karakteristike grupa blizanaca

Tabela 1: Ispitivane grupe

Parovi blizanaca	n	%
diskordantni	36	46,2
konkordantni	42	53,8
Ukupno	78	100,0

U istraživanje je uključeno 78 parova blizanaca, od kojih je 36 parova (46,2%) bilo diskordantno, a 42 (53,8%) je bilo konkordantno.

Krv iz pupčanika (P) uzeta je kod 28 diskordantnih i 30 konkordantnih parova blizanaca. Krv posle 72h, odnosno u trećem danu (d3), uzeta je kod 24 diskordantnih i 30 konkordantnih parova blizanaca. Krv za oba merenja uzeta je kod 16 diskordantnih i 18 konkordantnih parova blizanaca (slika-).



Grafikon 1: Prikaz Distribucija blizanačkih parova prema vremenu uzimanja uzoraka krvi

Tabela 2: Gestaciona zrelost prema grupama blizanaca

Parovi blizanaca	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	35,61	2,02	36,00	32,00	38,54	0,459
Konkordantni	35,92	1,63	36,00	32,00	39,54	

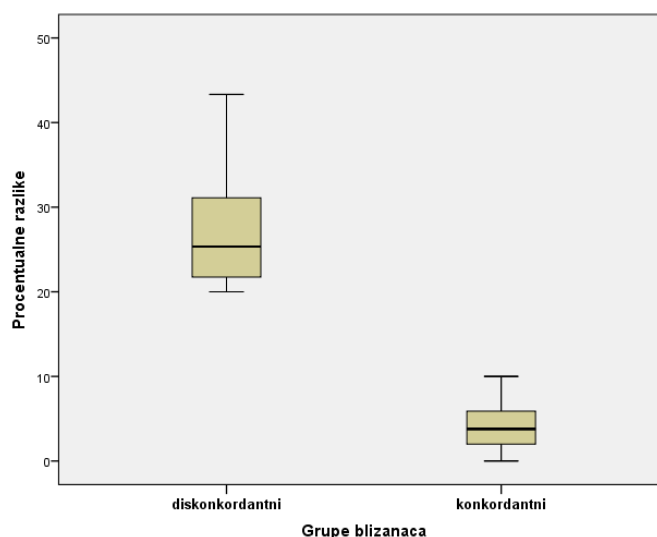
Prosečna vrednost gestacione zrelosti kod diskordantnih blizanaca je iznosila $35,61 \pm 2,02$ nedelje, dok je kod konkordantnih $35,92 \pm 1,63$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,744$; $p=0,459$).

Kasnih pretermijskih i terminskih blizanaca (≥ 35 GN) bilo je 69,4% (25) kod diskordantnih blizanaca i 76,2% (32) kod konkordantnih blizanaca, što nije statistički značajna razlika u učestalosti (Hi-kvadrat=0,448; $p=0,503$).

Tabela 3: Procentualna razlika u TM u diskordantnoj i konkordantnoj grupi blizanaca

Parovi blizanaca	\bar{x}	sd	med	min	max
Diskordantni	27,39	7,25	25,34	20,00	50,00
Konkordantni	4,01	2,73	3,79	0,00	10,00

Medijana procentualnih razlika telesne mase diskordantnih blizanaca iznosi 25,34% (opseg, 20,0-50,0). Medijana procentualnih razlika telesne mase konkordantnih blizanaca iznosi 3,79% (opseg, 0,0-10,0)



Grafikon 2: Procentualna razlika u TM u diskordantnoj i konkordantnoj grupi blizanaca

4.1.2. Demografske i kliničke karakteristike majki blizanaca

Tabela 4: Graviditet

Trudnoća po redu	Diskordantni blizanci		Konkordantniblizanci	
	n	%	n	%
1	22	61,1	23	56,1
2	10	27,8	10	24,4
3	2	5,6	3	7,3
4	1	2,8	3	7,3
5	0	0,0	2	4,9
6	1	2,8	0	0,0
Ukupno	36	100,0	41	100,0

Majkama diskordantnih i konkordantnih blizanaca najčešće je bila prva trudnoća (61,1% prema 56,1%, respektabilno).

Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama trudnoća po redu majki u odnosu na tip blizanaca ($U=680,5$; $p=0,507$).

Tabela 5: Paritet

Porodaj po redu	Diskordantni blizanci		Konkordantniblizanci	
	n	%	n	%
1	27	75,0	29	69,0
2	5	13,9	7	16,7
3	2	5,6	3	7,1
4	1	2,8	2	4,8
5	1	2,8	1	2,4
Ukupno	36	100,0	42	100,0

Majke diskordantnih i konkordantnih blizanaca najčešće su bile prvoročke (75,0% prema 69,0%, respektabilno).

Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama pariteta majki u odnosu na tip blizanaca ($U=710,5$; $p=0,564$).

Tabela 6: Način začeća

Način začeća	Diskordantni blizanci		Konkordantniblizanci	
	n	%	n	%
Prirodni	20	55,6	15	35,7
IVF	16	44,4	27	64,3
Ukupno	36	100,0	42	100,0

Majke diskordantnih blizanaca češće su ostajale u drugom stanju prirodno (55,6%), dok su majke konkordantnih blizanaca češće ostajale u drugom stanju putem IVF (64,3%), što nije statistički značajna razlika ($Hi\text{-kvadrat}=3,085$; $p=0,079$).

Tabela 7: Način završetka porođaja

Način završetka porođaja	Diskonkordantni blizanci		Konkordantniblizanci	
	n	%	n	%
prirodni	7	19,4	8	19,0
SC	29	80,6	34	81,0
Ukupno	36	100,0	42	100,0

Porođaj je završen carskim rezom kod 80,6% majki diskordantnih blizanaca i 81,0% majki konkordantnih blizanaca, što nije statistički značajna razlika ($Hi\text{-kvadrat}=0,002$; $p=0,965$).

Tabela 8: Navika pušenja u trudnoći

Navika pušenja	Diskordantni blizanci		Konkordantniblizanci	
	n	%	n	%
ne	16	61,5	24	82,8
5-10 cigareta na dan	9	34,6	3	10,3
više od 10 cigareta na dan	1	3,8	2	6,9
Ukupno	26	100,0	29	100,0

Majke diskordantnih i konkordantnih blizanaca najčešće su bile nepušači tokom trudnoće (61,5 prema 82,9%, respektabilno). Ne postoji statistički značajna razlika u stepenu navike pušenja majki tokom trudnoće u odnosu na tip blizanaca ($U=304,5$; $p=0,116$).

Tabela 9: Starost majki

Starost (godine)	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Diskordantni blizanci	34	32,71	6,58	33,25	19,16	46,25
Konkordantni blizanci	39	34,67	5,51	34,33	25,00	47,00

Prosečna starost majki diskordantnih blizanaca iznosi $32,71 \pm 6,58$ godina, dok je prosečna starost majki konkordantnih blizanaca $34,67 \pm 5,51$ godina. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između majki u odnosu na tip blizanaca ($t=1,382$; $p=0,171$).

Tabela 10: TM majki pre trudnoće

TM pre trudnoće	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Diskordantni blizanci	26	65,92	13,55	63,00	44,00	107,00
Konkordantni blizanci	29	63,45	10,08	61,00	50,00	93,00

Prosečna telesna masa pre porođaja majki diskordantnih blizanaca iznosi $65,92 \pm 13,55$ kg, dok je kod majki konkordantnih blizanaca $63,45 \pm 10,08$. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi pre trudnoće između majki u odnosu na tip blizanaca ($t=0,774$; $p=0,443$).

Tabela 11: TV majki

Telesna visina majki	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Diskordantni blizanci	25	1,68	0,07	1,68	1,58	1,83
Konkordantni blizanci	29	1,69	0,08	1,68	1,52	1,81

Prosečna telesna visina majki diskordantnih blizanaca iznosi $1,68 \pm 0,07$ m, dok je kod majki konkordantnih blizanaca $1,69 \pm 0,08$ m. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj visini između majki u odnosu na tip blizanaca ($t=0,283$; $p=0,778$).

Tabela 12: BMI majki pre trudnoće

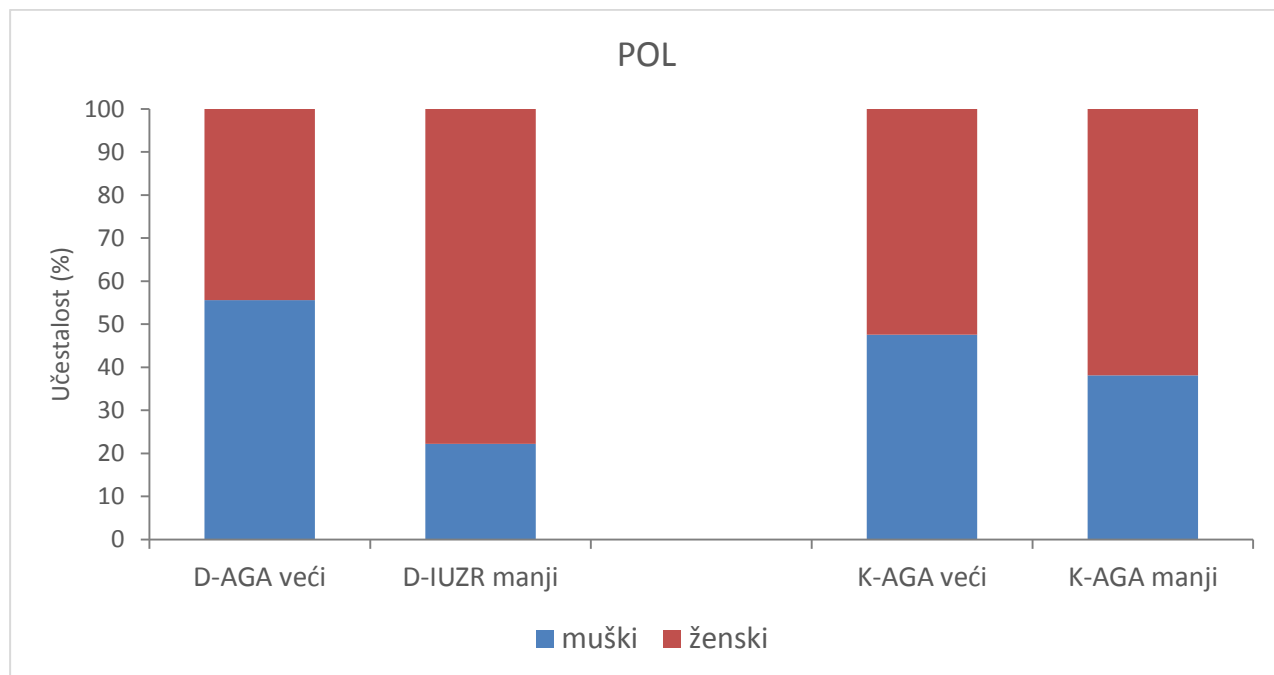
BMI majki	n	\bar{x}	sd	med	min	max
Diskordantni blizanci	25	23,27	5,11	22,40	17,63	38,37
Konkordantni blizanci	29	22,31	3,22	21,60	17,51	31,07

Prosečna vrednost BMI majki diskordantnih blizanaca iznosi $23,27 \pm 5,11$ kg/m², dok je kod majki konkordantnih blizanaca $22,31 \pm 3,22$ kg/m². Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti BMI između majki u odnosu na tip blizanaca ($t=0,837$; $p=0,406$).

4.1.3. Kliničke karakteristike blizanaca unutar grupa i somatski parametri

Tabela 13: Distribucija prema polu unutar grupa

Pol	Diskordantni blizanci		Konkordantni blizanci		p-vrednost
	AGA	IUZR	veći	manji	
muški	20 (55,6%)	8 (22,2%)	20 (47,6%)	16 (38,1%)	0,484
ženski	16 (44,4%)	28 (77,8%)	28 (52,4%)	26 (61,9%)	0,130
p-vrednost	0,004		0,378		



Grafikon 3: Distribucija prema polu unutar grupa

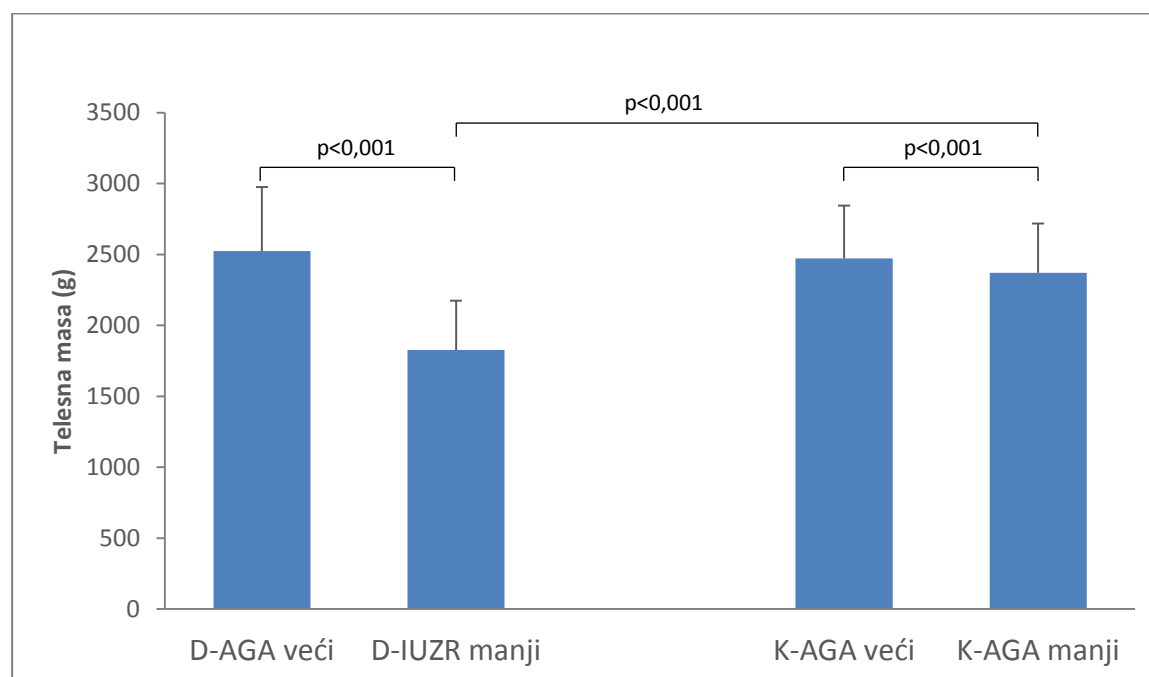
Kod AGAdiskordantnih blizanaca muški pol je češće zastupljen (55,6%), dok je kod IUGR manjih češće zastupljen ženski pol (77,8%), što je statistički značajna razlika (Hi-kvadrat test=8,416; $p=0,004$).

Kod konkordantnih blizanaca (većih i manjih) ženski pol je češće zastupljen (52,4% prema 61,9%, respektabilno) ali ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat test=0,778; p=0,378).

Tabela 14: Telesna masa (TM) blizanaca

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2525,6	450,3	2500,0	1780,0	3700,0	<0,001
	IUZR	1826,7	347,1	1825,0	1050,0	2750,0	
Konkordantni	AGA veći	2473,3	371,1	2550,0	1500,0	3200,0	<0,001
	AGA manji	2370,2	347,7	2450,0	1400,0	3000,0	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost telesne mase AGA blizanca iznosi 2525,6±450,3 g, dok je kod IUZR blizanca 1826,7±347,1 g, što je statistički značajna razlika (t=17,255; **p<0,001**). Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost telesne mase većeg blizanca iznosi 2473,3±371,1 g, dok je kod manjeg blizanca 2370,2±347,1 g, što je statistički značajna razlika (t=9,082; **p<0,001**).



Grafikon 4: TM blizanaca

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe (t=0,562; p=0,576).

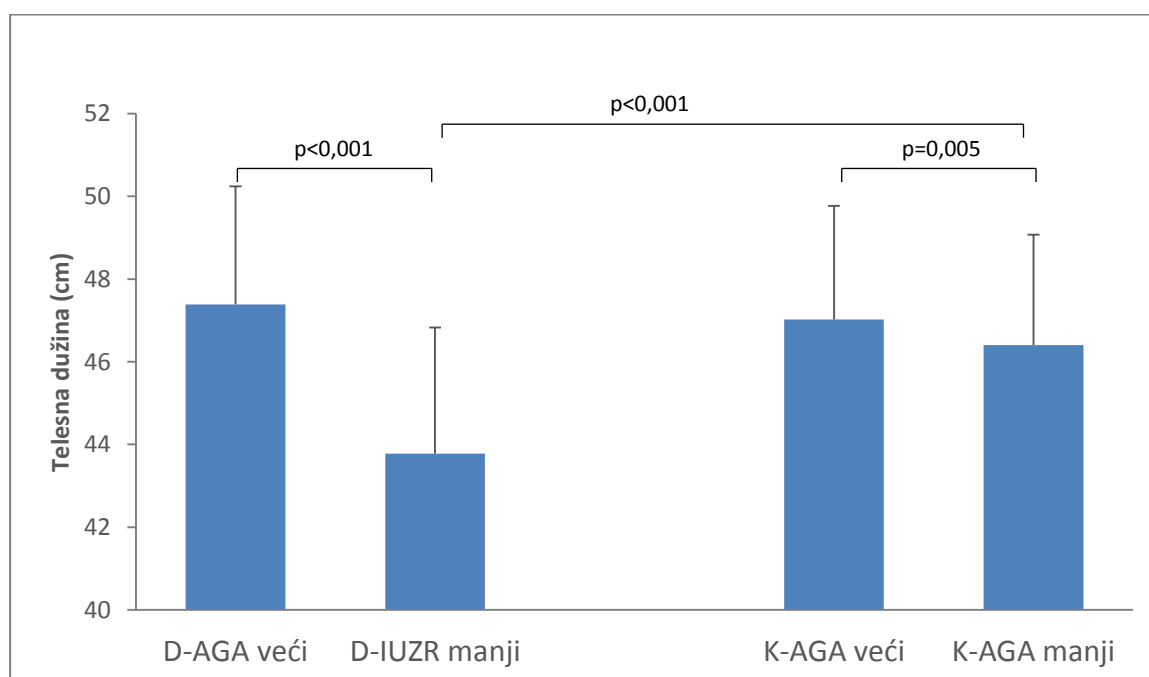
Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj masi manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe (t=6,889; **p<0,001**)-slika-.

Tabela 15: Telesna dužina (TD) blizanaca

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	47,39	2,85	48,00	41,00	53,00	<0,001
	IUZR	43,78	3,05	44,00	38,00	49,00	
Konkordantni	AGA veći	47,02	2,75	47,50	38,00	51,00	0,005
	AGA manji	46,40	2,67	47,00	40,00	51,00	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost telesne dužine AGA blizanca iznosi $47,39 \pm 2,85$ cm, dok je kod IUZR manjeg blizanca $43,78 \pm 3,05$ cm, što je statistički značajna razlika ($t=9,097$; $p<0,001$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost telesne dužine većeg blizanca iznosi $47,02 \pm 2,75$ cm, dok je kod manjeg blizanca $46,40 \pm 2,67$ cm, što je statistički značajna razlika ($t=2,988$; $p=0,005$).



Grafikon 5: TD blizanaca

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj dužini većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,574$; $p=0,568$).

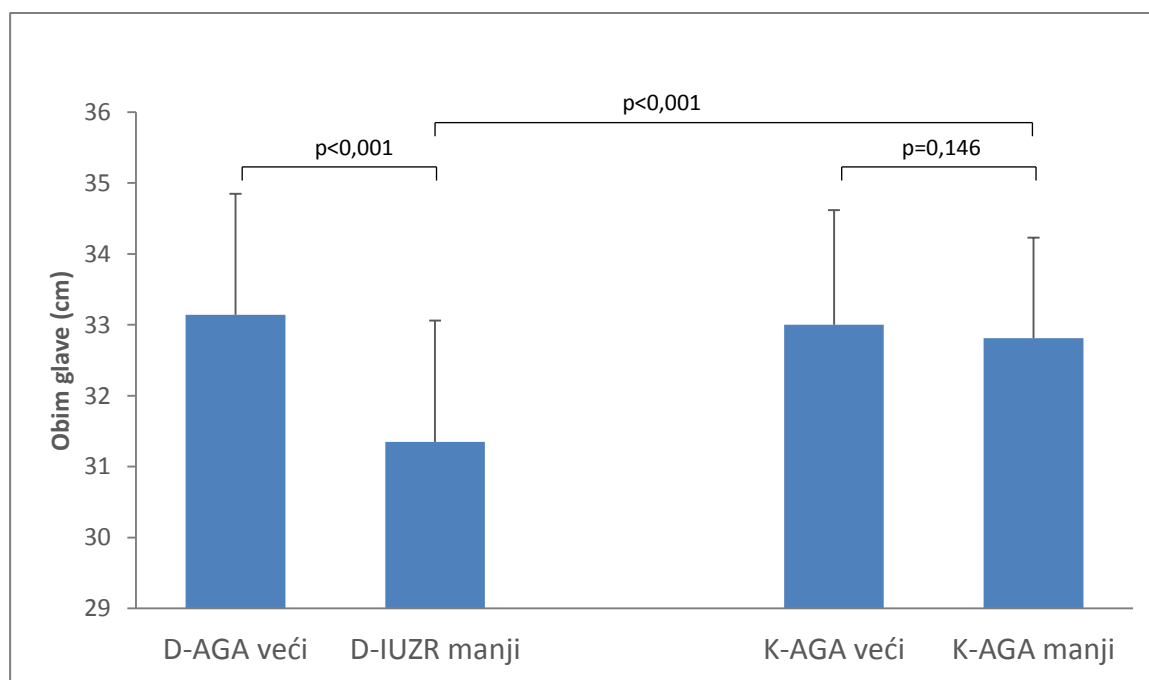
Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj telesnoj dužini manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=4,055$; $p<0,001$).

Tabela 16: Obim glave –OG blizanaca

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	33,14	1,71	33,00	28,00	37,00	<0,001
	IUZR	31,35	1,71	31,25	26,00	34,00	
Konkordantni	AGA veći	33,00	1,62	33,00	28,00	36,00	0,146
	AGA manji	32,81	1,42	33,00	28,00	35,00	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost obima glave AGA blizanca iznosi $33,14 \pm 1,71$ cm, dok je kod IUZR manjeg blizanca $31,35 \pm 1,71$ cm, što je statistički značajna razlika ($t=9,514$; $p<0,001$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost obima glave većeg blizanca iznosi $33,00 \pm 1,62$ cm, dok je kod manjeg blizanca $32,81 \pm 1,42$ cm, što nije statistički značajna razlika ($t=1,481$; $p=0,146$).



Grafikon 6: Obim glave blizanaca

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima obima glave većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,714$; $p=0,139$).

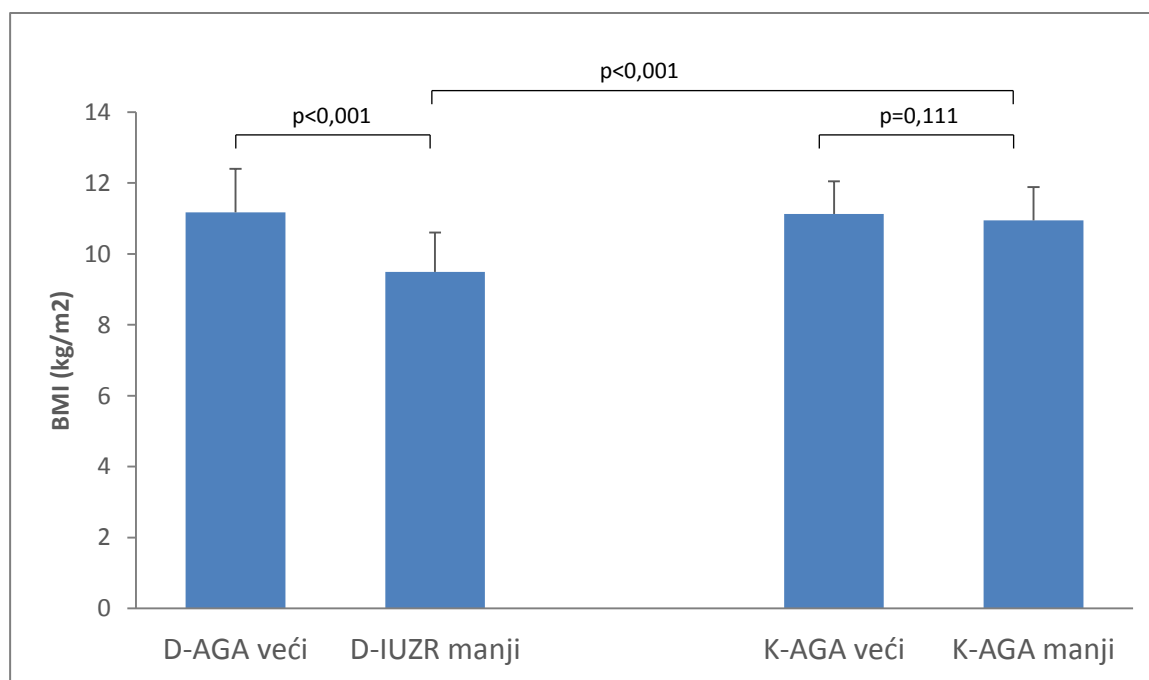
Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima obima glave manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=4,133$; $p<0,001$).

Tabela 17: Body mass index (BMI) blizanaca

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	11,17	1,23	11,33	9,14	16,06	<0,001
	IUZR	9,49	1,11	9,42	6,90	11,48	
Konkordantni	AGA veći	11,13	0,92	11,28	7,75	13,02	0,111
	AGA manji	10,95	0,94	10,87	8,75	13,79	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost BMI AGA većeg blizanca iznosi $11,17 \pm 1,23$ kg/m^2 , dok je kod IUZR manjeg blizanca $9,49 \pm 1,11$ kg/m^2 , što je statistički značajna razlika ($t=8,164$; **$p<0,001$**).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost BMI većeg blizanca iznosi $11,13 \pm 0,92$ kg/m^2 , dok je kod manjeg blizanca $10,95 \pm 0,94$ kg/m^2 , što nije statistički značajna razlika ($t=1,629$; $p=0,111$).



Grafikon 7: BMI blizanaca

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima BMI većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,196$; $p=0,845$).

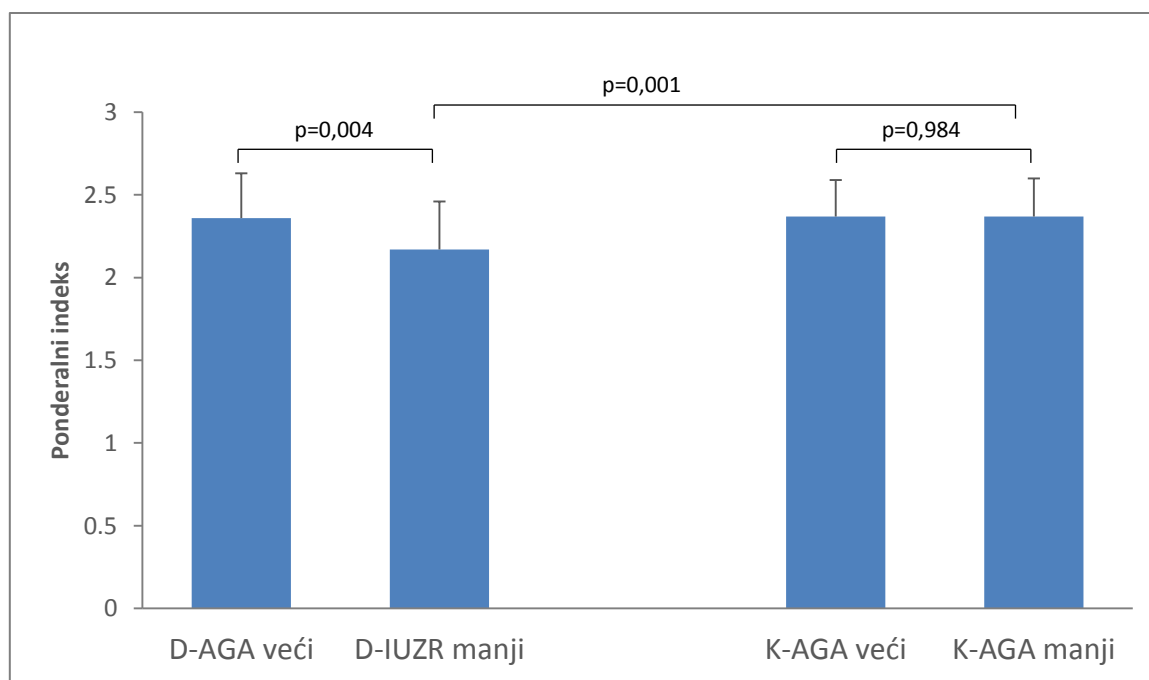
Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima BMI manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=6,301$; **$p<0,001$**).

Tabela 18: Ponderalni indeks (PI)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2,36	0,27	2,34	1,97	3,34	0,004
	IUZR	2,17	0,29	2,11	1,69	2,87	
Konkordantni	AGA veći	2,37	0,22	2,36	1,76	2,92	0,984
	AGA manji	2,37	0,23	2,32	1,98	3,20	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost ponderalnog indeksa AGA većeg blizanca iznosi $2,36 \pm 0,27$, dok je kod IUZR manjeg blizanca $2,17 \pm 0,29$, što je statistički značajna razlika ($t=3,103$; $p=0,004$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost ponderalnog indeksa većeg blizanca iznosi $2,37 \pm 0,22$, dok je kod manjeg blizanca $2,37 \pm 0,23$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,021$; $p=0,984$).



Grafikon 8: Ponderalni indeks blizanaca

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ponderalnog indeksa većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,129$; $p=0,897$).

Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ponderalnog indeksa manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=3,340$; $p=0,001$).

Tabela 19: APGAR SKOR 1 minut

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	7,75	1,30	8,00	3,00	9,00	0,928
	IUZR	7,81	1,21	8,00	4,00	9,00	
Konkordantni	AGA	7,86	1,76	9,00	2,00	9,00	0,368
	AGA	7,83	1,38	8,00	3,00	9,00	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane Apgar skora u 1 minutu AGA većeg blizanca iznosi 8,0 (opseg, 3,0-9,0), dok je kod IUZR manjeg blizanca 8,0 (opseg, 4,0-9,0), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,091$; $p=0,928$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane Apgar skora u 1 minutu AGA većeg blizanca iznosi 9,0 (opseg, 2,0-9,0), dok je kod AGA manjeg blizanca 8,0 (opseg, 3,0-9,0), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,900$; $p=0,368$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana Apgar skora u 1 minutu većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=629,5$; $p=0,181$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana Apgar skora u 1 minutu manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=709,5$; $p=0,622$).

Tabela 20: APGAR SKOR 5 minut

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	8,28	0,81	8,00	6,00	10,00	1,000
	IUZR	8,28	0,70	8,00	6,00	9,00	
Konkordantni	AGA veći	8,29	1,07	9,00	5,00	9,00	0,553
	AGA manji	8,26	0,86	8,00	6,00	9,00	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane Apgar skora u 5 minutu AGA većeg blizanca iznosi 8,0 (opseg, 6,0-10,0), dok je kod IUZR manjeg blizanca 8,0 (opseg, 6,0-9,0), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,000$; $p=1,000$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane Apgar skora u 5 minutu AGA većeg blizanca iznosi 9,0 (opseg, 5,0-9,0), dok je kod AGA manjeg blizanca 8,0 (opseg, 6,0-9,0), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,593$; $p=0,553$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana Apgar skora u 5 minutu većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=687,0$; $p=0,451$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana apgar skora u 5 minutu manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=733,5$; $p=0,805$).

4.2. Glikemija u krvi pupčanika (p) i u trećem danu (d3)

Tabela 21: Glikemija- pupčanik (P)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	3,18	1,20	3,00	1,30	7,30	0,379
	IUZR	3,03	1,40	2,80	0,20	8,00	
Konkordantni	AGA veći	3,06	0,70	2,95	1,80	5,00	0,306
	AGA manji	3,19	0,84	3,10	2,20	5,90	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost glikemije AGA blizanca iznosi $3,18 \pm 1,20$, dok je kod IUZR blizanca $3,03 \pm 1,40$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,894$; $p=0,379$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost glikemije većeg blizanca iznosi $3,06 \pm 0,70$, dok je kod manjeg blizanca $3,19 \pm 0,84$, što nije statistički značajna razlika ($t=1,040$; $p=0,306$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,484$; $p=0,630$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,545$; $p=0,588$).

Tabela 22: Glikemija dan 3 (d3)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	3,96	1,36	3,95	1,50	7,90	0,391
	IUZR	3,66	1,55	3,45	1,00	9,00	
Konkordantni	AGA veći	4,03	1,05	3,70	2,40	7,30	0,542
	AGA manji	4,17	1,23	4,00	1,80	7,00	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost glikemije AGA blizanca iznosi $3,96 \pm 1,36$, dok je kod IUZR blizanca $3,66 \pm 1,55$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,873$; $p=0,391$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost glikemije večeg blizanca iznosi $4,03 \pm 1,05$, dok je kod manjšega blizanca $4,17 \pm 1,23$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,616$; $p=0,542$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,217$; $p=0,829$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije manjših blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=1,427$; $p=0,159$).

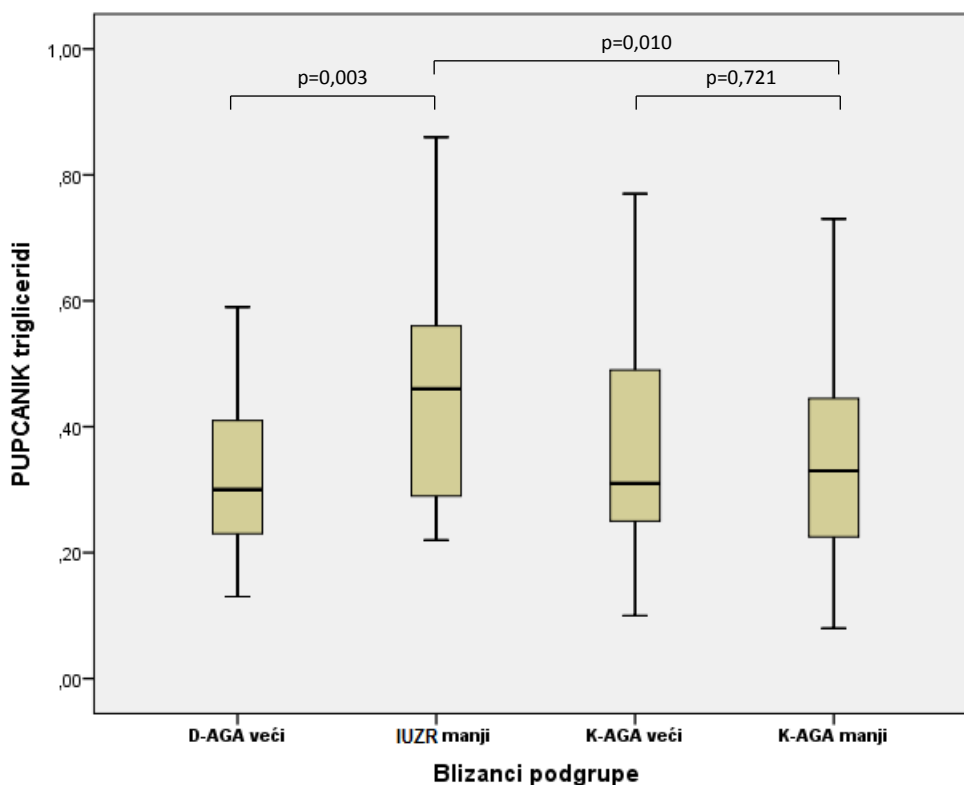
4.3. Nivoi lipida u krvi pupčanika i u trećem danu

Tabela 23: Trigliceridi P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGAi	0,35	0,19	0,30	0,13	0,99	0,003
	IUZRi	0,48	0,20	0,46	0,22	0,98	
Konkordantni	AGA veći	0,36	0,16	0,31	0,10	0,77	0,721
	AGA manji	0,37	0,21	0,33	0,08	1,10	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane triglicerida AGA blizanca iznosi 0,30 (opseg, 0,13-0,99), dok je kod IUZR blizanca 0,46 (opseg, 0,22-0,98), što je statistički značajna razlika ($Z=2,996$; $p=0,003$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane triglicerida AGA većeg blizanca iznosi 0,31 (opseg, 0,10-0,77), dok je kod AGA manjšega blizanca 0,33 (opseg, 0,08-1,10), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,357$; $p=0,721$).



Grafikon 9: Trigliceridi P

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=437,0$; $p=0,696$).

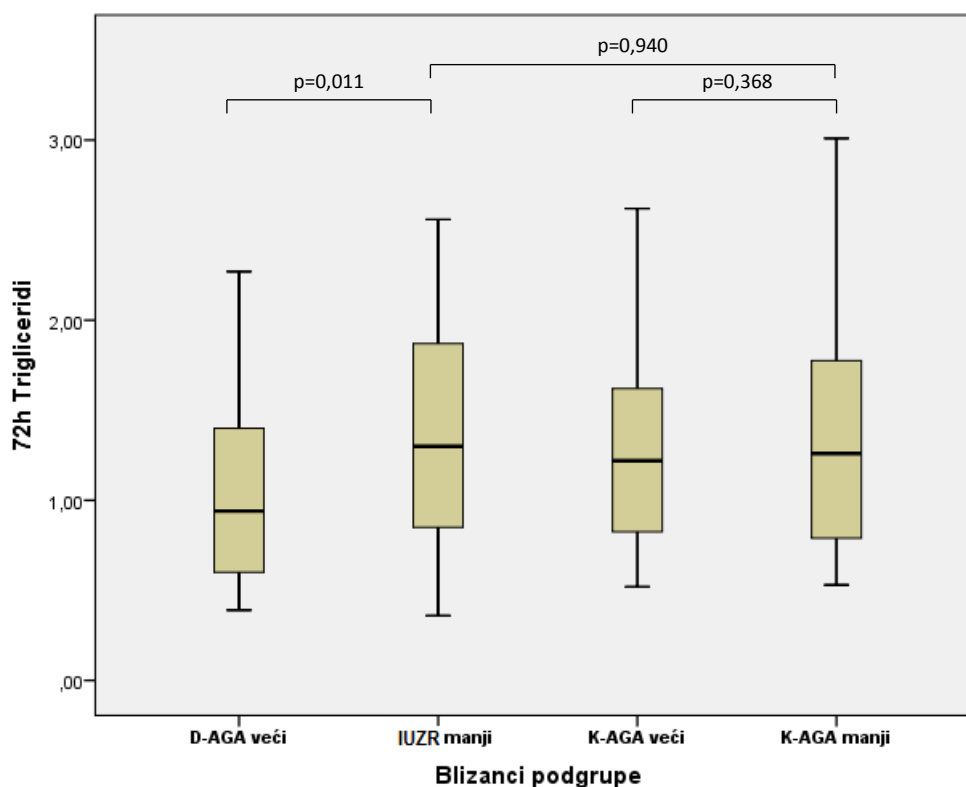
Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=285,5$; $p=0,010$).

Tabela 24: Trigliceridi d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	1,07	0,55	0,94	0,39	2,27	0,011
	IUZR	1,33	0,62	1,30	0,36	2,56	
Konkordantni	AGA veći	1,27	0,50	1,22	0,52	2,62	0,368
	AGA manji	1,40	0,69	1,26	0,53	3,01	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane triglicerida AGA blizanca iznosi 0,94 (opseg, 0,39-2,27), dok je kod IUZR blizanca 1,30 (opseg, 0,36-2,56), što je statistički značajna razlika ($Z=2,543$; $p=0,011$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane triglicerida AGA većeg blizanca iznosi 1,22 (opseg, 0,52-2,62), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,26 (opseg, 0,53-3,01), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,901$; $p=0,368$).



Grafikon 10: Trigliceridi d3

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=335,0$; $p=0,080$).

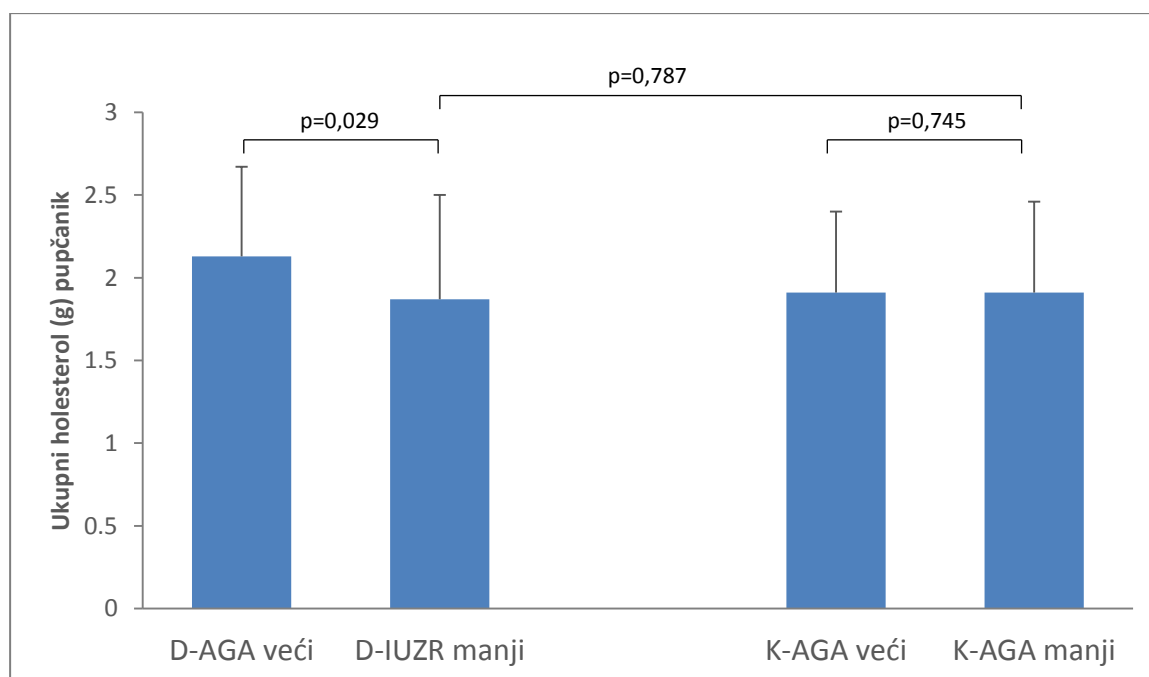
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana triglicerida manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=432,5$; $p=0,940$).

Tabela 25: Ukupni holesterol P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2,13	0,54	2,08	1,29	3,29	0,029
	IUZR	1,87	0,63	1,74	0,59	3,19	
Konkordantni	AGA veći	1,91	0,49	1,81	1,28	3,19	0,945
	AGA manji	1,91	0,55	2,01	0,96	3,17	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost ukupnog holesterola AGA blizanca iznosi $2,13 \pm 0,54$, dok je kod IUZR blizanca $1,87 \pm 0,63$, što je statistički značajna razlika ($t=2,302$; $p=0,029$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost ukupnog holesterola većeg blizanca iznosi $1,91 \pm 0,49$, dok je kod manjeg blizanca $1,91 \pm 0,55$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,069$; $p=0,945$).



Grafikon 11: Ukupni holesterol P

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=1,702$; $p=0,094$).

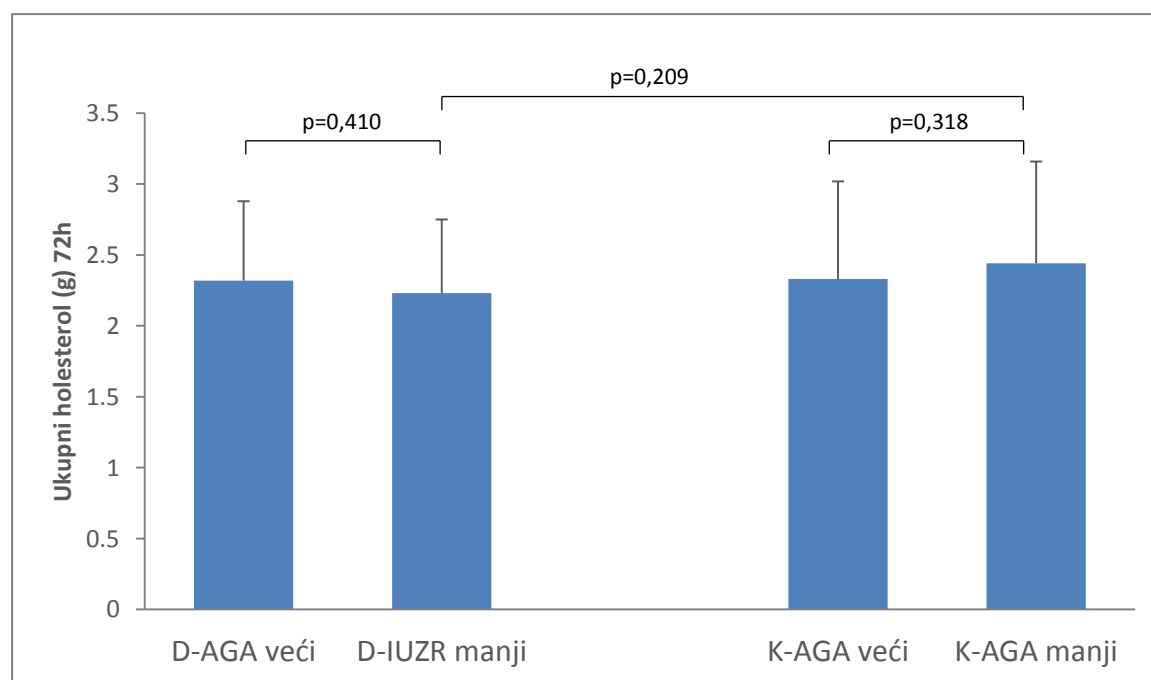
Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,272$; $p=0,787$).

Tabela 26: Ukupni holesterol d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA i	2,32	0,56	2,27	1,27	3,44	0,410
	IUZR	2,23	0,52	2,24	1,02	3,26	
Konkordantni	AGA veći	2,33	0,69	2,14	1,37	4,44	0,318
	AGA manji	2,44	0,72	2,38	1,06	4,36	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost ukupnog holesterola AGA većeg blizanca iznosi $2,32 \pm 0,56$, dok je kod IUZR manjeg blizanca $2,23 \pm 0,52$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,839$; $p=0,410$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost ukupnog holesterola većeg blizanca iznosi $2,33 \pm 0,69$, dok je kod manjeg blizanca $2,44 \pm 0,72$, što nije statistički značajna razlika ($t=1,014$; $p=0,318$).



Grafikon 12: Ukupni holesterol d3

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,038$; $p=0,970$).

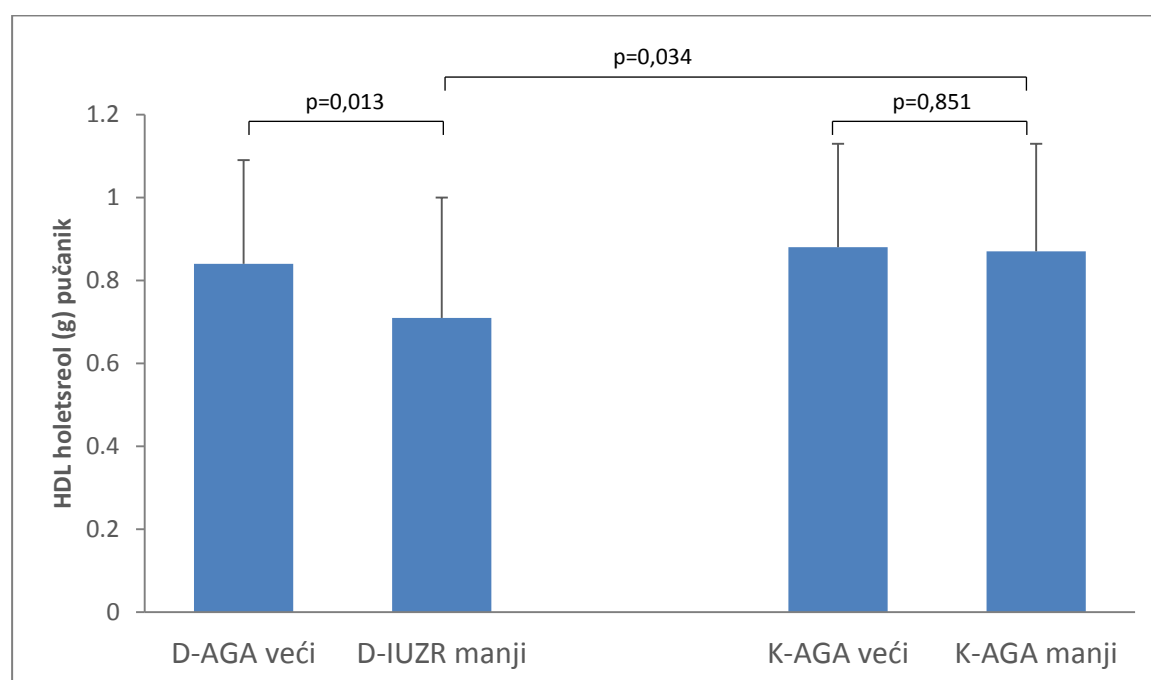
Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima ukupnog holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=1,272$; $p=0,209$).

Tabela 27: HDL holesterol P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,84	0,25	0,83	0,43	1,70	0,013
	IUZR	0,71	0,29	0,69	0,21	1,33	
Konkordantni	AGA veći	0,88	0,25	0,85	0,42	1,44	0,851
	AGA manji	0,87	0,26	0,90	0,48	1,44	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost HDL holesterola AGA blizanca iznosi $0,84 \pm 0,25$, dok je kod IUZR manjeg blizanca $0,71 \pm 0,29$, što je statistički značajna razlika ($t=2,659$; $p=0,013$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost HDL holesterola većeg blizanca iznosi $0,88 \pm 0,25$, dok je kod manjeg blizanca $0,87 \pm 0,26$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,189$; $p=0,851$).



Grafikon 13: HDL C -P

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima HDL holesterola većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,587$; $p=0,559$).

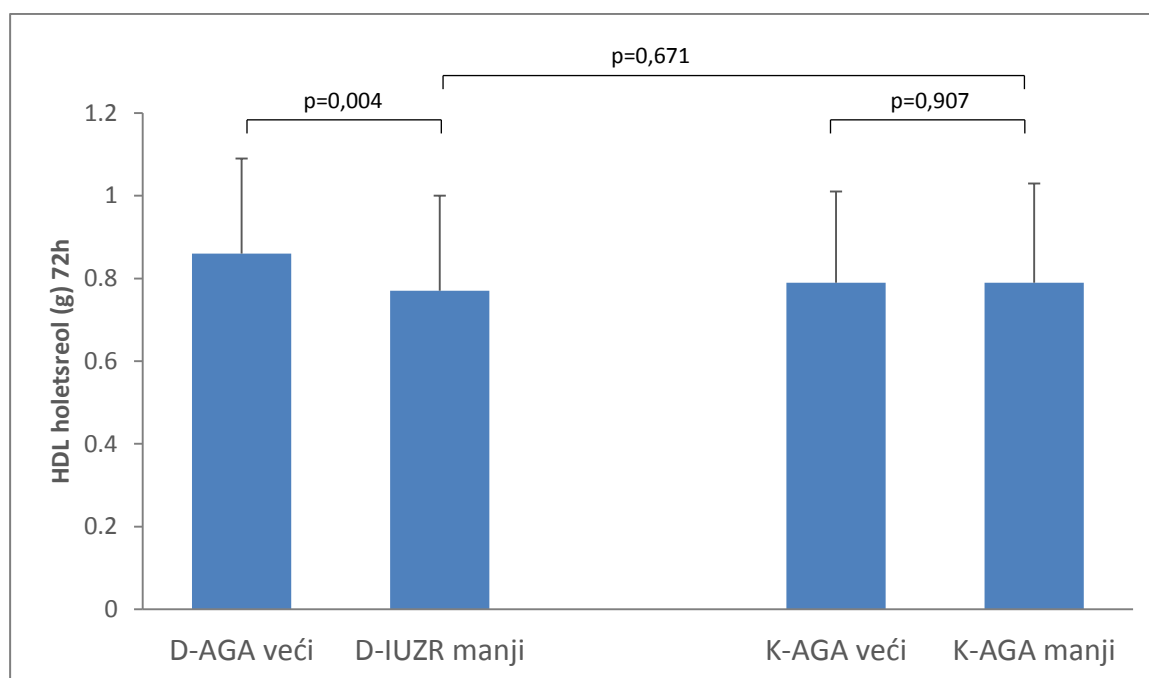
Postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima HDL holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=2,168$; $p=0,034$).

Tabela 28: HDL holesterol d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,86	0,23	0,84	0,37	1,40	0,004
	IUZR	0,77	0,23	0,79	0,19	1,18	
Konkordantni	AGA veći	0,79	0,22	0,81	0,38	1,19	0,907
	AGA manji	0,79	0,24	0,79	0,45	1,71	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost HDL holesterola AGA većeg blizanca iznosi $0,86 \pm 0,23$, dok je kod IUZR manjeg blizanca $0,77 \pm 0,23$, što je statistički značajna razlika ($t=3,236$; $p=0,004$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost HDL holesterola većeg blizanca iznosi $0,79 \pm 0,22$, dok je kod manjeg blizanca $0,79 \pm 0,24$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,118$; $p=0,907$).



Grafikon 14: HDL C- d3

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima HDL holesterola većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=1,220$; $p=0,227$).

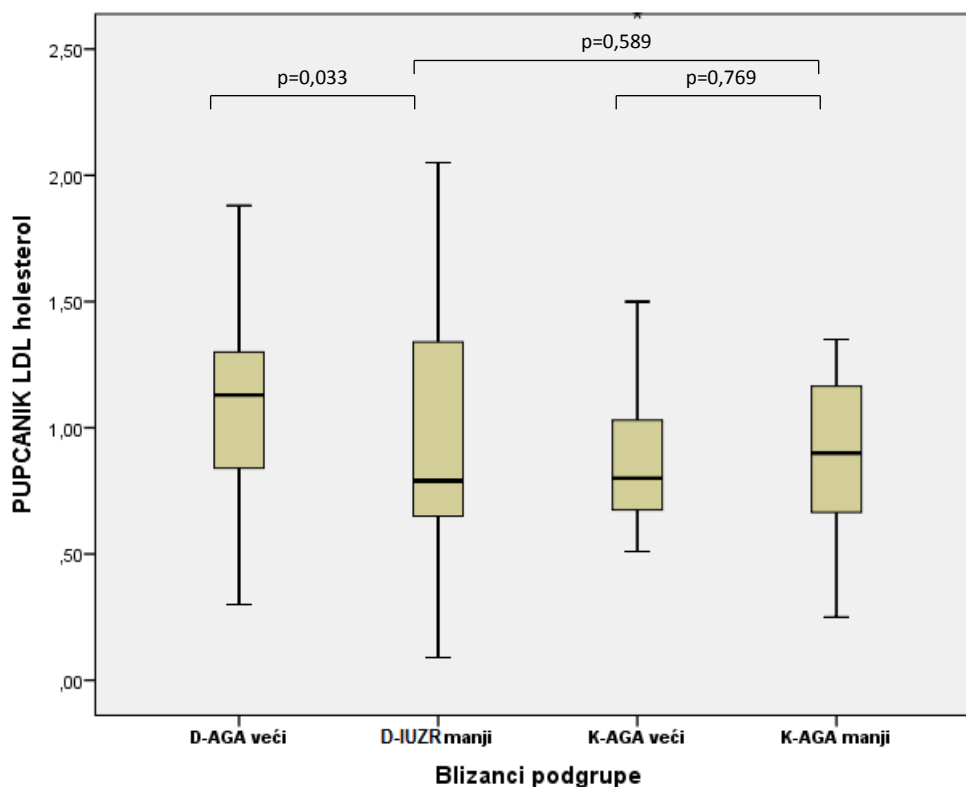
Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima HDL holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,427$; $p=0,671$).

Tabela 29: LDL holesterol P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	1,13	0,41	1,13	0,30	2,21	0,033
	IUZR	0,94	0,46	0,79	0,09	2,05	
Konkordantni	AGA veći	0,94	0,46	0,80	0,51	2,64	0,769
	AGA manji	0,96	0,46	0,90	0,25	2,30	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane LDL holesterola AGA blizanca iznosi 1,13 (opseg, 0,30-2,21), dok je kod IUZR blizanca 0,79 (opseg, 0,09-2,05), što je statistički značajna razlika ($Z=2,130$; $p=0,033$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane LDL holesterola AGA večeg blizanca iznosi 0,80 (opseg, 0,51-2,64), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,90 (opseg, 0,25-2,30), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,294$; $p=0,769$).



Grafikon 15: LDL holesterol P

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana LDL holesterola većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=285,0$; $p=0,015$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana LDL holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=437,5$; $p=0,859$).

Tabela 30: LDL holesterol-d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	1,02	0,48	0,94	0,25	2,01	0,247
	IUZR	0,86	0,48	0,75	0,07	1,68	
Konkordantni	AGA veći	0,96	0,52	0,80	0,22	2,73	0,394
	AGA manji	1,04	0,59	0,96	0,03	2,30	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane LDL holesterola AGA večeg blizanca iznosi 0,94 (opseg, 0,25-2,01), dok je kod IUZR manjeg blizanca 0,75 (opseg, 0,07-1,68), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,157$; $p=0,247$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane LDL holesterola AGA večeg blizanca iznosi 0,80 (opseg, 0,22-2,73), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,96 (opseg, 0,03-2,30), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,852$; $p=0,394$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana LDL holesterola večih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=412,5$; $p=0,535$).

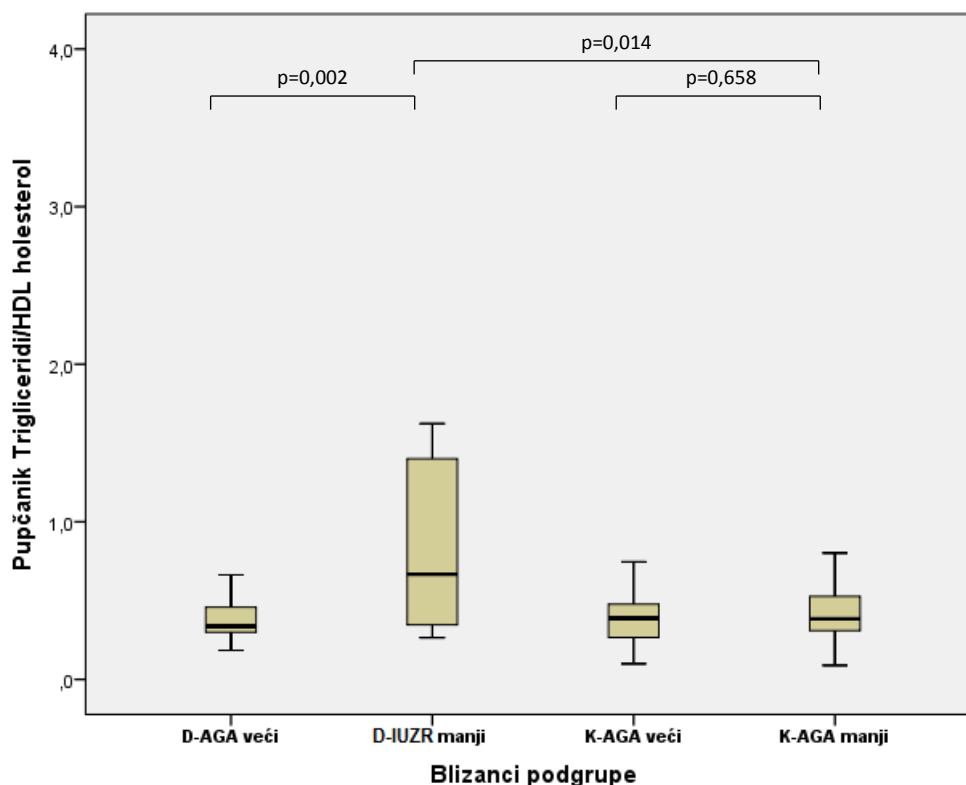
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana LDL holesterola manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=377,0$; $p=0,364$).

Tabela 31: Odnos Trigliceridi/HDL Pupčanik

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,46	0,32	0,34	0,18	1,80	0,002
	IUZR	0,85	0,64	0,67	0,26	3,05	
Konkordantni	AGA veći	0,46	0,29	0,39	0,10	1,17	0,658
	AGA manji	0,46	0,35	0,38	0,09	2,00	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Trigliceridi/HDL AGA blizanca iznosi 0,34 (opseg, 0,18-1,80), dok je kod IUZR blizanca 0,67 (opseg, 0,26-3,05), što je statistički značajna razlika ($Z=3,125$; $p=0,002$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Trigliceridi/HDL AGA večeg blizanca iznosi 0,39 (opseg, 0,10-1,17), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,38 (opseg, 0,09-2,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,442$; $p=0,658$).



Grafikon 16: TG/HDL C – pupčanic

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Trigliceridi/HDL većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=416,0$; $p=0,773$).

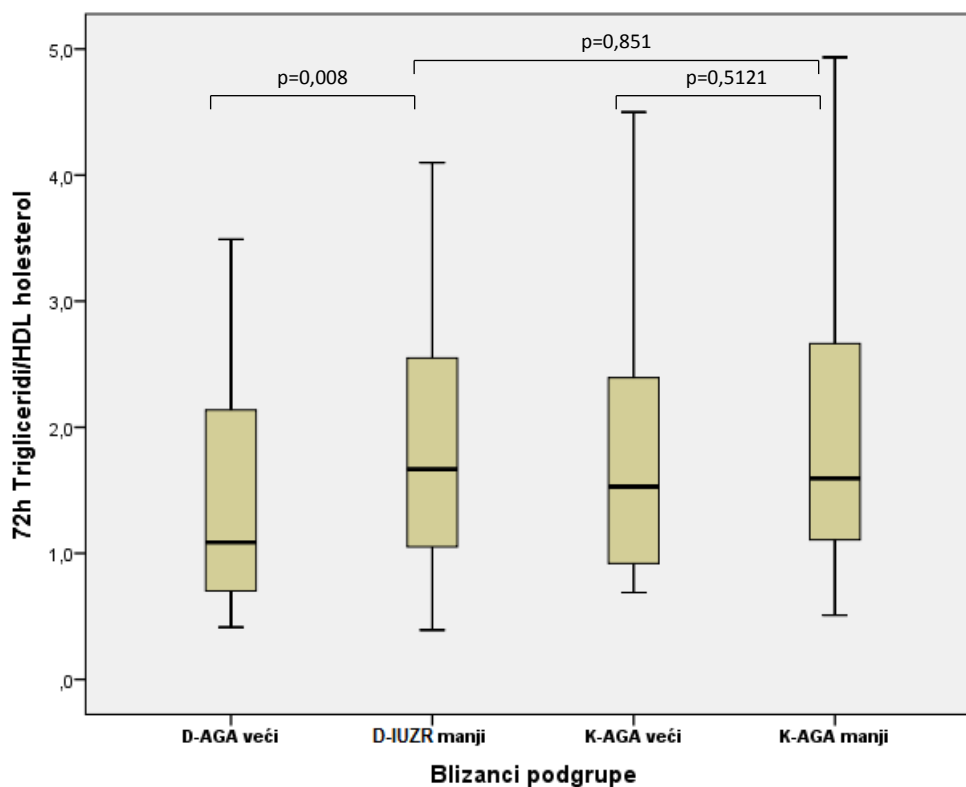
Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Trigliceridi/HDL manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=273,5$; $p=0,014$).

Tabela 32: Odnos Trigliceridi/HDL d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	1,41	0,94	1,09	0,41	3,49	0,008
	IUZR	2,27	2,24	1,67	0,39	10,84	
Konkordantni	AGA veći	1,86	1,31	1,53	0,69	6,89	0,512
	AGA manji	1,98	1,24	1,59	0,51	4,93	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Trigliceridi/HDL AGA blizanca iznosi 1,09 (opseg, 0,41-3,49), dok je kod IUZR blizanca 1,67 (opseg, 0,39-10,84), što je statistički značajna razlika ($Z=2,650$; $p=0,008$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Trigliceridi/HDL AGA večeg blizanca iznosi 1,53 (opseg, 0,69-6,89), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,59 (opseg, 0,51-4,93), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,655$; $p=0,512$).



Grafikon 17: TG/HDL C d3

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Trigliceridi/HDL većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=334,0$; $p=0,078$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Trigliceridi/HDL manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=425,0$; $p=0,851$).

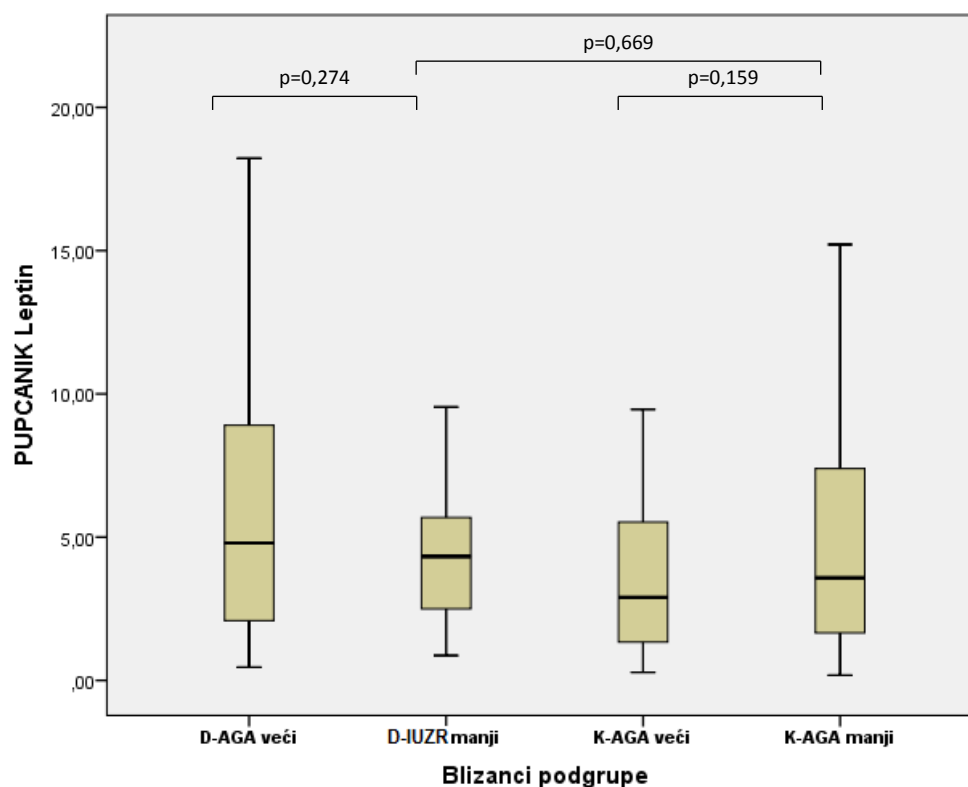
4.4. Koncentracije leptina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 33: Leptin Pupčanik

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	6,13	5,30	4,80	0,46	22,83	0,274
	IUZR	4,84	3,17	4,33	0,87	14,30	
Konkordantni	AGA veći	4,23	4,43	2,90	0,28	21,32	0,159
	AGA manji	4,98	4,02	3,58	0,18	15,21	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA blizanca iznosi 4,80 (opseg, 0,46-22,83), dok je kod IUZR blizanca 4,33 (opseg, 0,87-14,30), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,093$; $p=0,274$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA većeg blizanca iznosi 2,90 (opseg, 0,28-21,32), dok je kod AGA manjeg blizanca 3,58 (opseg, 0,18-15,21), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,409$; $p=0,159$).



Grafikon 18: Leptin P

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=308,5,0$; $p=0,083$).

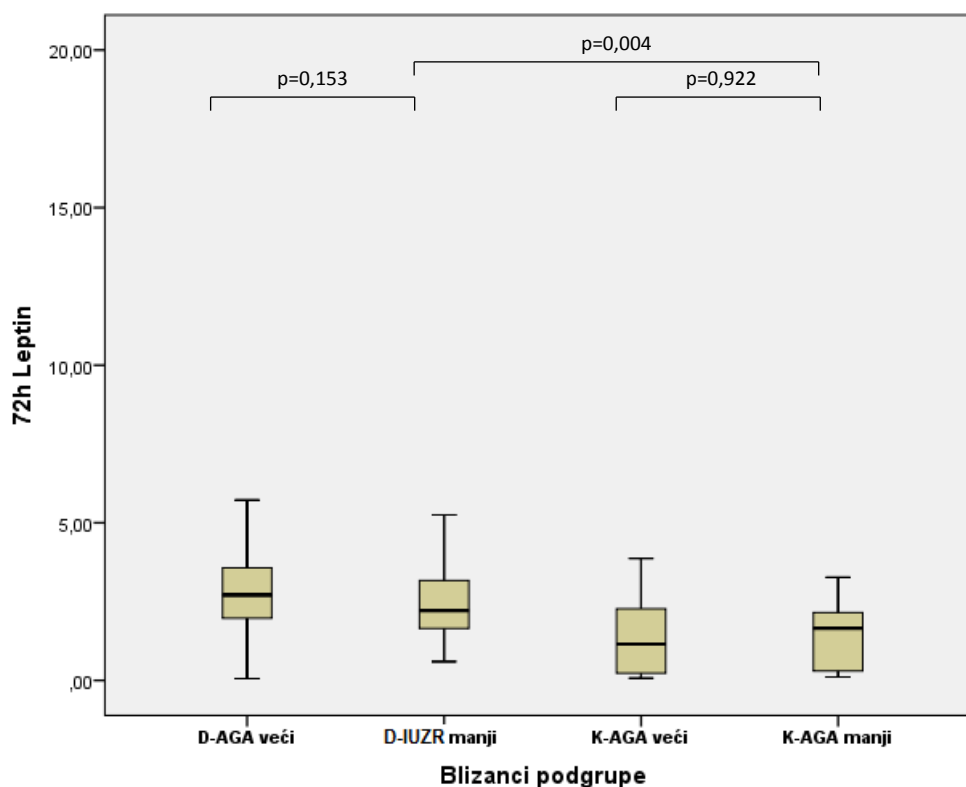
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=392,5$; $p=0,669$).

Tabela 34: Leptin d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2,81	1,30	2,71	0,06	5,72	0,153
	IUZR	2,56	1,49	2,22	0,60	6,93	
Konkordantni	AGA veći	1,37	1,22	1,15	0,07	3,87	0,922
	AGA manji	1,37	0,94	1,66	0,11	3,27	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA blizanca iznosi 2,71 (opseg, 0,06-5,72), dok je kod IUZR blizanca 2,22 (opseg, 0,60-6,93), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,429$; $p=0,153$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA većeg blizanca iznosi 1,15 (opseg, 0,07-3,87), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,66 (opseg, 0,10-3,27), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,097$; $p=0,922$).



Grafikon 19: Leptin d3

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=165,0$; $p=0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=192,5$; $p=0,004$).

4.4.1. Poređenje nivoa leptina na rođenju (p) i u trećem danu (d3)

Leptin pupčanik – d3

Vrednosti leptina značajno opadaju u toku ranog neonatalnog uzrasta.

Kod diskordantnog većeg blizanca (D-AGA veći), postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na d3 ($Z=2,947$; $p=0,003$).

Kod diskordantnog manjeg blizanca (D-IUZR manji), postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na d3 ($Z=2,327$; $p=0,020$).

Kod konkordantnog većeg blizanca (K-AGA veći), postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na d3 ($Z=3,114$; $p=0,002$).

Kod konkordantnog manjeg blizanca (K-AGA manji), postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na d3 ($Z=3,462$; $p=0,001$).

4.4.2. Koncentracije leptinakod blizanaca ≥ 35 GN

Tabela 35: Leptin Pupčanik (≥ 35 GN)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	6,85	6,23	4,89	1,21	22,83	0,647
	IUZR	5,67	3,53	4,71	1,93	14,30	
Konkordantni	AGA veći	4,93	4,70	3,85	0,28	21,32	0,338
	AGA manji	5,36	3,63	4,46	0,58	14,24	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA blizanca iznosi 4,89 (opseg, 1,21-22,83), dok je kod IUZR blizanca 4,71 (opseg, 1,93-14,30), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,457$; $p=0,647$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA većeg blizanca iznosi 3,85 (opseg, 0,28-21,32), dok je kod AGA manjeg blizanca 4,46 (opseg, 0,58-14,24), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,958$; $p=0,338$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=165,0$; $p=0,370$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=180,5$; $p=0,634$).

Tabela 36: Leptin d3 (≥ 35 GN)

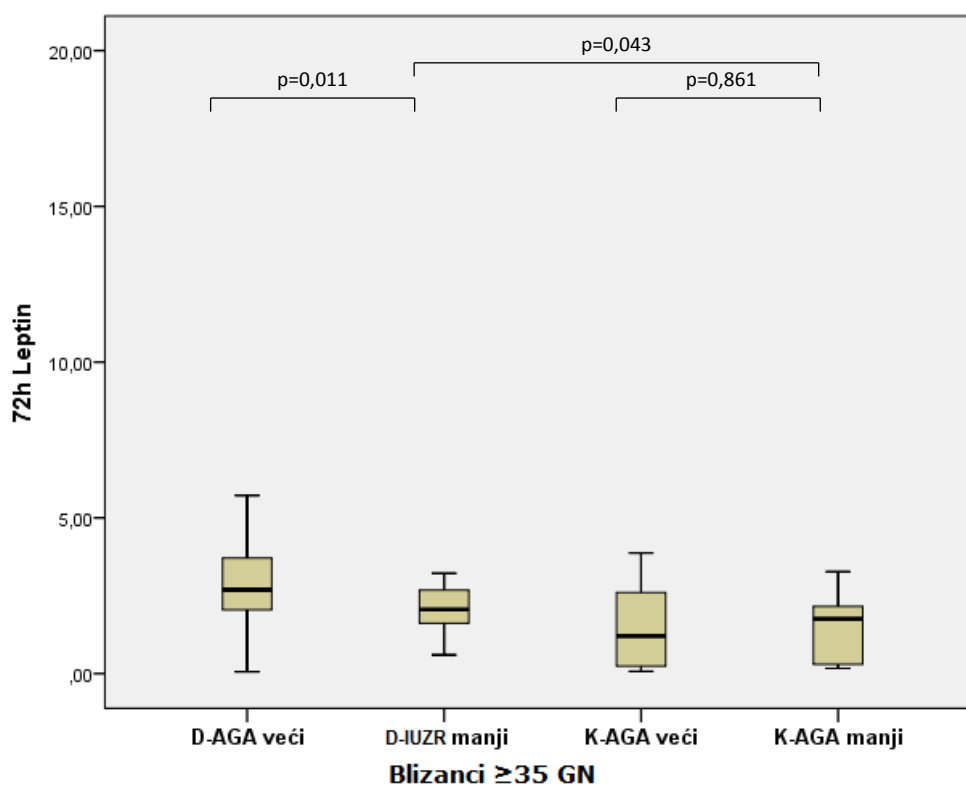
Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2,84	1,30	2,69	0,06	5,72	0,011
	IUZR	2,26	1,25	2,06	0,60	5,25	
Konkordantni	AGA veći	1,46	1,26	1,21	0,07	3,87	0,861
	AGA manji	1,43	0,96	1,76	0,17	3,27	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA blizanca iznosi 2,69 (opseg, 0,06-5,72), dok je kod IUZR blizanca 2,06 (opseg, 0,6-5,25), što je statistički značajna razlika ($Z=2,533$; $p=0,011$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane leptina AGA većeg blizanca iznosi 1,21 (opseg, 0,07-3,87), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,76 (opseg, 0,17-3,27), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,175$; $p=0,861$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=109,5$; $p=0,006$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=139,5$; $p=0,043$).



Grafikon 20: Leptin d3 (≥ 35 GN)

4.4.3. Leptin/TM kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 37: Leptin/TM P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,0025	0,0021	0,0019	0,0003	0,0086	0,480
	IUZR	0,0027	0,0016	0,0025	0,0006	0,0079	
Konkordantni	AGA veći	0,0016	0,0016	0,0011	0,0001	0,0082	0,075
	AGA manji	0,0021	0,0017	0,0014	0,0001	0,0061	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Leptin/TMAGA blizanca iznosi 0,0019 (opseg, 0,0003-0,0086), dok je kod IUZR blizanca 0,0025 (opseg, 0,0006-0,0079), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,706$; $p=0,480$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Leptin/TM AGA većeg blizanca iznosi 0,0011 (opseg, 0,0001-0,0082), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,0014 (opseg, 0,0001-0,0061), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,779$; $p=0,075$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Leptin/TMAGA većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=304,0$; $p=0,071$).

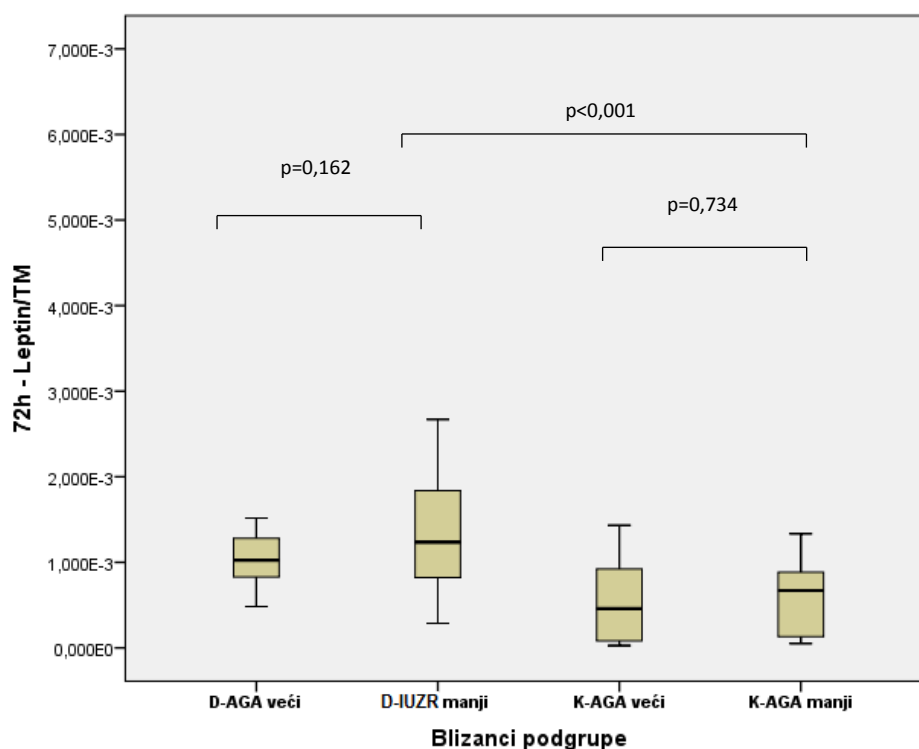
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Leptin/TMAGA manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=323,0$; $p=0,131$).

Tabela 38: Odnos Leptin/TM d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,0011	0,0005	0,0010	<0,0001	0,0022	0,162
	IUZR	0,0014	0,0008	0,0012	0,0003	0,0035	
Konkordantni	AGA veći	0,0005	0,0005	0,0005	<0,0001	0,0014	0,734
	AGA manji	0,0006	0,0004	0,0007	0,0001	0,0013	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Leptin/TMAGA blizanca iznosi 0,0010 (opseg, <0,0001-0,0022), dok je kod IUZR blizanca 0,0012 (opseg, 0,0003-0,0035), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,400$; $p=0,162$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Leptin/TMAGA većeg blizanca iznosi 0,0005 (opseg, <0,0001-0,0014), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,0007 (opseg, 0,0001-0,0013), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,339$; $p=0,734$).



Grafikon 21: Leptin/TM d3

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Leptin/TM AGA većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=157,0$; $p<0,001$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Leptin/TM AGA manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=122,0$; $p<0,001$).

4.4.4. Polne razlike u nivou leptina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 39: Leptin P u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni AGA	muški	5,11	5,20	4,28	0,46	22,83	0,095
	ženski	7,70	5,29	8,38	1,21	18,22	
Diskordantni IUZR	muški	3,83	1,28	4,28	2,08	5,60	0,507
	ženski	5,17	3,55	4,48	0,87	14,30	
Konkordantni veći	muški	4,55	6,07	2,01	0,28	21,32	0,451
	ženski	3,98	2,80	3,39	0,36	9,46	
Konkordantni manji	muški	5,28	4,43	4,20	0,18	14,24	0,895
	ženski	4,83	3,91	3,32	0,58	15,21	

Kod diskordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=58,0$; $p=0,095$).

Kod diskordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=61,0$; $p=0,507$).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=92,5$; $p=0,451$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=97,0$; $p=0,895$).

Tabela 40: Leptin d3 u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni AGA	muški	2,71	1,45	2,42	1,11	5,72	0,204
	ženski	2,92	1,17	3,16	0,06	4,35	
Diskordantni IUZR	muški	1,91	1,07	1,66	0,81	3,99	0,172
	ženski	2,78	1,57	2,58	0,60	6,93	
Konkordantni veći	muški	1,17	1,18	0,40	0,07	3,21	0,481
	ženski	1,56	1,27	1,30	0,09	3,87	
Konkordantni manji	muški	1,19	0,87	1,48	0,17	2,21	0,220
	ženski	1,49	0,98	1,76	0,11	3,27	

Kod diskordantnih većih blizanaca (AGA), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=50,0$; $p=0,204$).

Kod diskordantnih manjih blizanaca (IUZR), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=33,5$; $p=0,172$).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=95,5$; $p=0,481$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=79,0$; $p=0,220$).

4.5. Koncentracije adiponektina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 41: Adiponektin pupčanik

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	72,67	17,66	68,85	50,80	124,00	0,476
	IUZR	70,20	19,85	67,15	36,60	134,00	
Konkordantni	AGA veći	71,90	21,31	65,70	41,70	120,00	0,831
	AGA manji	72,37	22,87	72,20	41,00	116,00	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane adiponektina AGA blizanca iznosi 68,85 (opseg, 50,80-124,00), dok je kod IUZR blizanca 67,15 (opseg, 36,60-134,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,713$; $p=0,476$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane adiponektina AGA većeg blizanca iznosi 65,70 (opseg, 41,70-120,00), dok je kod AGA manjeg blizanca 72,20 (opseg, 41,00-116,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,213$; $p=0,831$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=239,5$; $p=0,759$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=246,5$; $p=0,883$).

Tabela 42: Adiponektin d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	93,13	50,85	77,10	41,00	246,00	0,616
	IUZR	96,87	32,95	108,50	27,90	144,00	
Konkordantni	AGA veći	86,56	43,79	75,85	48,80	262,00	0,867
	AGA manji	80,75	21,22	77,25	51,00	131,40	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane adiponektina AGA većeg blizanca iznosi 77,10 (opseg, 41,00-246,00), dok je kod IUZR manjeg blizanca 108,50 (opseg, 27,90-144,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,501$; $p=0,616$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane adiponektina AGA većeg blizanca iznosi 75,85 (opseg, 48,80-262,00), dok je kod AGA manjeg blizanca 77,25 (opseg, 51,00-131,40), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,168$; $p=0,867$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=173,0$; $p=0,838$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=118,0$; $p=0,070$).

4.5.1. Poređenje nivoa adiponektina na rođenju i u trećem danu

Adiponektin pupčanik – d3

Kod diskordantnog većeg blizanca (D-AGA veći), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=1,223$; $p=0,221$).

Kod diskordantnog manjeg blizanca (D-IUZR manji), postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=2,271$; $p=0,023$).

Kod konkordantnog većeg blizanca (K-AGA veći), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=0,804$; $p=0,422$).

Kod konkordantnog manjeg blizanca (K-AGA manji), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana leptina iz adiponektina u odnosu na 72h ($Z=0,943$; $p=0,345$).

4.5.2. Koncentracije adiponektina kod blizanaca ≥ 35 GN

Tabela 43: Adiponektin Pupčanik (≥ 35 GN)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	69,69	12,76	67,30	50,80	95,80	0,855
	IUZR	68,33	22,64	61,00	36,60	134,00	
Konkordantni	AGA veći	72,06	23,46	68,60	41,70	120,00	0,499
	AGA manji	76,11	24,20	74,00	41,00	116,00	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost adiponektina AGA blizanca iznosi $69,69 \pm 12,76$, dok je kod IUZR blizanca $68,33 \pm 22,64$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,187$; $p=0,855$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost adiponektina većeg blizanca iznosi $72,06 \pm 23,46$, dok je kod manjeg blizanca $76,11 \pm 24,20$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,691$; $p=0,499$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti adiponektina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,339$; $p=0,737$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti adiponektina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,917$; $p=0,367$).

Tabela 44: Adiponektin d3 (≥ 35 GN)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	81,31	32,69	77,80	41,00	160,00	0,344
	IUZR	94,99	35,96	115,00	27,90	144,00	
Konkordantni	AGA veći	77,92	15,74	76,10	48,80	116,00	0,351
	AGA manji	82,19	20,44	77,50	55,50	131,40	

Kod diskordantnih blizanaca, srednja vrednost adiponektina AGA blizanca iznosi $81,31 \pm 32,69$, dok je kod IUZR blizanca $94,99 \pm 35,96$, što nije statistički značajna razlika ($t=0,985$; $p=0,344$).

Kod konkordantnih blizanaca, srednja vrednost adiponektina većeg blizanca iznosi $77,92 \pm 15,74$, dok je kod manjeg blizanca $82,19 \pm 20,44$, što je statistički značajna razlika ($t=0,961$; $p=0,351$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti adiponektina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=0,375$; $p=0,710$).

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti adiponektina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($t=1,149$; $p=0,266$).

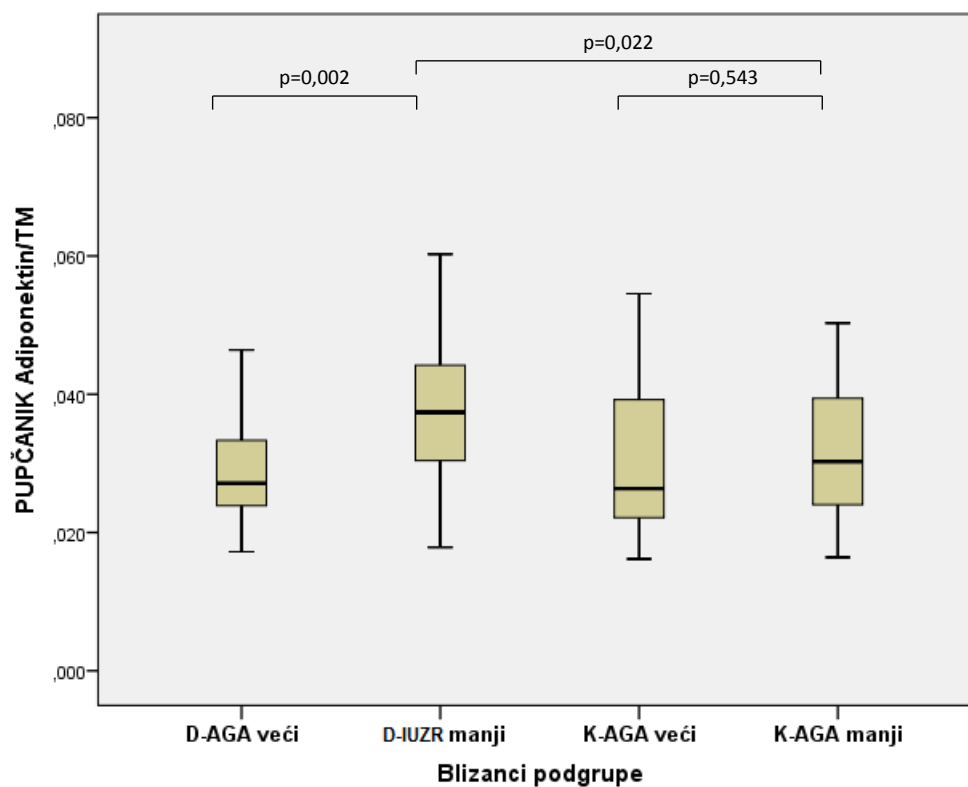
4.5.3. Adiponektin/TM kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 45: Odnos Adiponektin/TM Pupčanik

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,030	0,009	0,027	0,017	0,050	0,002
	IUZR	0,039	0,012	0,037	0,018	0,072	
Konkordantni	AGA veći	0,031	0,010	0,026	0,016	0,055	0,543
	AGA manji	0,032	0,009	0,030	0,016	0,050	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Adiponektin/TMAGA blizanca iznosi 0,027 (opseg, 0,017-0,050), dok je kod IUZR blizanca 0,037 (opseg, 0,018-0,072), što je statistički značajna razlika ($Z=3,165$; $p=0,002$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Adiponektin/TMAGA većeg blizanca iznosi 0,026 (opseg, 0,016-0,055), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,032 (opseg, 0,016-0,050), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,608$; $p=0,543$).



Grafikon 22: Adiponektin/TM P

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Adiponektin/TMAGA većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=248,0$; $p=0,910$).

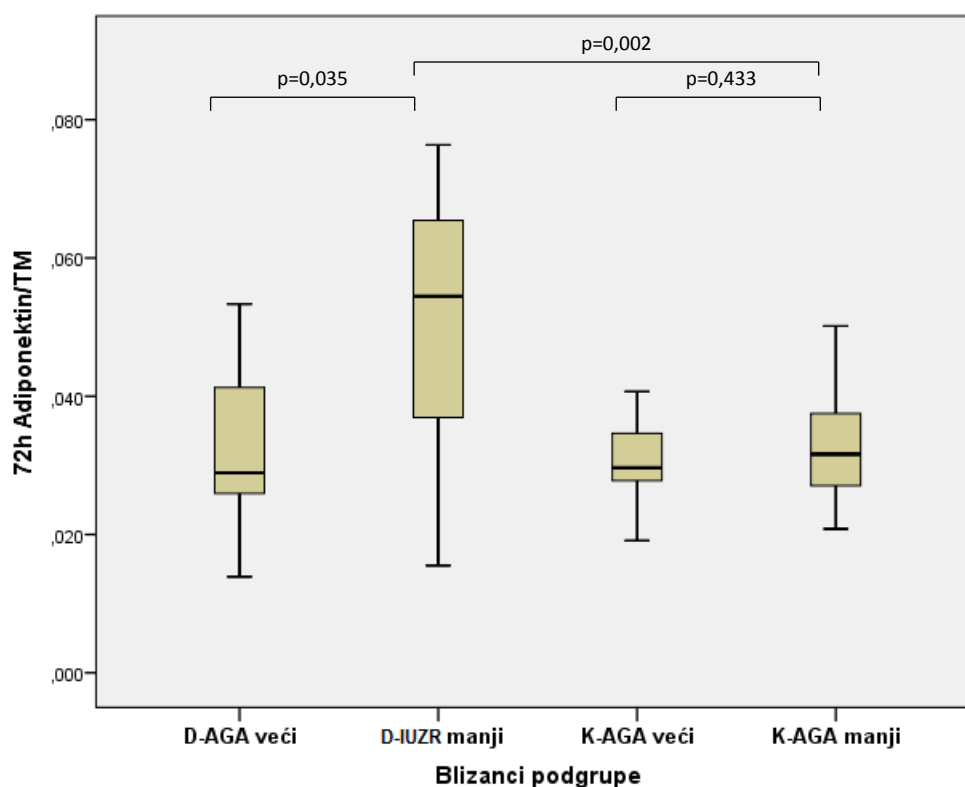
Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Adiponektin/TMAGA manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=152,0$; $p=0,022$).

Tabela 46: Odnos Adiponektin/TM d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,037	0,023	0,029	0,014	0,107	0,035
	IUZR	0,051	0,018	0,054	0,016	0,076	
Konkordantni	AGA veći	0,035	0,021	0,030	0,019	0,119	0,433
	AGA manji	0,034	0,009	0,032	0,021	0,054	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Adiponektin/TMAGA većeg blizanca iznosi 0,029 (opseg, 0,014-0,107), dok je kod IUZR manjeg blizanca 0,054 (opseg, 0,016-0,076), što je statistički značajna razlika ($Z=2,112$; $p=0,035$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa Adiponektin/TMAGA većeg blizanca iznosi 0,030 (opseg, 0,019-0,119), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,032 (opseg, 0,021-0,054), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,784$; $p=0,433$).



Grafikon 23: Adiponektin/TM d3

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Adiponektin/TMAGA većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=176,0$; $p=0,907$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa Adiponektin/TMAGA manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=76,0$; $p=0,002$).

4.5.4. Polne razlike u nivou adiponektina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 47: Adiponektin P u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni veći	muški	73,35	19,77	67,70	55,10	124,00	0,867
	ženski	71,70	15,19	70,70	50,80	95,80	
Diskordantni manji	muški	79,68	33,41	72,50	36,60	134,00	0,269
	ženski	66,65	11,41	63,35	52,20	88,90	
Konkordantni veći	muški	70,96	19,16	71,00	43,70	104,00	0,854
	ženski	72,77	23,93	63,05	41,70	120,00	
Konkordantni manji	muški	74,25	23,52	76,10	41,00	116,00	0,747
	ženski	71,37	23,28	70,40	45,40	114,20	

Kod diskordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=56,0$; $p=0,867$).

Kod diskordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=33,0$; $p=0,269$).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=63,0$; $p=0,854$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=55,0$; $p=0,474$).

Tabela 48: Adiponektin d3 u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskonkordantni veći	muški	108,61	64,60	76,15	59,30	246,00	0,505
	ženski	80,74	35,41	77,10	41,00	160,00	
Diskonkordantni manji	muški	124,70	3,46	124,00	121,80	129,00	0,019
	ženski	88,92	33,33	90,35	27,90	144,00	
Konkordantni veći	muški	102,01	63,16	85,40	48,80	262,00	0,138
	ženski	73,91	7,78	75,30	63,40	92,40	
Konkordantni manji	muški	69,61	14,84	66,00	51,00	90,60	0,082
	ženski	88,17	22,08	87,40	55,50	131,40	

Kod diskonkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=32,5$; $p=0,505$).

Kod diskonkordantnih manjih blizanaca, postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=6,0$; **$p=0,019$**).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=30,0$; $p=0,138$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana adiponektina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=25,5$; $p=0,082$).

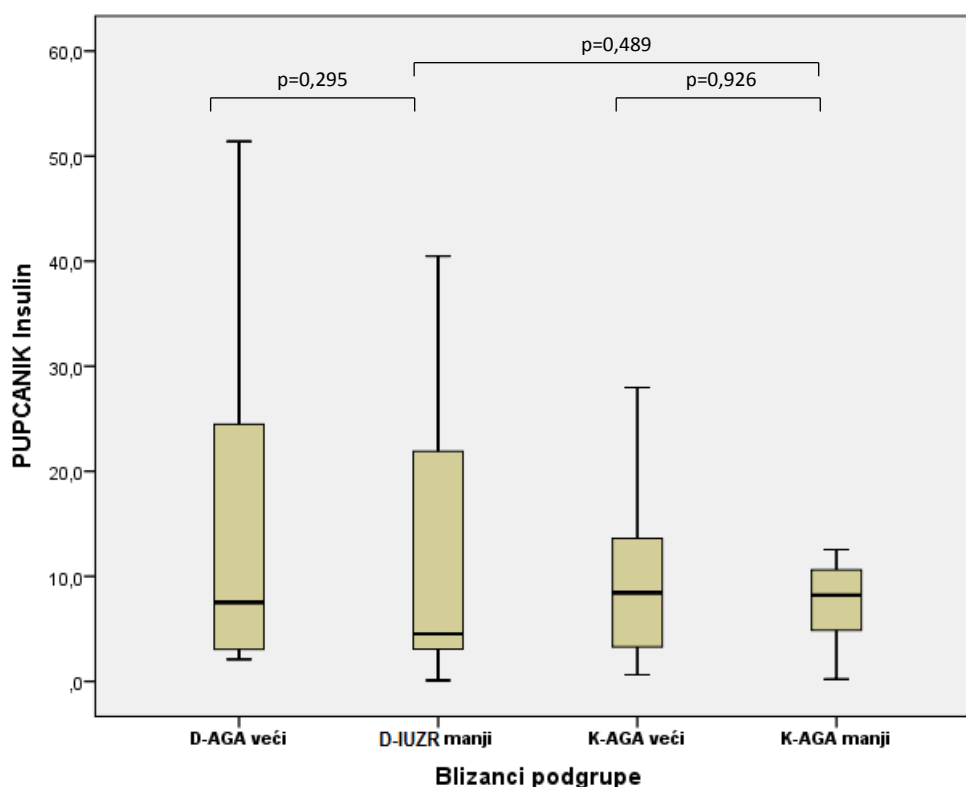
4.6. Koncentracije insulina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 49: Insulin P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	20,66	34,33	7,52	2,10	175,00	0,295
	IUZR	15,11	23,95	4,53	0,10	120,00	
Konkordantni	AGA veći	11,58	13,56	8,43	0,62	70,65	0,926
	AGA manji	10,51	11,48	8,22	0,21	61,24	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA blizanca iznosi 7,52 (opseg, 2,10-175,00), dok je kod IUZR blizanca 4,53 (opseg, 0,10-120,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,047$; $p=0,295$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA većeg blizanca iznosi 8,43 (opseg, 0,62-70,65), dok je kod AGA manjeg blizanca 8,22 (opseg, 0,21-61,24), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,093$; $p=0,926$).



Grafikon 24: Insulin P

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=383,0$; $p=0,565$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=375,5$; $p=0,489$).

Tabela 50: Insulin d3

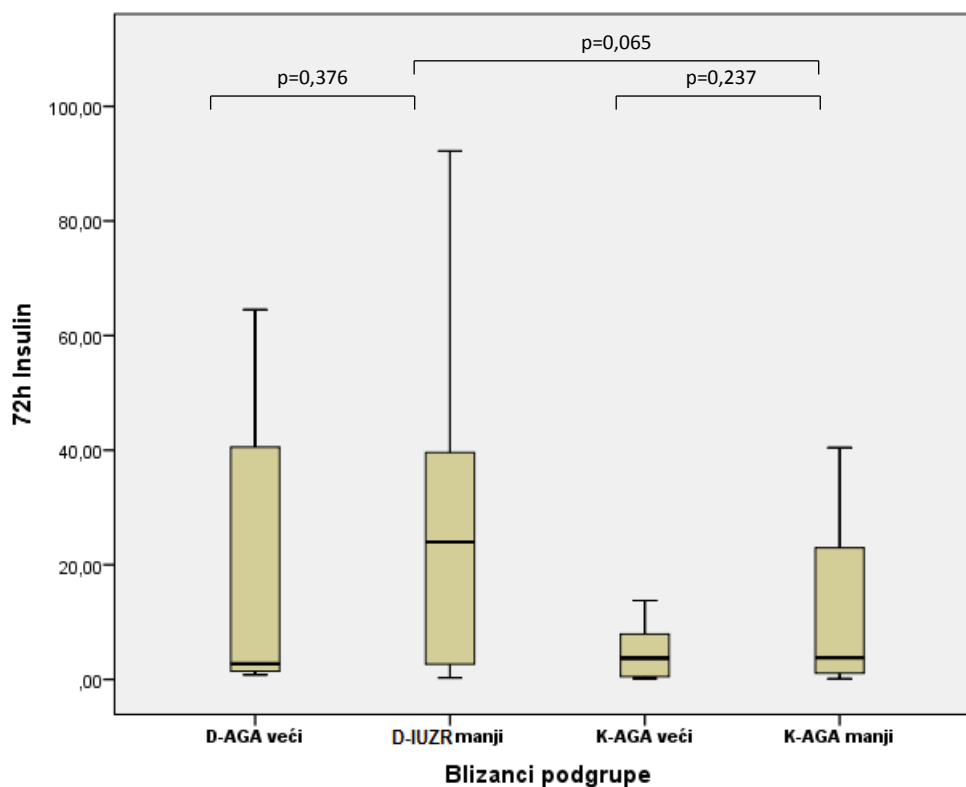
Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	22,23	37,33	2,74	0,80	169,70	0,376
	IUZR i	24,05	22,57	23,99	0,28	92,20	
Konkordantni	AGA veći	8,44	12,50	3,70	0,16	50,44	0,237
	AGA manji	19,51	34,03	3,77	0,10	126,21	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA blizanca iznosi 2,74 (opseg, 0,80-169,70), dok je kod IUZR blizanca 23,99 (opseg, 0,28-92,20), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,886$; $p=0,376$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA većeg blizanca iznosi 3,70 (opseg, 0,16-50,44), dok je kod AGA manjeg blizanca 3,77 (opseg, 0,10-126,21), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,183$; $p=0,237$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=292,0$; $p=0,237$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=254,0$; $p=0,065$).



Grafikon 25: Insulin d3

4.6.1. Poređenje nivoa insulina na rođenju i u trećem danu

Insulin pupčanik –d3

Kod diskordantnog većeg blizanca (D-AGA veći), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=1,293$; $p=0,196$).

Kod diskordantnog manjeg blizanca (D-IUGR manji), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=0,982$; $p=0,326$).

Kod konkordantnog većeg blizanca (K-AGA veći), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=0,849$; $p=0,396$).

Kod konkordantnog manjeg blizanca (K-AGA manji), ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na 72h ($Z=0,240$; $p=0,811$).

4.6.2. Koncentracije insulina kod blizanaca ≥ 35 GN

Tabela 51: Insulin P (≥ 35 GN)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	19,77	40,21	5,61	2,34	175,00	0,372
	IUZR	9,65	9,74	4,49	0,10	30,18	
Konkordantni	AGA veći	8,38	7,74	7,33	0,62	27,98	0,619
	AGA manji	11,04	12,91	8,00	0,21	61,24	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA blizanca iznosi 5,61 (opseg, 2,34-175,00), dok je kod IUZR manjeg blizanca 4,49 (opseg, 0,10-30,18), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,893$; $p=0,372$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA većeg blizanca iznosi 7,33 (opseg, 0,62-27,98), dok je kod AGA manjeg blizanca 8,00 (opseg, 0,21-61,24), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,497$; $p=0,619$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=170,0$; $p=0,447$).

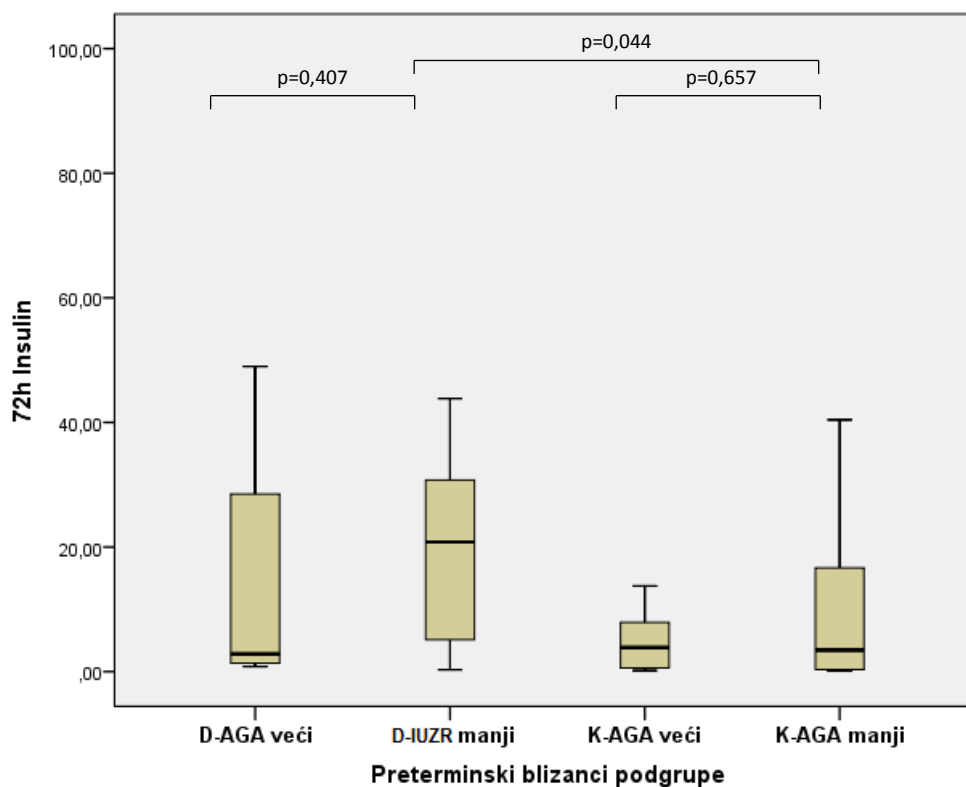
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=172,5$; $p=0,488$).

Tabela 52: Insulin d3 (≥ 35 GN)

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	22,32	41,81	2,85	0,80	169,70	0,407
	IUZR	23,68	23,06	20,81	0,28	92,20	
Konkordantni	AGA veći	8,84	13,03	3,88	0,16	50,44	0,657
	AGA manji	18,88	36,19	3,47	0,10	126,21	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA blizanca iznosi 2,85 (opseg, 0,80-169,70), dok je kod IUZR blizanca 20,81 (opseg, 0,28-92,20), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,828$; $p=0,407$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane insulina AGA večeg blizanca iznosi 3,88 (opseg, 0,16-50,44), dok je kod AGA manjeg blizanca 3,47 (opseg, 0,10-126,21), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,444$; $p=0,657$).



Grafikon 26: Insulin d3 (≥ 35 GN)

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina većih blizanaca diskonkordantne i konkordantne grupe ($U=192,0$; $p=0,471$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina manjih blizanaca diskonkordantne i konkordantne grupe ($U=140,0$; $p=0,044$).

4.6.3. Polne razlike u nivou insulina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca

Tabela 53: Insulin P u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni AGA	muški	25,65	42,69	8,40	2,10	175,00	0,944
	ženski	12,96	12,63	6,64	2,56	39,75	
Diskordantni IUZR	muški	19,87	15,20	25,54	2,87	40,47	0,053
	ženski	13,52	26,36	4,13	0,10	120,00	
Konkordantni veći	muški	14,89	18,76	8,80	2,00	70,65	0,517
	ženski	9,05	7,31	8,10	0,62	26,90	
Konkordantni manji	muški	8,66	5,57	8,30	0,38	20,88	0,930
	ženski	11,44	13,55	7,92	0,21	61,24	

Kod diskordantnih AGA blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=92,0$; $p=0,944$).

Kod diskordantnih IUZR blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=37,0$; $p=0,053$).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=95,0$; $p=0,517$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=98,0$; $p=0,930$).

Tabela 54: Insulin d3 u odnosu na pol

Parovi blizanaca	Pol	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni AGA	muški	17,82	22,73	2,74	0,80	64,50	0,795
	ženski	26,65	48,53	2,70	0,80	169,70	
Diskordantni IUZR	muški	36,45	16,63	40,29	6,84	55,85	0,020*
	ženski	19,92	23,14	16,28	0,28	92,20	
Konkordantni veći	muški	9,84	16,11	2,91	0,21	50,44	0,772
	ženski	7,04	7,73	4,68	0,16	26,16	
Konkordantni manji	muški	16,67	31,01	3,26	0,10	104,70	0,553
	ženski	21,40	36,67	5,59	0,10	126,21	

Kod diskordantnih AGA blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=67,5$; $p=0,795$).

Kod diskordantnih IUZR blizanaca, postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=19,0$; $p=0,020$).

Kod konkordantnih većih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=105,5$; $p=0,772$).

Kod konkordantnih manjih blizanaca, ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana insulina iz pupčanika u odnosu na pol ($U=94,0$; $p=0,553$).

4.7. Indeksi insulinske senzitivnosti/rezistencije

Tabela 55: Glikemija/insulin P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	0,37	0,40	0,19	0,01	1,17	0,807
	IUZR	0,39	0,41	0,13	0,02	1,41	
Konkordantni	AGA veći	0,80	1,07	0,36	0,06	4,19	0,894
	AGA manji	1,38	3,88	0,41	0,04	20,95	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa glikemije/insulina AGA blizanca iznosi 0,19 (opseg, 0,01-1,17), dok je kod IUZR blizanca 0,13 (opseg, 0,02-1,41), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,245$; $p=0,807$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa glikemije/insulina AGA većeg blizanca iznosi 0,36 (opseg, 0,06-4,19), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,41 (opseg, 0,04-20,95), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,134$; $p=0,894$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa glikemije/insulina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=128,0$; $p=0,076$).

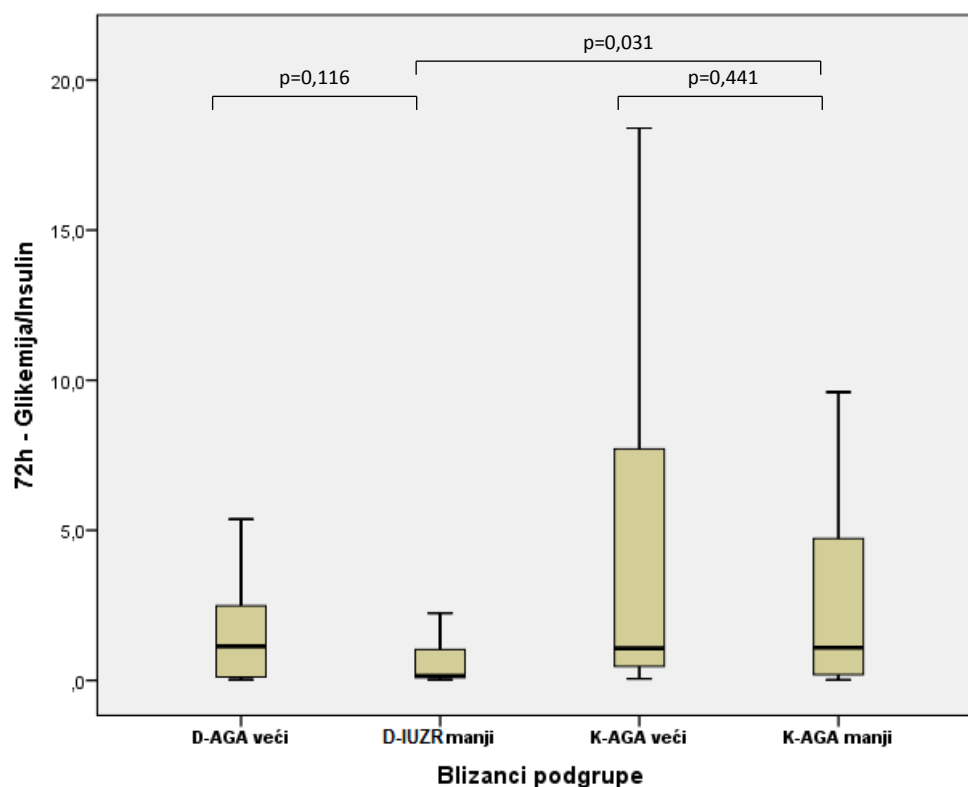
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa glikemije/insulina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=144,0$; $p=0,177$).

Tabela 56: Glikemija/Insulin d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	1,58	1,79	1,14	0,02	6,08	0,116
	IUZR	1,31	2,87	0,15	0,03	13,21	
Konkordantni	AGA veći	4,60	6,44	1,07	0,06	20,48	0,441
	AGA manji	5,56	10,00	1,09	0,02	37,00	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa glikemije/insulina AGA blizanca iznosi 1,14 (opseg, 0,02-6,08), dok je kod IUZR blizanca 0,15 (opseg, 0,03-13,21), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,571$; $p=0,116$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa glikemije/insulina AGA večeg blizanca iznosi 1,07 (opseg, 0,06-20,48), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,09 (opseg, 0,02-37,00), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,771$; $p=0,441$).



Grafikon 27: Glikemija/Insulin d3

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa glikemije/insulina većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=288,0$; $p=0,210$).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana odnosa glikemije/insulina manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=236,0$; $p=0,031$).

Tabela 57: HOMA IR P

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	2,76	4,09	1,17	0,12	17,89	0,274
	IUZR	2,10	3,29	0,71	0,01	15,47	
Konkordantni	AGA veći	1,72	2,66	1,09	0,07	14,76	0,781
	AGA manji	1,47	1,51	1,13	0,04	7,08	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane HOMA IR AGA blizanca iznosi 1,17 (opseg, 0,12-17,89), dok je kod IUZR blizanca 0,71 (opseg, 0,01-15,47), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,093$; $p=0,274$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane HOMA IR AGA većeg blizanca iznosi 1,09 (opseg, 0,07-14,76), dok je kod AGA manjeg blizanca 1,13 (opseg, 0,04-7,08), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,278$; $p=0,781$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana HOMA IR većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=381,0$; $p=0,544$).

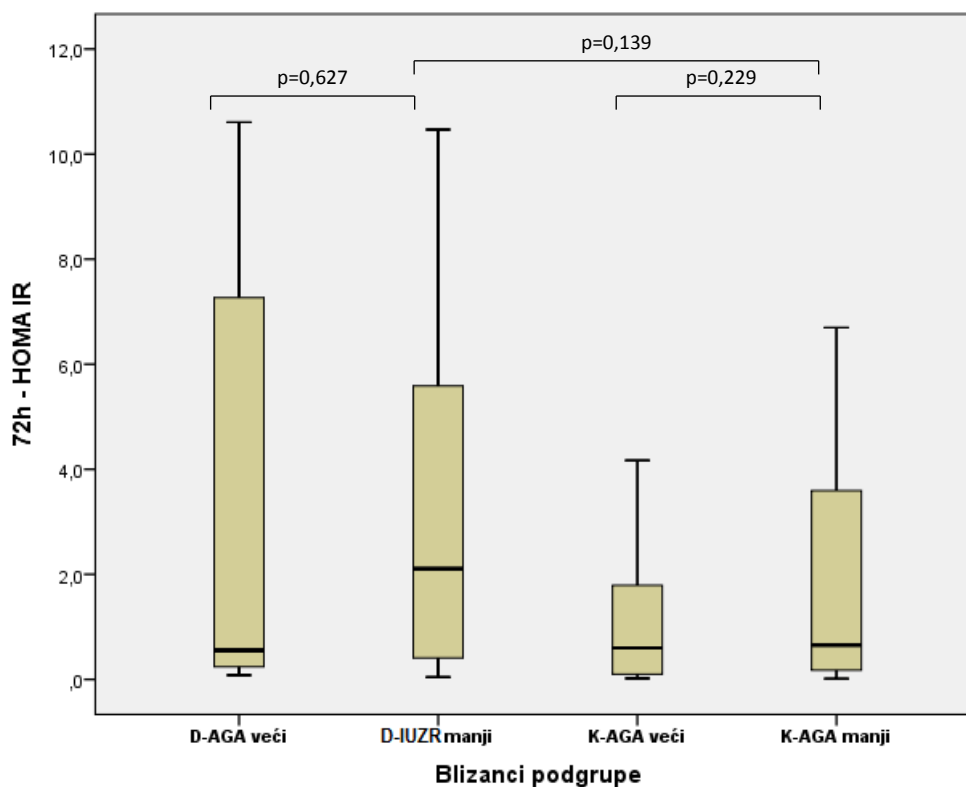
Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana HOMA IR manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=377,0$; $p=0,503$).

Tabela 58: HOMA IR d3

Parovi blizanaca	Blizanci	\bar{x}	sd	med	min	max	p
Diskordantni	AGA	3,92	6,50	0,55	0,08	29,41	0,627
	IUZR	4,53	7,52	2,11	0,05	36,88	
Konkordantni	AGA veći	1,47	2,08	0,60	0,02	7,89	0,229
	AGA manji	3,59	7,50	0,65	0,02	37,02	

Kod diskordantnih blizanaca, vrednost medijane HOMA IR AGA blizanca iznosi 0,55 (opseg, 0,08-29,41), dok je kod IUZR blizanca 2,11 (opseg, 0,05-36,88), što nije statistički značajna razlika ($Z=0,486$; $p=0,627$).

Kod konkordantnih blizanaca, vrednost medijane odnosa HOMA IR većeg blizanca iznosi 0,6 (opseg, 0,02-7,89), dok je kod AGA manjeg blizanca 0,65 (opseg, 0,02-37,02), što nije statistički značajna razlika ($Z=1,203$; $p=0,229$).



Grafikon 28: HOMA IR d3

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana HOMA IR većih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=287,0$; $p=0,204$).

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana HOMA IR manjih blizanaca diskordantne i konkordantne grupe ($U=275,0$; $p=0,139$).

4.8. Korelacije hormona i somatskih parametara

Tabela 59: Korelacije hormona i somatskih parametara P

Blizanci	Varijable (pupčanik)		Telesna masa	Telesna dužina	Obim glave	BMI	PI
	leptin	rho	0,272	0,323	0,413*	0,024	-0,190
		p	0,161	0,094	0,029	0,905	0,334
D-AGA	adiponektin	rho	-0,040	-0,093	-0,189	-0,078	0,118
		p	0,861	0,682	0,401	0,728	0,601
	insulin	rho	-0,091	-0,211	-0,107	0,056	0,401*
		p	0,644	0,281	0,589	0,776	0,034
	leptin	rho	0,405*	0,404*	0,408*	0,242	0,068
		p	0,033	0,033	0,031	0,215	0,732
D-IUZR	adiponektin	rho	0,097	0,204	0,289	0,095	0,064
		p	0,666	0,363	0,192	0,674	0,776
	insulin	rho	0,04	0,044	-0,071	0,088	0,056
		p	0,841	0,825	0,721	0,655	0,776
	leptin	rho	0,422*	0,405*	0,065	0,435*	0,075
		p	0,020	0,026	0,733	0,016	0,693
K-AGA veći	adiponektin	rho	0,064	0,097	0,266	0,236	0,111
		p	0,772	0,658	0,219	0,278	0,615
	insulin	rho	-0,163	-0,072	-0,183	-0,014	0,132
		p	0,389	0,704	0,332	0,942	0,488
	leptin	rho	0,205	0,209	0,123	0,24	0,005
		p	0,277	0,268	0,517	0,201	0,979
K-AGA manji	adiponektin	rho	0,405	0,523*	0,321	0,093	-0,112
		p	0,056	0,011	0,135	0,672	0,602
	insulin	rho	0,053	0,057	-0,032	0,155	0,136
		p	0,780	0,763	0,868	0,413	0,475

Kod većeg diskordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina i obima glave (rho=0,413; p=0,029).

Kod većeg diskordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti insulina i ponderalnog indeksa (rho=0,401; p=0,034).

Kod IUZR diskordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina sa: telesnom masom (rho=0,405; p=0,033), telesnom dužinom (rho=0,404; p=0,033) i obimom glave (rho=0,408; p=0,031). Više vrednosti leptina povezane su sa višim vrednostima pomenutih parametara.

Kod većeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina sa: telesnom masom (rho=0,422; p=0,020), telesnom dužinom (rho=0,405;

p=0,026) i BMI ($\rho=0,435$; **p=0,016**). Više vrednosti leptina povezane su sa višim vrednostima pomenutih parametara.

Kod manjeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti adiponektina sa telesnom dužinom ($\rho=0,523$; **p=0,011**).

Tabela 60:Korelacije hormona i somatskih parametara d3

Blizanci	Varijable (72h)		Telesna masa	Telesna dužina	Obim glave	BMI	PI
	leptin	rho	0,510*	0,347	0,359	0,286	0,077
		p	0,011	0,097	0,085	0,176	0,719
D-AGA	adiponektin	rho	0,171	-0,094	0,073	-0,340	-0,179
		p	0,497	0,712	0,773	0,168	0,477
	insulin	rho	-0,153	-0,280	-0,275	-0,017	0,223
		p	0,474	0,185	0,193	0,937	0,294
D-IUZR	leptin	rho	-0,002	0,130	0,065	-0,154	-0,190
		p	0,993	0,545	0,765	0,474	0,375
	adiponektin	rho	-0,046	-0,110	-0,050	0,061	0,150
		p	0,857	0,664	0,845	0,810	0,553
	insulin	rho	-0,053	0,077	-0,079	-0,129	-0,128
		p	0,806	0,722	0,713	0,548	0,551
K-AGA veći	leptin	rho	0,240	0,305	0,172	0,03	-0,154
		p	0,201	0,101	0,363	0,873	0,415
	adiponektin	rho	0,196	0,129	0,314	0,155	0,001
		p	0,408	0,586	0,177	0,514	0,996
	insulin	rho	0,249	0,133	0,200	0,203	0,124
		p	0,184	0,485	0,289	0,283	0,513
K-AGA manji	leptin	rho	-0,032	0,136	0,058	-0,154	-0,255
		p	0,868	0,473	0,762	0,415	0,174
	adiponektin	rho	0,005	0,137	-0,129	0,103	-0,0053
		p	0,985	0,564	0,588	0,665	0,823
	insulin	rho	-0,271	-0,201	-0,281	-0,173	-0,013
		p	0,148	0,286	0,133	0,36	0,947

Postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina i telesne mase većegdiskordantnog blizanca u trećem danu ($\rho=0,510$; **p=0,011**).

4.9. Korelacije hormona i metaboličkih parametara

Tabela 61: Korelacije hormona i metaboličkih parametara P

Blizanci	Varijable (pupčanik)		Trigliceridi	Ukupni holesterol	HDL holesterol	LDL holesterol	Glikemija
	leptin	rho	0,127	0,018	-0,255	0,088	0,117
		p	0,521	0,929	0,190	0,656	0,552
D-AGA	adiponektin	rho	-0,107	0,123	0,381	-0,031	-0,292
		p	0,634	0,587	0,080	0,891	0,187
	insulin	rho	-0,084	-0,004	0,062	-0,059	0,141
		p	0,673	0,982	0,754	0,764	0,474
	leptin	rho	-0,037	-0,044	-0,054	-0,037	0,077
		p	0,851	0,823	0,785	0,851	0,697
D-IUZR	adiponektin	rho	-0,093	0,205	0,198	0,314	0,052
		p	0,680	0,360	0,378	0,155	0,818
	insulin	rho	0,346	-0,064	-0,077	-0,075	0,169
		p	0,071	0,746	0,697	0,704	0,389
	leptin	rho	-0,060	0,098	0,202	0,098	0,050
		p	0,753	0,608	0,293	0,606	0,794
K-AGA veći	adiponektin	rho	0,278	0,155	0,201	-0,059	0,021
		p	0,198	0,479	0,370	0,790	0,925
	insulin	rho	-0,307	-0,520*	-0,403*	-0,297	0,303
		p	0,099	0,003	0,030	0,111	0,103
	leptin	rho	-0,272	-0,265	-0,109	-0,222	0,134
		p	0,146	0,156	0,572	0,238	0,479
K-AGA manji	adiponektin	rho	0,578*	0,161	0,266	-0,121	-0,015
		p	0,004	0,464	0,231	0,582	0,946
	insulin	rho	-0,644*	-0,022	0,005	0,004	0,098
		p	<0,001	0,906	0,981	0,984	0,607

Kod većeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost vrednosti insulina sa: ukupnim holesterolom (rho= -0,520; **p=0,003**) i HDL holesterolom (rho= -0,403; **p=0,030**). Više vrednosti insulina povezane su sa nižim vrednostima pomenutih parametara.

Kod manjeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti adiponektina sa trigliceridima (rho=0,578; **p=0,004**).

Kod manjeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost vrednosti insulina sa trigliceridima (rho= -0,644; **p<0,001**)

Tabela 62: Korelacije hormona i metaboličkih parametara d3

Blizanci	Varijable (72h)		Trigliceridi	Ukupni holesterol	HDL holesterol	LDL holesterol	Glikemija	
D-AGA	leptin	rh					0,133	
		o	0,129	-0,077	-0,153	-0,148		
		p	0,549	0,721	0,476	0,491	0,535	
	adiponektin	rh						0,137
		o	0,219	-0,029	0,306	-0,108		
		p	0,452	0,929	0,287	0,713	0,641	
	insulin	rh						-0,359
		o	-0,331	-0,303	-0,152	-0,066		
		p	0,114	0,150	0,478	0,759	0,085	
D-IUZR	leptin	rh					-0,041	
		o	-0,141	0,192	0,216	0,148		
		p	0,52	0,381	0,323	0,500	0,848	
	adiponektin	rh						0,354
		o	0,167	-0,121	-0,121	-0,132		
		p	0,568	0,681	0,679	0,653	0,214	
	insulin	rh						0,154
		o	-0,074	-0,137	0,168	-0,119		
		p	0,738	0,532	0,442	0,588	0,472	
K-AGA veći	leptin	rh					0,059	
		o	-0,201	0,100	0,397*	0,030		
		p	0,288	0,599	0,003	0,875	0,758	
	adiponektin	rh						0,104
		o	-0,157	-0,256	-0,264	-0,363		
		p	0,575	0,368	0,384	0,203	0,712	
	insulin	rh						0,095
		o	-0,148	-0,076	0,148	0,008		
		p	0,437	0,691	0,436	0,967	0,619	
K-AGA manji	leptin	rh					0,003	
		o	0,186	0,142	0,324	-0,009		
		p	0,325	0,453	0,081	0,962	0,988	
	adiponektin	rh						-0,016
		o	0,069	0,209	0,317	0,323		
		p	0,807	0,454	0,292	0,259	0,954	
	insulin	rh						0,029
		o	-0,141	-0,234	-0,034	-0,296		
		p	0,457	0,213	0,860	0,113	0,878	

Kod većeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina sa HDL holesterolom ($\rho = 0,397$; $p = 0,003$).

4.10. Korelacije hormona i indeksa insulinske senzitivnosti/rezistencije

Tabela 63: Korelacije hormona i indeksa P

Blizanci	Varijable (pupčanik)		Glikemija/Insulin	HOMA IR	Trigliceridi /HDL
D-AGA	leptin	rho	-0,209	0,191	0,179
		p	0,494	0,330	0,362
	adiponektin	rho	-0,247	0,144	-0,133
		p	0,415	0,493	0,526
insulin	rho			-0,185	
	p			0,346	
D-IUZR	leptin	rho	0,220	-0,016	0,047
		p	0,471	0,934	0,812
	adiponektin	rho	-0,753*	0,387	-0,142
		p	0,003	0,056	0,500
	insulin	rho			0,227
		p			0,246
K-AGA veći	leptin	rho	0,002	0,070	-0,071
		p	0,993	0,715	0,714
	adiponektin	rho	-0,030	0,045	0,088
		p	0,875	0,813	0,651
	insulin	rho			-0,076
		p			0,694
K-AGA manji	leptin	rho	-0,252	0,276	-0,155
		p	0,180	0,140	0,423
	adiponektin	rho	0,286	-0,296	0,309
		p	0,125	0,112	0,103
	insulin	rho			-0,510*
		p			0,005

Kod IUZR diskordantnog blizanca postoji statistički značajna inverzna povezanost adiponektina i odnosa glikemija/ insulin (rho = -0,753, **p = 0,003**).

Kod konkordantnog manjeg blizanca postoji osrednja statistički značajna inverzna povezanost insulina i indeksa trigliceridi/HDL holesterol (rho = -0,510, **p = 0,005**).

Tabela 64: Korelacija hormona i indeksa d3

Blizanci	Varijable (72h)		Glikemija/Insulin	HOMA IR	Trigliceridi /HDL
	leptin	rho	0,215	-0,107	0,175
		p	0,313	0,617	0,413
D-AGA	adiponektin	rho	-0,248	0,047	-0,267
		p	0,242	0,826	0,206
	insulin	rho			-0,186
		p			0,385
D-IUZR	leptin	rho	0,283	-0,264	-0,124
		p	0,180	0,213	0,574
	adiponektin	rho	-0,288	0,274	0,071
		p	0,173	0,195	0,747
	insulin	rho			-0,250
		p			0,250
K-AGA veći	leptin	rho	-0,575*	0,598*	-0,35
		p	<0,001	<0,001	0,058
	adiponektin	rho	0,160	-0,164	0,289
		p	0,400	0,385	0,121
	insulin	rho			-0,194
		p			0,303
K-AGA manji	leptin	rho	-0,107	0,096	-0,007
		p	0,572	0,615	0,972
	adiponektin	rho	0,328	-0,325	0,210
		p	0,077	0,080	0,266
	insulin	rho			-0,040
		p			0,832

Kod konkordantnog većeg blizanca postoji osrednja inverzna, statistički značajna povezanost leptina i odnosa glikemija/insulin (rho = -575, p = **0,001**).

Kod konkordantnog većeg blizanca takođe postoji pozitivna povezanost leptina i HOMA IR (rho = 0,598, p = **0,001**).

4.11. Međusobne korelacije hormona i njihovih razlika

Tabela 65: Međusobne korelacije hormona P

Blizanci	Varijable (pupčanik)		adiponektin	insulin
D-AGA	leptin	rho	-0,180	0,143
		p	0,422	0,468
	adiponektin	rho		0,241
		p		0,280
D-IUZR	leptin	rho	0,289	-0,065
		p	0,193	0,742
	adiponektin	rho		0,315
		p		0,154
K-AGA veći	leptin	rho	0,116	0,049
		p	0,599	0,797
	adiponektin	rho		-0,055
		p		0,802
K-AGA manji	leptin	rho	0,231	0,296
		p	0,288	0,112
	adiponektin	rho		-0,424
		p		0,044

Kod manjeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti adiponektina sa insulinom (rho = -0,424; p = **0,044**).

Tabela 66: Međusobne korelacije hormona d3

Blizanci	Varijable (72h)		adiponektin	insulin
D-AGA veći	leptin	rho	0,094	-0,203
		p	0,711	0,342
	adiponektin	rho		-0,410
		p		0,091
D-IUZR manji	leptin	rho	-0,284	-0,276
		p	0,254	0,192
	adiponektin	rho		0,485*
		p		0,041
K-AGA veći	leptin	rho	-0,439	0,589*
		p	0,053	0,001
	adiponektin	rho		-0,254
		p		0,279
K-AGA manji	leptin	rho	-0,335	0,101
		p	0,149	0,595
	adiponektin	rho		-0,480*
		p		0,032

Kod IUGR diskordantnog blizanca postoji statistički značajna pozitivna povezanost adiponektina i insulina (rho = 0,485, p = **0,041**).

Kod većeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina sa insulinom ($\rho = 0,589$; $p = 0,001$).

Kod manjeg konkordantnog blizanca, postoji statistički značajna osrednja negativna povezanost vrednosti adiponektina i insulina ($\rho = -0,480$; $p = 0,032$).

Tabela 67: Korelacije razlike u TM i razlike u hormonima unutar grupa blizanaca P

Blizanci	Varijable		Δ adiponektin	Δ TM
Diskordantni	Δ leptin	rho	0,254	0,124
		p	0,255	0,528
	Δ adiponektin	rho		0,359
		p		0,279
Konkordantni	Δ leptin	rho	0,034	0,286
		p	0,879	0,125
	Δ adiponektin	rho		0,078
		p		0,783

Kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca, ne postoje statistički značajne korelacije između vrednosti Δ leptina, Δ adiponektina i Δ TM.

4.12. Korelacije adipokina i gestacione zrelosti

Tabela 68: Korelacije leptina i adiponektina sa gestacionom zrelošću P

Blizanci	Varijable (pupčanik)		gestaciona nedelja
Diskordantni	leptin	rho	0,132
		p	0,539
	adiponektin	rho	-0,005
		p	0,984
Konkordantni	leptin	rho	0,368*
		p	0,045
	adiponektin	rho	0,039
		p	0,861

Kod konkordantnih blizanaca, postoji statistički značajna osrednja pozitivna povezanost vrednosti leptina i gestacione zrelosti ($\rho = 0,368$, $p 0,045$).

5. DISKUSIJA

Bazične pretpostavke prilikom tumačenja rezultata u studijama na blizancima su sledeće: 1) Razlike unutar parova blizanaca (tj razlike između blizanaca koji su par), kada su u pitanju monohorionski blizanci, pripisuju se samo uticaju sredine (placentacije) jer oni inače dele isto genetsko nasleđe i iste faktore vezane za majku (njeno zdravstveno stanje, dijeta, godine, BMI i slično). 2) Razlike unutar parova blizanaca koji su dihorionski (isti su majka i deo genetskog nasleđa) reflektuju uticaj i placentacije i delimično uticaj genetskih faktora. 3) Razlike između različitih parova blizanaca (konkordantni i diskordantni) su razlike između individua koje nisu u srodstvu i one su posledica varijabilnosti i genotipa i okoline.

Kao što se može videti u izloženim rezultatima nivoi leptina su bili niži, kako u krvi iz pupčanika tako i u trećem danu, kod IUZR blizanaca u poređenju sa njihovim diskordantnim AGA blizancima, ali razlika nije bila statistički značajna (tabele 33-34, grafikoni 18-19). Slične rezultate su objavili neki autori (Mazaki-Tovi 2009, Aydin 2015, Kyriakakou 2008, Tzschope 2011, Davidson 2006, Orbak 2001, Stoll Becker 2003), dok je prema drugoj grupi autora nivo leptina kod IUZR novorođenčadi statistički značajno niži na rođenju (Chiesa 2008, Bajoria 2007, Sooranna 2001 a, Sooranna 2001 b, Maveli 2015, Lee 2016, Marchini 1998, Tung 2009, Martos Moreno 2009, Martinez Cordero 2006) i u prvom danu života (Bozzola 2010). Nekoliko autora je čak objavilo i više vrednosti leptina kod novorođenčadi sa fetalnim zastojeom u rastu (Visentin 2014, Shekhawat 1998). Nivo leptina na rođenju može biti jednak kod AGA i IUZR novorođenčadi ali više koncentracije solubilnih leptinskih receptora kod IUZR smanjuju bioraspoloživost leptina i utiču na poremećaj apetita kod pothranjene novorođenčadi što je posledica fetalnog programiranja (Tzschope 2011). Većina ispitivane novorođenčadi u pomenutim studijama je bila rođena u terminu, sa izuzećem nekoliko studija koje su u istraživanje uključile pretermijsku novorođenčad (Chiesa 2008, Bayoria 2007, Sooranna 2001 a, Sooranna 2001 b). Dobro je poznato da je akumulacija masnog tkiva najveća u poslednjem trimestru trudnoće i da se povezanost količine masnog tkiva i nivoa leptina uspostavlja u ovom periodu. Iz tih razloga smo izdvojili podgrupu blizanaca koja je rođena posle navršene 35. nedelje gestacije. U toj grupi je nivo leptina bio značajno niži kod IUZR blizanaca u trećem danu života (tabela 36, grafikon 20).

Uzroci koji su uticali na varijabilne rezultate su brojni. Prema dizajnu studija mnogi istraživači nisu koristili ultrazvučnu definiciju intrauterusnog zastoja u rastu kako bi izdvojili IUZR novorođenčad. Korišćenjem kriterijuma TM ispod 10. i 3. percentila ili -2SD kao granične

vrednosti dobijamo grupu SGA novorođenčadi koja je inače heterogena. Ukoliko upotrebimo samo TM kao indikator fetalnog rasta u SGA grupi će se naći i konstitucionalno mala ali inače zdrava novorođenčad. Fetusi koji zaostaju u rastu i ne dostignu svoj biološki potencijal za rast a porođajna težina im je između 10. i 90. percentila takođe neće biti otkriveni jer će se naći u grupi AGA novorođenčadi. Zbog toga je ultrazvučno praćenje rasta fetusa superiorno u definisanju IUZR. U nekim studijama na blizancima nisu uzimane u obzir odlike fetalnog rasta te manji diskordantni blizanci nisu uvek IUZR odnosno SGA (Lee2016, Shekhawat 1998, Davidson 2006). U drugim studijama iz istraživanja nisu isključene majke sa preeklampsijom, dijabetesom i hroničnim bolestima za koje je poznato da utiču na nivo leptina (Kyriakakou 2008). Različite granične vrednosti u definisanju diskordantnosti kod blizanaca (10%- Lee 2016, 15% -Bajoria 2007, 20%-Davidson 2006 i 25%-Mazaki-Tovi 2009) takođe mogu biti jedan od razloga za neslaganje u rezultatima. Kao što je u uvodu napomenuto rezultati studija na monohorionskim (MH) blizancima (Bajoria 2007, Sooranna 2001 a) nisu potpuno uporedivi sa rezultatima studija na dihorionskim blizancima (Davidson 2006, Mazaki-Tovi 2009).

Na tabelama 34 i 38 i grafikonima 19 i 21 možemo videti da diskordantni blizanci (IUZR i AGA) imaju statistički značajno više nivoe leptina u odnosu na konkordantne blizance (veće i manje) u trećem danu kao i više vrednosti leptina po jedinici TM (razlike između parova).

U grupi blizanaca iznad 35 gestacione nedelje u trećem danu kod IUZR blizanaca nivo insulina je bio signifikantno viši u poređenju sa manjim blizancima iz konkordantne grupe (tabela 52, grafikon 26).

Slične rezultate je objavio i Davidson 2006 (Davidson 2006). U ovom istraživanju su više koncentracije leptina izmerene kod većih diskordantnih u odnosu na veće konkordantne blizance kao i više vrednosti leptina i insulina kod SGA diskordantnih blizanaca u poređenju sa manjim konkordantnim blizancima. U jednoj ranijoj studiji (Shekhawat 1998) predstavljeni su takođe rezultati studije na blizancima (mada u njoj nisu uzimani u obzir ni diskordantnost ni odlike fetalnog rasta). U ovoj studiji su manji blizanci imali više vrednosti leptina u odnosu na svoje veće blizance isto kao i SGA novorođenčad iz jednoplodnih trudnoća u odnosu na AGA kontrolnu grupu. Nedavno objavljena studija (Visentin 2014) pokazala je slične rezultate kod IUZR novorođenčadi. U studiji Valuniene i sar 2007 novorođenčad sa IUZR su imala niže nivoe leptina u odnosu na kontrolnu AGA grupu na rođenju. Posle podešavanja za TM kod IUZR je koncentracija leptina čak bila viša (Valuniene 2007). U našoj studiji je odnos leptin/TM na rođenju i u trećem danu bio nešto viši kod IUZR blizanaca u odnosu na AGA blizance, mada bez

statističke značajnosti (poređenje unutar diskordantne grupe). Pored toga izračunate su značajno više vrednosti L/TM kod diskordantnih u odnosu na konkordantne blizance (poređenje između diskordantne i konkordantne grupe, tabela 38, grafikon 21). Mada bez jasnih dokaza ovakvi rezultati naše i gore navedenih studija mogu biti indikativni da je kod IUZR novorođenčadi već na rođenju prisutan izvestan stepen rezistencije na leptin. Mi pretpostavljamo da signifikantno viši nivo insulina kod IUZR blizanaca u poređenju sa manjim konkordantnim blizancima takođe sugeriše postojanje relativne insulinske rezistencije. Drugo objašnjenje bi moglo biti da fetusi sa zastojeom u rastu u blizanačkim trudnoćama razvijaju kompenzatorni mehanizam u slučajevima negativnog energetskog balansa (Davidson 2006).

Kao što se može videti u našim rezultatima nivo leptina signifikantno opada u prvim danima života. Slična zapažanja su imali i drugi istraživači (Valuniene 2007, Bellone 2004, Sivan 2003). Analizirajući podatke iz literature medijana leptina u krvi pupčanika se kreće od 1,3 (Sivan 2003) do 10,32 nmol/l (Pardo 2004). dok je u našem istraživanju medijana leptina 4,8 nmol/l što je uporedivo sa podacima iz literature. Krajem prvog dana Bozzola i saradnici nalaze da je srednja koncentracija leptina 2,12 nmol/l dok su kod SGA novorođenčadi ove vrednosti 0,8 nmol/l. Pored toga što je isključena placenta kao izvor leptina, i relativno gladovanje u prvim danima kao i rashlađivanje posle rođenja takođe mogu doprineti smanjenoj sekreciji leptina kod novorođenčadi (Marchini 1998). Nije poznato koliki procenat leptina proizvedenog u placenti biva oslobođen u majčinu cirkulaciju a koliki se upućuje ka fetusu. Prema nekim autorima ka fetusu se uputi svega 5% leptina placentnog porekla. Više vrednosti leptina u venskoj u odnosu na arterijsku krv iz pupčanika ukazuju na udeo leptina poreklom iz placentne (Soorana 2001 a). Leptin poreklom iz placentne utiče na fetalni rast što su pokazali i rezultati prema kojima postoji korelacija između nivoa leptina iz krvi pupčanika i težine placentne (Zheng 2014, Marino Ortega 2015, Valuniene 2007, Persson 1999).

Prilikom statističke analize podataka ispitali smo povezanost nivoa leptina i somatskih parametara (TM, TD, OG, BMI, PI) odvojeno kod IUZR i AGA u diskordantnoj grupi blizanaca i kod većih i manjih blizanaca u konkordantnoj grupi. Naši rezultati su pokazali da leptin pozitivno korelira sa TM, TD i OG kod IUZR blizanaca kao i sa obimom glave kod AGA diskordantnih blizanaca (tabela 59). U grupi konkordantnih blizanaca takođe je bila prisutna pozitivna povezanost između TM, TD i BMI kod većih konkordantnih blizanaca. Na korelaciju nivoa leptina i TM je ukazao veći broj studija starijeg (Hassink 1997, Persson 1999, Vatten 2002, Orbak 2001, Tsai 2004, Christou 2001) kao i novijeg datuma (Donnely 2015, Mellati 2010, El-Mazary 2015, Zheng 2014, Nakano 2009, Martos Moreno 2009, Tung 2009). Manji

broj autora nije uspeo da dokaže povezanost koncentracije leptina na rođenju i TM kod novorođenčadi sa IUZR (Orbak 2001, Siahaniidou 2007, Grisaru-Granovsky 2003). U našoj studiji nije bilo značajne povezanosti između koncentracije leptina i indirektnih pokazatelja količine masti u organizmu (BMI i PI) kod diskordantnih blizanaca što je u suprotnosti sa našim očekivanjima jer je dobro poznata snažna povezanost leptina i adipoziteta. Međutim kod većih konkordantnih blizanaca postoji povezanost leptina i BMI što nam sugerise da je kod fetalnog zastoja u rastu poremećen odnos masnog tkiva i leptina. Podaci iz literature se uglavnom odnose na zdravu novorođenčad i ukazuju na pozitivnu korelaciju između leptina i BMI (Nakano 2009, Mellati 2010, Parker 2011) i PI (Nakano 2009, Chiesa 2008, Luo 2013, Biesiada 2014, Silva 2008). Za razliku od izloženih rezultata koji se odnose na povezanost leptina sa somatskim parametrima na rođenju, u trećem danu osim pozitivne korelacije između TM i leptina kod većih diskordantnih blizanaca, nije bilo drugih statistički značajnih povezanosti (tabela 60). Imajući u vidu značajan pad nivoa leptina u prvim danima života kao i fiziološki pad u TM u ovom periodu pretpostavljamo da je potrebno vreme da bi se uspostavili novi odnosi između leptina, masnog tkiva i somatskih parametara.

Kod odraslih i dece nivo leptina je indikator količine masnog tkiva u organizmu. Uspostavljanje povezanosti količine masnog tkiva i koncentracije leptina se dešava u kasnoj gestaciji. Još uvek je bez jasnog zaključka odgovor na pitanje da li leptin igra regulatornu ulogu u rastu fetusa, posebno u fetalnom zastoju u rastu, ili je samo odraz količine adipoznog tkiva.

Prema jednoj studiji samo 5% varijabilnosti u TM se može objasniti promenom nivoa leptina, dok je više od 30% varijabilnosti količine masnog tkiva povezano sa varijacijama u koncentraciji leptina (Valuniene 2007). U nekim studijama na diskordantnim blizancima dokazana je značajna povezanost između razlike u nivou leptina između blizanaca (delta leptin) i procentualne razlike u njihovoj TM (Soorana 2001 a). U drugoj studiji, takođe na diskordantnim blizancima, postojala je korelacija između delta leptina i delta obima glave između IUZR i AGA blizanaca (Gohlke 2006) što ukazuje da bi leptin mogao igrati regulatornu ulogu u rastu fetusa i razvoju mozga. Korelacija nivoa leptina i OG kod diskordantnih blizanaca u našoj studiji potvrđuje neurotropno dejstvo leptina. Prema našim rezultatima ne postoji korelacija između delta leptina i delta TM ni u diskordantnoj ni u konkordantnoj grupi (tabela 67). Ovo znači da razlika u TM nije povezana sa razlikom u nivou leptina unutar grupa blizanaca i da drugi faktori, pored TM odnosno količine masnog tkiva, utiču na varijabilnost u koncentraciji leptina kod novorođenčadi. Prema podacima iz literature pretpostavljamo da se u te faktore mogu ubrojiti insulin (Zheng 2014), glukokortikoidi (Mathew 2012), uticaj polnih razlika (Martos Moreno 2009, Zheng 2014, Walsh

2014), gestacijske zrelosti (Mantzoros 2009, Mellati 2010, Hellgren 2015), epigenetskih promena (Garrat 2013), hipoksije i acidoze (Sooranna 2001a) dok su način završetka porođaja (Marchini 1998, Luo 2013) kao i različiti faktori od strane majke (BMI, TM pre trudnoće, porast TM u toku trudnoće, zdravstveno stanje majke) u našem istraživanju isključeni zbog primenjene metodologije.

Povezanost nivoa leptina i insulina na rođenju u našoj studiji nije statistički značajna, dok u trećem danu postoji pozitivna korelacija između ova dva hormona kod konkordantnih blizanaca (tabele 65, 66). O odnosu adipokina i insulina raspravlja se u narednim pasusima. U našoj studiji nismo merili nivo glukokortikoida pa ne možemo utvrditi kako su oni uticali na nivo leptina. Prema eksperimentalnim i kliničkim studijama kod IUZR je u placenti nađena smanjena aktivnost enzima 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaze 2 čija je uloga da transformiše metabolički aktivan kortizol u inaktivni kortizon. Zahvaljujući aktivnosti ovog enzima fetus se štiti od visokih nivoa glukokortikoida. Zbog snižene funkcije ovog enzima povećava se izloženost IUZR fetusa glukokortikoidima što ih kasnije dodatno predisponira za nastanak visceralne gojaznosti i IR (Strinić 2007, Mathew 2012, Sarr 2012).

Uticaj hipoksije i acidoze se takođe mora uzeti u obzir kada se razmatra nivo leptina kod fetusa sa zastojem u rastu. Pretpostavlja se da kod fetusa sa registrovanim poremećenim protocima u a. umbilicalis mora postojati izvestan stepen acidoze i hipoksije što su i pokazali rezultati nekih studija (Bajoria 2006). Mada u jednoj studiji na monohorionskim blizancima nije dokazana značajna razlika u stepenu acidoze između donora i recipijenta (Sooranna 2001a) zaključeno je da su verovatno oba blizanca sa TTTS bila izložena hroničnoj hipoksiji. Nije poznato kako hipoksija tačno utiče na nivo leptina ali se pretpostavlja da suprimira produkciju fetalnog insulina koji dalje, nezavisno ili udruženo sa hipoksijom, utiče na nivo leptina (Bajoria 2006).

Slaba pozitivna povezanost između leptina i gestacijske zrelosti je registrovana u konkordantnoj grupi blizanaca (tabela 68) što nalazimo i u izveštajima drugih autora (Mantzoros 2009, Nakano 2009, Zheng 2014, Mellati 2010) mada ne svih (Okereke 2002, Bajoria 2006, Sooranna 2001 a). Obzirom da su u dva poslednja istraživanja uključeni pretermijski blizanci, u odnosu na ostala istraživanja gde su opservirana samo terminska novorođenčad, pretpostavljamo da je to jedan od razloga neslaganja u rezultatima. Akumulacija masnog tkiva eksponencijalno raste posle 32. gestacione nedelje, te je nagli porast produkcije leptina vezan za ovaj period, čime se mogu objasniti razlike između pretermijske i terminske novorođenčadi.

Iako su polne razlike u nivou leptina kod odraslih i u pubertetu dobro dokumentovane kontradiktorni rezultati su objavljivani kod novorođenčadi. Statistički značajno više koncentracije leptina kod ženske novorođenčadi nalazi izvestan broj istraživača (Biesiada 2014, Mellati 2010, Tung 2009, Nakano 2009, Tsai 2004, Zheng 2014, Walsh 2015) dok prema drugima na rođenju nisu prisutne polne razlike u nivou leptina (Kyriakakou 2008, Sivan 2003, Sooranna 2001 a, Okereke 2002, Karakosta 2011). Koncentracije leptina u našem istraživanju, u svim ispitivanim grupama i u oba merenja (pupčanik, treći dan) su bile više kod devojčica, ali bez statističke značajnosti (tabele 39,40). Moguće je da bi na većem uzorku ova razlika dostigla statističku značajnost. U studiji Martos Moreno 2009 polni dimorfizam u sekreciji leptina postoji samo kod dece rođene u terminu dok je kod preterminske novorođenčadi odsutan. Polne razlike u lučenju leptina se prema tome vezuju za kraj trudnoće kada nastaje značajno veća akumulacija masnog tkiva kod ženskih fetusa i kada je, i u slučaju odsustva razlike u TM i BMI u odnosu na dečake, kod njih viši procenat telesnih masti (Martos Moreno 2009, Ibanez 2008). Slične zaključke je izneo i Okereke 2002 u studiji gde je, posle podešavanja za količinu masnog i mišićnog tkiva, razlika u koncentraciji leptina između muške i ženske novorođenčadi nestala. Postojanje polne razlike u nivou leptina se dakle pripisuje različitom telesnom sastavu dečaka i devojčica (Okereke 2002). Pretpostavlja se da kod odraslih nivo estrogena utiče na nivo leptina i da je to uzrok viših koncentracija leptina kod ženskih osoba. Nije poznato da li tranzitorni porast estrogena kod fetusa u terminu i neposredno po rođenju utiče na nivo leptina. U jednoj studiji starijeg datuma je meren nivo polnih hormona kod ženske i muške novorođenčadi i nije nađena statistički značajna razlika između ove dve grupe dece (Matsuda 1997) što upućuje na zaključak da i drugi faktori (možda genetski) mogu uticati na polne razlike u nivou leptina kod novorođenčadi.

Regulacija produkcije i sekrecije adiponektina in utero je još uvek predmet istraživanja kao i njegova uloga u fetalnom programiranju tokom restriktivnog fetalnog rasta. Kao što je već pomenuto kod odraslih je uspostavljena inverzna korelacija između nivoa adiponektina i visceralnog masnog tkiva. Pretpostavlja se da hipertrofični adipociti sa visokim sadržajem triglicerida inhibiraju sekreciju adiponektina. Za razliku od odraslih, kod rastućeg fetusa uspostavlja se pozitivna povezanost između količine masnog tkiva (odnosno TM koja je indirektni pokazatelj količine masnog tkiva u organizmu) i adiponektina kod preterminske novorođenčadi (Kajantie 2004, Siahianidou 2007). Izgleda da mala količina masnog tkiva ne može delovati inhibitorno na sekreciju adiponektina i negativna povratna sprega se ne uspostavlja pre 32. gestacione nedelje (Kajantie 2004). Posle ovog perioda brzi fetalni rast u

trećem trimestru je povezan sa rastućim brojem malih adipocita u subkutanom masnom tkivu i doprinosi visokom nivou adiponektina na rođenju (Basu 2009). U studiji Corbetta i saradnika nivo adiponektina kod fetusa u 24. nedelji gestacije je dvadeset puta niži u odnosu na nivoe kod fetusa u terminu (Corbetta 2004). Nepostojanje negativne povratne sprege između masnog tkiva i adiponektina u ovoj fazi razvoja se objašnjava nepostojanjem hipertrofičnih adipocita, niskom procentom telesnih masti kod novorođenčadi u poređenju sa odraslima (13% vs. 30-40%) kao i različitom distribucijom masnog tkiva (veći je procenat subkutanog u odnosu na visceralno masno tkivo) (Kamoda 2004, Sivan 2003, Takaya 2007, Saito 2012, Nakano 2012, Okereke 2002).

Prema rezultatima naše studije nivoi adiponektina su značajno viši u odnosu na nivoe kod odraslih (medijana 67,3 mikromola/l) i u saglasnosti su sa rezultatima drugih studija gde su se te vrednosti kretale od 24,1-71 mikromola/l (Mantzoros 2009, Zheng 2014, Sivan 2003, Pinar 2008, Corbetta 2004). Za razliku od leptina, koncentracija adiponektina se nije značajno menjala u prvim danima života slično kao i u drugim studijama (Sivan 2003, Kotani 2004, Kyriakakou 2008). Na osnovu toga možemo zaključiti da je adiponektin u krvi pupčanika isključivo fetalnog porekla. Međutim ostaje nejasno zbog čega je samo kod IUZR blizanaca došlo do značajnog porasta adiponektina u trećem danu života.

Koncentracije adiponektina kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca nisu korelirale sa gestacionom zrelošću (GZ) (tabela 68) kao što su pokazali i rezultati nekih drugih istraživanja (Bansal 2006, Siahaniidou 2007, Kamoda 2004, Lindsay 2003, Mazaki-Tovi 2009). Već je naglašeno da sinteza adiponektina značajno raste između 24. gestacione nedelje i termina te se može očekivati njegova povezanost sa gestacionom zrelošću. Zbog toga studije u kojima su ispitivana nezrela novorođenčad sa širokom rasponom gestacione zrelosti pokazuju pozitivnu korelaciju između adiponektina i GZ (Corbetta 2004, Kajantie 2004, Martos Moreno 2009, Hellgreen 2015). Međutim i neka ispitivanja na terminskoj novorođenčadi su prikazala slične rezultate (Visentin 2014, Nakano 2009, Pardo 2004).

U našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u nivou adiponektina kod IUZR blizanaca u poređenju sa njihovim AGA blizancima. Značajna razlika nije postojala ni na rođenju kao ni u trećem danu (tabele 41,42). Kako produkcija adiponektina rapidno raste blizu termina opservirali smo i podgrupu rođenu posle 35. gestacione nedelje ali takođe nije bilo značajne razlike u koncentracijama adiponektina između ispitivanih grupa (tabele 43,44). Mada do sličnih zaključaka dolaze pojedini istraživači (Bozzola 2010, Kyriakakou 2008, Martinez Cordero 2006)

drugi su objavili potpuno suprotne rezultate i kod njih je nivo adiponektina bio značajno niži kod novorođenčadi sa zastojem u rastu (Mazaki-Tovi 2009, Lee 2016, Gohlke 2008, Visentin 2014, Aydin 2015, Martos Moreno 2009, Takaya 2007, Yeung 2015). Hipoadiponektinemija na rođenju se povezuje sa mogućim rizikom od kasnijeg razvoja insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma.

Od pomenutih studija samo su tri sprovedene na blizancima. U najnovijoj studiji Lee-a i saradnika uključeni su dihorionski blizanci čija je razlika u TM između većeg i manjeg blizanca bila veća od 10%, ne uzimajući u obzir odlike fetalnog rasta (Lee 2016). Tako je u grupi manjih blizanaca samo 63% bilo SGA dok je u grupi većih blizanaca takođe bilo 10% SGA blizanaca. U drugoj studiji (Gohlke 2008) ispitivani su monohorionski blizanci sa twin-to-twin-transfusion sindromom (TTTS) i razlikom u TM od 15% što takođe upućuje na različitu metodologiju u istraživanju. Treća studija na diskordantnim dihorionskim blizancima iz 2009 (Mazaki-Tovi 2009) deli dosta sličnosti sa našom studijom. U ovoj studiji je korišćena ultrazvučna (UZ) definicija fetalnog zastoja u rastu, primenjeni su slični kriterijumi za isključivanje iz studije ali takođe postoje i izvesne nepodudarnosti: 25% vs. 20% diskordantnosti u našoj studiji; u prvoj studiji je sakupljana arterijska a u našoj venska krv iz pupčanika; isključivo terminski blizanci su uključivani u prvu studiju dok su blizanci u našem istraživanju imali nižu gestacijsku zrelost. Moguće je da su blizanci u našoj grupi rođeni ranije zbog težeg zastoja u rastu i da su bili u lošijoj kondiciji (acidoza, hipoksija) što je takođe moglo uticati na rezultate. Mada su u obe studije nivoi adiponektina određivani RIA metodom, korišćeni su reagensi različitih proizvođača sa relativno visokim koeficijentom varijacije (oko 10%). Pomenute razlike mogu makar delimično objasniti nesklad između rezultata ove dve studije.

Više vrednosti odnosa adiponektin/TM (A/TM) kod IUZR blizanaca u poređenju sa AGA blizancima i manjim konkordantnim blizancima kako u krvi iz pupčanika (tabela 45, grafikon 22) tako i u trećem danu (tabela 46, grafikon 23) mogu predstavljati adaptivni mehanizam u fetalnom zastoju u rastu. Viši nivo A/TM kod blizanaca sa IUZR je verovatno posledica manjeg inhibitornog uticaja iz redukovano masnog tkiva.

Nivoi adiponektina su viši kod odraslih žena (Cnop 2003) i devojčica u prepubertetu (Ong 2006). Pretpostavlja se da zbog porasta nivoa testosterona u pubertetu dolazi do opadnja nivoa adiponektina kod dečaka (Basu 2009). Polne razlike u koncentraciji adiponektina na rođenju kod dece rođene u terminu u većini studija nisu dokazane (Sivan 2003, Kotani 2004, Pardo 2004, Martos Moreno 2009, Takaya 2007, Mazaki-Tovi 2009, Luo 2013), mada ima i nekoliko radova

gde je kod ženske novorođenčadi nivo adiponektina bio viši (Zheng 2014, Basu 2009). Prema istraživanju Saito i sar (Saito 2012) koncentracija adiponektina je bila viša kod devojčica, ali posle isključivanja TM kao doprinosećeg faktora, razlika više nije bila statistički značajna. U dve studije polne razlike u nivou adiponektina su zavisile od gestacione zrelosti (Kajantie 2004, Martos Moreno 2009). Preterminska ženska novorođenčad su imala više nivoe adiponektina dok u terminu nije bilo polne razlike. Kako su u drugom trimestru nivoi testosterona značajno viši kod muških fetusa, a ima dokaza da androgeni deluju inhibitorno na produkciju adiponektina, kod devojčica rođenih pre termina nivo adiponektina je viši (Fasshauer 2002, Martos Moreno 2009). U terminu nema razlike u nivoima androgena između dečaka i devojčica pa se pretpostavlja da je to razlog što nema ni razlike u nivoima adiponektina (Kajantie 2004). Postojanje polne razlike kod preterminske novorođenčadi se prema nekim autorima pripisuje i ranijoj funkcionalnoj zrelosti adipoznog tkiva kod ženske dece kod kojih produkcija adiponektina počinje u ranijem uzrastu (Martos Moreno 2009).

Prema našem saznanju jedina studija u kojoj je ispitivan polni dimorfizam adiponektina kod SGA novorođenčadi je studija Ibanez i saradnika (Ibanez 2008). Kod SGA devojčica na rođenju je nivo adiponektina značajno viši u odnosu na SGA dečake, dok u kontrolnoj AGA grupi nije bilo polne razlike i to je pripisano specifičnoj redukciji masnog tkiva kod devojčica sa zastojem u rastu. U našoj studiji nije bilo značajne razlike u nivou adiponektina između dečaka i devojčica u krvi iz pupčanika, a analizirani su pojedinačno AGA, IUZR, veći i manji konkordantni blizanci (tabela 47). Suprotno našim očekivanjima u trećem danu jedino kod muških IUZR blizanaca su zabeležene više vrednosti adiponektina u odnosu na ženske IUZR blizance (tabela 48). Slične rezultate objavljuje Lindsay i sar ali kod AGA novorođenčadi i to na rođenju (Lindsay 2003). Obzirom da nismo direktno merili količinu masnog tkiva nejasno je da li se novonastala razlika vezana za pol u nivou adiponektina u trećem danu kod muških IUZR blizanaca može pripisati promenama u količini masnog tkiva. Malo je verovatno da se količina masnog tkiva u tako kratkom roku značajno promenila, bez obzira na fiziološki pad u TM. Osim toga izostanak korelacije između TM, BMI i PI i adiponektina (izloženo u daljem tekstu) umanjuje mogućnost da je minorna kvantitativna promena u adipoznom tkivu uticala na značajni porast u nivou adiponektina kod muških IUZR blizanaca. Jedno od mogućih objašnjenja je da je insulin, direktno ili posredno, inhibirao sekreciju adiponektina kod devojčica u trećem danu. Međutim iz naših rezultata prikazanih na tabeli 53. može se videti da na rođenju nije zabeležena statistički značajna razlika u nivoima insulina između muških i ženskih blizanaca osim što je kod muških IUZR blizanaca bila granično viša vrednost insulina ($p = 0,053$). U trećem danu nivoi insulina su

bili značajno viši kod IUZR muških u odnosu na IUZR ženske blizance ($p = 0,02$), (tabela 54), što znači da bi smo na osnovu viših vrednosti insulina kod dečaka očekivali niže vrednosti adiponektina, a to je u suprotnosti sa našim rezultatima. Kako je izloženo u radu Fasshauera 2002 insulin deluje inhibitorno na sekreciju adiponektina iz subkutanih adipocita dok u smeđem masnom tkivu (BAT) stimuliše sekreciju insulina (Fasshauer 2002). Možemo samo pretpostavljati da je i distribucija BAT polno specifična i zbog toga uzrok nastalih razlika u nivou adiponektina. Drugo objašnjenje je da je možda tranzitorni pad androgena u trećem danu kod IUZR blizanaca muškog pola odgovoran za skok adiponektina ali i to je u domenu spekulacija i dalja istraživanja su potrebna da bi smo razjasnili značaj izloženih rezultata.

U našoj studiji nije nađena povezanost između adiponektina i somatskih parametara ni u jednoj grupi blizanaca, ni na rođenju niti u trećem danu, sa izuzećem korelacije adiponektina i TD kod manjih konkordantnih blizanaca (tabele 59, 60). Slične rezultate je objavio manji broj drugih istraživača (Inoue 2008, Pardo 2004, El Mazary 2015). Rukovodeći se analogijom očekivali bi smo inverznu povezanost između adiponektina i TM, kao kod odraslih. Već smo razmotrili da je za inhibitorni uticaj masnog tkiva na nivo adiponektina verovatno potrebna određena kritična masa te je zbog toga u ranijoj gestaciji, kada je procenat masnog tkiva nizak, prisutna pozitivna korelacija između masnog tkiva i adiponektina. Za sada još uvek nije poznato kada se uspostavlja negativna povratna sprega između masnog tkiva i adiponektina i različite pretpostavke su izložene. Jedna grupa istraživača ne nalazi vezu između adiponektina i TM, što može značiti da se negativna povratna sprega možda počinje uspostavljati u kasnoj gestaciji te se gubi pozitivna povezanost sa TM (Nakano 2009, Zheng 2014, Martos Moreno 2009, Bozzola 2010, Mazaki-Tovi 2009, Kajantie 2004, Fonseca 2015, Lindsay 2004, Bansal 2006) i PI (Nakano 2009, Zheng 2014, Pardo 2004, Kajantie 2004). Drugo objašnjenje za izostanak povezanosti između količine masnog tkiva (odnosno TM) i nivoa adiponektina na rođenju bi bilo da različiti faktori poput insulina, hormona rasta, glukokortikoida, TNF alfa (Fasshauer 2002), IL 6, polnih hormona (Cnop 2003) i distribucije braon masnog tkiva utiču na nivo adiponektina kod novorođenčeta. Međutim ima i autora prema kojima na rođenju još uvek postoji pozitivna korelacija između adiponektina i TM (Sivan 2003, Pardo 204, Takaya 2007, Mantzoros 2009, Kotani 2004, Saito 2012, Gohlke 2008), BMI i PI (Kotani 2004, Bazaes 2003, Saito 2012).

Novorođenčad sa fetalnim zastojeom u rastu imaju različitu distribuciju adipoznog tkiva kada se uporede sa normalno rastućim fetusima. Određivanje količine masnog tkiva kod novorođenčadi i dece u kliničkim studijama je do sada vršeno indirektnim putem-merenjem debljine kožnog nabora na određenim mestima (biceps, triceps, subskapularno). Na osnovu ovih merenja je

procenjivano da li je veća akumulacija masnog tkiva centralno ili periferno iako ne postoji konsenzus oko interpretacije ovih merenja. Određivanjem količine masnog tkiva direktnim putem pomoću MRI Harrington i saradnici su 2004. utvrdili da je kod IUZR novorođenčadi subkutano masno tkivo redukovano ali je količina visceralnog masnog tkiva očuvana, uporediva sa AGA kontrolnom grupom i može ih predisponirati za kasniji razvoj centralne gojaznosti, insulinske rezistencije i T2DM (Harrington 2004). Druga grupa autora takođe je vršila direktno merenje masne i mišićne mase absorpciometrijom x zracima na rođenju i njihovi rezultati su pokazali da je kod devojčica na rođenju značajno veća količina masnog tkiva, dok je količina mišićne mase bila značajno niža u odnosu na dečake. Kada su merenja sprovedi na novorođenčadima sa zastojem u rastu, nije više bilo razlike između devojčica i dečaka ni u jednom parametru. Kod devojčica koje su in utero pothranjene količina masnog tkiva je bila duplo manja u odnosu na kontrolnu grupu devojčica sa normalnim in utero rastom. Ovom studijom je dokazano da u fetalnom zastoju u rastu postoji polna specifičnost u distribuciji i redukciji masnog tkiva kod IUZR (Ibanez 2008) što su potvrdila i neka eksperimentalna istraživanja (de Souza 2015, Wallace 2014).

U našoj studiji nije vršena ni direktna ni indirektna procena količine masnog tkiva. Rukovodili smo se saznanjem da TM, uz pol novorođenčeta, objašnjava 85% varijabilnosti količine masnog tkiva i 72% varijabilnosti procenta masnog tkiva što su pokazale studije sa dualnom absorpciometrijom x zracima (Rigo 1998). Takođe nismo određivali nivoe HMW adiponektina, polimera koji je najodgovorniji za biološke insulin-like efekte adiponektina. Kao što je pokazano u jednoj studiji HMW adiponektin najviše doprinosi visokoj koncentraciji adiponektina kod fetusa i povećava insulinsku senzitivnost u ranim fazama razvoja (Pinar 2008). U drugoj studiji su nivoi ukupnog adiponektina kod SGA i AGA novorođenčadi bili uporedivi, ali je kod SGA bio viši procenat HMW adiponektina što ima funkcionalan značaj jer ih priprema za ubrzani rast (Ibanez 2008). Pored ostalih razloga, zbog kojih verovatno nismo našli značajnu razliku u koncentraciji adiponektina između IUZR i AGA blizanaca, je i niža gestaciona zrelost blizanaca uključenih u našu studiju. U većini studija su uzimana u obzir samo terminska novorođenčad, kao što smo već više puta naglasili. Zbog toga, iako u našoj studiji nije postojala razlika između nivoa adiponektina kod IUZR i AGA blizanaca kao ni korelacija između adiponektina i TM to ne isključuje ulogu adiponektina u fetalnom rastu.

Kada smo poredili nive lipida u diskordantnoj i konkordantnoj grupi na rođenju, kod IUZR blizanaca su izmerene značajno više vrednosti triglicerida a niže vrednosti ukupnog holesterola, HDL i LDL holesterola u poređenju sa AGA blizancima (tabele 23, 25, 27, 29 i grafikoni 9, 11,

13, 15). U konkordantnoj grupi nije bilo razlike u nivou lipida između većih i manjih blizanaca. Velika većina autora se slaže da je kod novorođenčadi sa fetalnim zastojem u rastu nivo triglicerida povišen na rođenju (Hou 2014, Rodie 2004, Nayak 2013, Kelishadi 2007, Koklu 2006, Molina 2000, Jones 1999).

Razlozi zbog kojih je na rođenju koncentracija triglicerida kod IUZR novorođenčadi povišena za sada su nejasni i različita objašnjenja su prezentovana. Prema jednoj grupi autora deca sa zastojem u rastu imaju lošiju utilizaciju cirkulišućih triglicerida u redukovanim masnim depovima udruženu sa smanjenom sekrecijom apolipoproteina iz jetre. Nekoliko autora je našlo smanjenu produkciju apolipoproteina A (Kelishadi 2007) i apolipoproteina CIII (Pecks 2012 a) kod ove novorođenčadi. Uteroplacentalna insuficijencija, hipoinsulinemija i insulinska rezistencija su takođe predočeni kao mogući uzroci nastanka dislipidemije kod novorođenčadi sa IUZR. Insulin reguliše metabolizam lipida na nekoliko načina: suprimira lipolizu u adipocitima tako što inhibira hormon senzitivnu lipazu u masnom tkivu. Pored toga smanjuje sintezu VLDL partikula u jetri i ubrzava klirens VLDL iz cirkulacije stimulišući aktivnost lipoprotein lipaze u perifernim tkivima (Kaur 2004). Posledice insulinske rezistencije su sledeće: 1. Povišen je nivo triglicerida zbog toga što u jetru stiže veća količina slobodnih masnih kiselina poreklom iz masnog tkiva zbog povećane lipolize, povećava se sinteza triglicerida u jetri iz slobodnih masnih kiselina kao i produkcija VLDL partikula. 2. Povišen je nivo LDL holesterola: VLDL se metaboliše u LDL. 3. Snižen je nivo HDL holesterola: trigliceridi se prenose sa VLDL-a na HDL u zamenu za holesteril- estre. Trigliceridima obogaćeni HDL se brže udaljava iz cirkulacije, brže se troši i smanjuje se dostupna količina HDL-a koja će preuzimati holesterol iz perifernih tkiva.

Za razliku od nivoa triglicerida, nema mnogo saglasnih stavova u literaturi oko nivoa ostalih lipida kod novorođenčadi sa fetalnim zastojem u rastu. Moguće objašnjenje za registrovane niže vrednosti holesterola kod fetusa sa zastojem u rastu je uteroplacentalna insuficijencija. Kod trudnica koje nose fetuse sa restrikcijom rasta je nađen niži nivo holesterola u odnosu na trudnice sa normalno rastućim fetusima. Pored toga neadekvatan je transport holesterola u placentama kod IUZR udružen sa izmenjenom funkcijom lipoproteinskih receptora (Solis-Paredes 2016, Wadsack 2007). Na ovaj način se smanjuje snabdevanje fetusa holesterolom što vodi nižoj produkciji LDL holesterola. Kelishadi i saradnici (Kelishadi 2007) izveštavaju da su kod SGA novorođenčadi sa PI ispod desetog percentila nivoi ukupnog holesterola, HDL, LDL i apo A bili niži dok su nivoi triglicerida, lipoproteina a i apoB bili viši. Ovi rezultati su slični rezultatima naše studije. U drugim istraživanjima vrednosti ukupnog i HDL holesterola su bile značajno snižene kod IUZR novorođenčadi (Jadhao 2016, b Pecks 2012). Za razliku od ovih rezultata

nekoliko istraživača nije našlo statistički značajnu razliku između IUZR i AGA novorođenčadi u nivou lipida (Hou 2014, Rodie 2004, Nayak 2013). Metaanaliza sprovedena 2004 sugeriše da usporen fetalni rast ne utiče na nivo holesterola na rođenju (Huxley 2004). Uprkos tome rezultati naše studije su pokazali niže vrednosti holesterola kod IUZR blizanaca na rođenju u poređenju sa AGA blizancima (tabela 25, grafikon 11). U trećem danu međutim, nije više bilo razlike u nivoima holesterola između blizanaca unutar diskordantne i konkordantne grupe (tabela 26).

Pretražujući literaturne podatke do sada smo našli samo jednu studiju koja se bavila uticajem fetalnog rasta na nivo lipida u ranom neonatalnom uzrastu (Wang 2007). Nivoi triglicerida, ukupnog i LDL holesterola u ovoj studiji su bili viši kod SGA pretermiske i termske novorođenčadi u trećem danu u odnosu na kontrolnu grupu. Ovi rezultati ukazuju na postojanje insulinske rezistencije kod SGA novorođenčadi u ranom neonatalnom uzrastu. Za razliku od Wang-a i saradnika naši rezultati su takođe pokazali više nivoe triglicerida kod IUZR ali su nivoi HDL holesterola bili niži, dok se vrednosti ukupnog i LDL holesterola nisu razlikovale između IUZR i AGA blizanaca (tabele 24, 26, 28, 30, grafikoni 10, 12, 14).

Moguće objašnjenje za razlike u rezultatima je verovatno različit dizajn studija: mi smo koristili UZ definiciju IUZR dok su u citiranom izveštaju evaluirana SGA novorođenčad. Osim toga u pomenutoj studiji nisu isključene trudnice sa hipertenzivnim poremećajima. Naši rezultati su pokazali da novorođenčad sa fetalnim zastojem u rastu mogu biti predisponirana kako za dislipidemiju tako i za veći rizik od kardiovaskularnih bolesti u kasnijem životu.

U diskordantnoj grupi nismo dokazali bilo kakvu povezanost između adipokina, insulina i lipida ni na rođenju ni u trećem danu života. U konkordantnoj grupi kod većih blizanaca na rođenju je insulin inverzno korelirao sa HDL C dok je u trećem danu registrovana značajna pozitivna povezanost između leptina i HDL C (tabele 61, 62). Ova korelacija može biti objašnjena uticajem koji imaju pomenuti hormoni na produkciju apolipoproteina M. Ovaj apolipoprotein je komponenta prebeta HDL holesterola čija je uloga da preuzima holesterol iz perifernih tkiva. Sličnu, ali inverznu povezanost između leptina i HDL C nalazi Nelson i sar kod novorođenčadi dijabetičnih majki (Nelson 2007). Kod odraslih je dugotrajna infuzija glukoze i insulina praćena umerenim padom nivoa triglicetida i HDL holesterola što je konzistentno sa našim nalazom negativne povezanosti između insulina i HDL C kod većih konkordantnih blizanaca i insulina i triglicerida kod manjih konkordantnih blizanaca što takođe nalazi i Nelson (Nelson 2007) (tabela 62).

Za razliku od odraslih (Izad 2013) i dece (Ong 2006) gde postoji pozitivna povezanost između adiponektina i HDL holesterola mi nismo dokazali bilo kakvu vezu ni u jednoj od ispitivanih grupa (IUZR i AGA diskordantni blizanci, veći i manji konkordantni blizanci). I dugi autori takođe ne nalaze povezanost adiponektina i HDL C u krvi iz pupčanika (Nelson 2007, Bansal 2006, Nakano 2009). Pored toga povezanost adiponektina i LDL holesterola, koja je prezentovana u jednoj studiji (Bansal 2006), nije dokazana u druge dve studije (Nelson 2007, Nakano 2009) kao što nije ni u našoj. Jedinu statistički značajnu povezanost između adiponektina i triglicerida nalazimo kod manjih konkordantnih blizanaca i ovaj nalaz je u suprotnosti sa rezultatima kod odraslih gde je korelacija inverzna (Izad 2013) kao i kod novorođenčadi u studijama gde drugi autori ne nalaze da postoji bilo kakva povezanost (Bansal 2006, Nakano 2009). Razlozi za ovako suprotstavljene rezultate su verovatno veličina uzorka, različit opseg gestacijskih uzrasta opservirane novorođenčadi, različito zdravstveno stanje majki, njihov BMI i navike u ishrani. Potrebno je sprovesti longitudinalne studije u budućnosti koje će ispitati i dokazati uzročno-posledične odnose na ovom polju.

Koncentracija glukoze je bila slična u svim ispitivanim grupama kako na rođenju, tako i u trećem danu života, iako smo očekivali da će glikemije kod IUZR blizanaca na rođenju biti niže. Neki podaci iz literature su saglasni sa našim rezultatima (Martinez Cordero 2006, Wang 2007) ali ima i oprečnih rezultata (Nieto-Diaz 1996, Bazaes 2003).

Odnos glukoza/insulin (G/I), HOMA IR indeks i QUICK I indeks (Quantitative insulin sensitivity check index) su najčešće korišćeni u proceni insulinske senzitivnosti i rezistencije kod novorođenčadi. Mada je euglikemijski klamp metod zlatni standard u određivanju insulinske senzitivnosti, kod novorođenčadi nije primenjiv iz etičkih i tehničkih razloga. Ovaj metod podrazumeva kontinuiranu infuziju insulina i glukoze uz često uzimanje krvi radi određivanja nivoa glukoze što je neprihvatljivo za uzrast novorođenčeta ali takođe i za studije na većem broju ispitanika. Prvi put predstavljen od strane Matthews 1985 HOMA IR je našao široku primenu u kliničkim studijama zbog dobre korelacije sa rezultatima euglikemijskog klamp metoda (Matthews 1985, Bonora 2000, Nolan 2012). Pretpostavlja se da bi fetus trebao da bude senzitivniji na insulin zbog visoke koncentracije HMW adiponektina, niže koncentracije insulina i nižih vrednosti HOMA IR na rođenju u odnosu na odrasle (Pinar 2008). Ovo doprinosi brzom rastu kako fetusa in utero tako i dece u ranom detinjstvu.

Kada su u pitanju novorođenčad sa fetalnim zastojem u rastu nekoliko studija je pokazalo da su kod njih nivoi insulina, odnosno indeksi insulinske rezistencije (HOMA IR, Quick) niži u odnosu

na novorođenčad sa odgovarajućim rastom (Takaya 2007, Beltrand 2008, Osmanagaoglu 2005, Zhao 2010, Orbak 2001, Malamitsi- Puchner 2007). Međutim ima i neslaganja po ovom pitanju jer prema nekim autorima ne postoji razlika u vrednosti insulina i/ili HOMA IR indeksa kod IUZR i AGA novorođenčadi (Bozzola 2010, Hou 2014, Street 2009, Martinez Cordero 2006) dok drugi tvrde da su novorođenčad sa IUZR već razvila rezistenciju na insulin (Wang 2007, Simental Mendia 2012, Yajnik 2002). Nema slaganja u zaključcima ni u studijama na blizancima gde su nivoi insulina po jednom istraživanju niži kod IUZR blizanaca (Bajoria 2002), dok kod drugih nema razlike između SGA i AGA blizanaca (Davidson 2006). Najilustrativnije je istraživanje Yajnika i sar koje je sprovedeno uporedo u Indiji i Ujedinjenom Kraljevstvu. Novorođenčad iz Indije su imala manju TM na rođenju, kao i manji obim abdomena i sredine nadlaktice, dok im je subskapularna debljina kožnog nabora (koja ukazuje na centralnu akumulaciju masnog tkiva) bila očuvana. Koncentracije leptina i insulina su bile uporedive među grupama, ali je posle podešavanja za TM, vrednost oba hormona bila viša kod indijske novorođenčadi. Ovi rezultati su ukazali na fetalno poreklo gojaznosti i relativne insulinske rezistencije kod novorođenčadi male telesne mase (Yajnik 2002).

Prema našim prikazanim rezultatima može se videti da su koncentracije insulina na rođenju u grupi IUZR blizanaca bile nešto niže u odnosu na AGA blizance isto kao i HOMA IR, ali bez statističke značajnosti (tabele 49 i 57, grafikon 24). Vrednost medijane insulina kod AGA blizanaca je iznosila 7,52 mikroIU/ml u našem istraživanju, dok je prema podacima iz literature medijana insulina na rođenju od 2,53-13,08 mikroIU/ml (Bozzola 2010, Zheng 2014, Sivan 2003). Međutim u trećem danu nivoi insulina su kod IUZR diskordantnih blizanaca bili skoro desetostruko viši u odnosu na AGA diskordantne, kao i u odnosu na oba konkordantna blizanca, doduše ponovo bez statističke značajnosti (tabela 50, grafikon 25). Isti trend je pokazao i HOMA IR (tabela 58, grafikon 28). Indeks insulinske senzitivnosti (G/I) se nije značajno razlikovao na rođenju unutar grupa (tabela 55), u trećem danu je nesigifikantno niži kod IUZR blizanaca u odnosu na AGA diskordantne blizance (unutargrupne razlike). U odnosu na manje konkordantne blizance insulinska senzitivnost je bila statistički značajno niža kod IUZR blizanaca (međugrupne razlike)(tabela 56, grafikon 27). Kao i kod analize leptina i adiponektina opservirali smo podgrupu blizanaca iznad 35. gestacione nedelje i tu je nivo insulina u trećem danu kod IUZR blizanaca bio značajno viši u odnosu na manje konkordantne blizance (tabela 52, grafikon 26). Uzimajući u obzir značajno niži indeks insulinske senzitivnosti kod IUZR u odnosu na manje konkordantne blizance udruženo sa značajno višim vrednostima insulina kod IUZR može se govoriti o postojanju relativne insulinske rezistencije u ranom neonatalnom uzrastu kod

fetalnog zastoja u rastu, o čemu je već bilo reči u poglavlju o leptinu. Ovoj tvrdnji u prilog govore i značajno više vrednosti indeksa TG/HDL C (marker insulinske rezistencije-Park 2016) kod IUZR u odnosu na AGA blizance kao i u odnosu na manje konkordantne blizance (tabele 31 i 32, grafikoni 16 i 17). Naši rezultati ukazuju na veću insulinsku senzitivnost na rođenju (mada bez statističke značajnosti) kao i na mogući razvoj insulinske rezistencije kod IUZR novorođenčadi u ranom neonatalnom uzrastu. Do sličnih zaključaka dolaze autori u studiji gde je ispitivana tolerancija glukoze kod SGA novorođenčadi u prvom mesecu života i ustanovljeno je da sat vremena posle standardnog obroka mleka ova deca imaju više nivoe insulina u odnosu na svoje AGA vršnjake (Gray 2002). Kod njih je postojala negativna korelacija između HOMA IR i TM. Rezultati ove studije su pokazali da postoji povezanost između tolerancije glukoze i odlika fetalnog rasta.

Pretpostavljamo da je izostanak statističke značajnosti u razlici u nivou insulina između IUZR i AGA blizanaca posledica veoma velike varijabilnosti u koncentraciji insulina kako na rođenju tako i u trećem danu života. Uzorci krvi u trećem danu su uzimani „na gladno“, odnosno minimum tri sata posle prethodnog hranjenja, što je primenljivo i u drugim studijama. Pretpostavljamo da bi duži period gladovanja verovatno dao realniju sliku odnosa hormona i metabolita. Osim toga odlučili smo se za uzimanje krvi u trećem danu (48-72 h po rođenju) zbog prakse u našem porodilištu da se deca otpuštaju kući u tom periodu. Prema podacima iz eksperimentalnih studija (Kalhan 2006) za uspostavljanje homeostaze glukoze u novorođenačkom periodu potrebno je duže vreme od tri dana, pa je verovatno i to jedan od razloga izrazito velike varijabilnosti u koncentracijama insulina a i glukoze.

Analizirajući nivoe insulina prema polu u krvi iz pupčanika nismo našli statistički značajnu razliku unutar ispitivanih grupa (IUZR, AGA diskordantni, veći i manji konkordantni blizanci) mada je kod IUZR muških blizanaca razlika bila na granici značajnosti ($p=0,053$), dok je u trećem danu koncentracija insulina bila značajno viša kod IUZR muških u odnosu na ženske IUZR blizance ($p=0,02$) (tabele 53 i 54). Prema malobrojnim literaturnim podacima polni dimorfizam u nivou insulina nije zabeležen na rođenju (Bellone 2004, Basu 2009) kao ni u uzrastu od dve godine (Iniguez 2004). Međutim u nedavno objavljenoj studiji na velikom broju novorođenčadi sa adekvatnim fetalnim rastom nivou insulina su bili značajno viši kod devojčica (Walsh 2015). U jednom ranijem istraživanju (Ibanez 2008) SGA devojčice su imale značajno višu vrednost insulina na rođenju što je potpuno suprotno našim rezultatima. Očigledno je da su i na ovom polju potrebna dalja istraživanja.

Kako su nivoi insulina samo kod IUZR muških blizanaca bili značajno viši u trećem danu života u odnosu na ženske IUZR blizance (dok kod AGA i većih i manjih konkordantnih blizanaca nisu zabeležene polne razlike) to ukazuje da se relativna insulinska rezistencija u celoj IUZR grupi (značajno viši nivoi insulina i niža insulinska senzitivnost IUZR blizanaca u odnosu na manje konkordantne blizance) u stvari može pripisati muškom polu.

U krvi iz pupčanika nije bilo statistički značajne povezanosti između leptina i markera insulinske senzitivnosti/rezistencije (G/I, HOMA IR, TG/HDL C) (tabela 63). Međutim u trećem danu naši rezultati su pokazali da je kod većih konkordantnih blizanaca leptin inverzno korelirao sa indeksom insulinske senzitivnosti (G/I) i granično sa markerom insulinske rezistencije (TG/HDL C) dok je registrovana pozitivna korelacija sa HOMA IR i nivoom insulina (tabela 64). Ove korelacije su bile odsutne kod IUZR blizanaca. Slične rezultate je objavila i nekolicina drugih autora (Zheng 2014, Luo 2013, Catalano 2009) mada su oni ispitivali terminsku novorođenčad odgovarajućeg rasta, iz jednoplodnih trudnoća, na rođenju. Naši rezultati sugerišu da bi leptin mogao igrati značajnu ulogu u regulaciji metabolizma u fetalnom i ranom neonatalnom uzrastu. Nije jasno da li je nivo leptina uzrok ili posledica veće insulinske rezistencije (Luo 2013). Za razliku od ovih rezultata u drugoj studiji nije dokazana povezanost insulina i HOMA IR sa leptinom ili adiponektinom kod terminske i preterminske novorođenčadi (Martos Moreno 2009). Naše gore pomenute rezultate treba interpretirati sa rezervom zbog toga što je model diskordantnih blizanaca pogodniji za dokazivanje razlike u parametrima kod fetalnog zastoja u rastu nego za ispitivanje fizioloških relacija između hormona kod novorođenčadi sa adekvatnim rastom. Teško je odgovoriti zašto su neke korelacije registrovane samo kod većih konkordantnih blizanaca, dok su kod manjih odsutne. Moguće je da bi bio potreban veći uzorak kako bi se dokazala kauzalnost. Pozitivnu korelaciju između leptina i insulina kod terminske novorođenčadi su pokazali neki autori (Sivan 2003, Bozzola 2010, Zheng 2014, Bellone 2004, Christou 2001) mada ne svi (Martos Moreno 2009, Yang 2000, Lu 2000).

Suprotno našim očekivanjima nije dokazana povezanost adiponektina sa pokazateljima insulinske senzitivnosti, kao ni sa nivoom glikemije na rođenju i u trećem danu, ni kod diskordantnih ni kod konkordantnih blizanaca. Velike fluktuacije u nivou glukoze i insulina u prvim danima života, visoka koncentracija adiponektina kod novorođenčadi u poređenju sa odraslima udružena sa većom insulinskom senzitivnošću kod novorođenčadi, može delimično objasniti ovakve rezultate (Basu 2009, Luo 2013, Martos Moreno 2009). U stvari pretpostavlja se da zahvaljujući većoj insulinskoj senzitivnosti perifernih tkiva kod fetusa i novorođenčeta može da se ostvari brzi rast u ovom razdoblju (Basu 2009). U prethodnom tekstu smo razmatrali

povezanost insulinske senzitivnosti/rezistencije sa odlikama fetalnog rasta i mada smo poredili vrednosti HOMA IR indeksa između ispitivanih grupa ne može se govoriti o stvarnoj insulinskoj rezistenciji u ovom uzrastu. I najviše srednje vrednosti indeksa insulinske rezistencije su bile ispod dogovorenih graničnih vrednosti. Poređenja radi najviša srednja vrednost HOMA IR kod IUZR diskordantnih blizanaca u trećem danu je bila 2,1 dok je prema nekim autorima granična vrednost HOMA IR 2,6 (Simental Mendia 2012) a prema drugima se govori o insulinskoj rezistenciji kod HOMA IR iznad 3 (Bozzola 2010).

Mada u našoj studiji adiponektin nije bio povezan sa insulinskom senzitivnošću kod ispitivanih blizanaca, postojala je inverzna korelacija između adiponektina i insulina u grupi manjih konkordantnih blizanaca na rođenju i u trećem danu, za razliku od IUZR blizanaca gde je ova povezanost bila pozitivna (tabele 65 i 66). Prema podacima iz literature inverzna korelacija između adiponektina i insulina je zabeležena u nekoliko radova (Pinar 2008, Kotani 2004) ali ima i primera pozitivne korelacije (Zheng 2014) kao i nepostojanja korelacije kod terminske (Sivan 2003, Pardo 2004, Basu 2009, Martos Moreno 2009, Lindsay 2004) i pretermiske novorođenčadi (Siahanidou 2007). Inverzna korelacija između insulina i adiponektina bi mogla biti objašnjena kao i kod odraslih: adipozno tkivo ili neki drugi faktori utiču na smanjenu sekreciju adiponektina a potencijalni kandidati koji bi direktno ili indirektno uticali na nivo adiponektina su insulin, TNF alfa, plazminogen activator inhibitor (PAI)-1, IL6, glukokortikoidi i androgeni (Lindsay 2003, Kotani 2004, Kaur 2014). Prema jednoj in vitro studiji insulin smanjuje ekspresiju gena za adiponektin u izolovanim adipocitima (Fasshauer 2002). Takođe ima spekulacija da bi insulin mogao i indirektno da utiče na pad nivoa adiponektina tako što bi stimulisao sekreciju njegovih inhibitora (TNF alfa ili IL6). Nejasno je zbog čega kod IUZR blizanaca postoji pozitivna povezanost između insulina i adiponektina za razliku od inverzne povezanosti koja je registrovana kod manjih konkordantnih blizanaca. Naša pretpostavka je da nedovoljna kritična masa masnog tkiva ne može da redukuje količinu oslobođenog adiponektina uprkos tome što insulin može direktno, ili indirektno, stimulisati oslobađanje inhibitora adiponektina (TNF alfa ili IL6).

6. ZAKLJUČCI

1. Niži nivo leptina je povezan sa fetalnim zastojem u rastu kod novorođenčadi koja su rođena blizu termina.
2. Koncentracije leptina kao i leptin po jedinici telesne mase su bili signifikantno viši kod diskordantnih u odnosu na konkordantne blizance u ranom neonatalnom uzrastu i mogu predstavljati ili adaptivni mehanizam kod diskordantnih blizanaca ili ukazuju na postojanje relativne rezistencije na leptin kod IUZR blizanaca.
3. Nivo leptina značajno opada u prvim danima života što je posledica uklanjanja placente kao jednog od izvora fetalnog leptina.
4. U našoj studiji nije bilo značajne polne razlike u nivou leptina ni u jednoj grupi blizanaca, mada su kod devojčica nivoi leptina bili nešto viši.
5. Koncentracija leptina je povezana sa somatskim parametrima kod novorođenčadi sa IUZR ali i sa indirektnim pokazateljima količine masnog tkiva (BMI) kod novorođenčadi sa odgovarajućim rastom.
6. Povezanost nivoa leptina sa gestacionom zrelošću samo u konkordantnoj grupi blizanaca odražava činjenicu da je značajna akumulacija masnog tkiva u trećem trimestru važna za uspostavljanje odnosa između leptina i depoa masti.
7. Nije bilo značajne razlike u nivou adiponektina na rođenju i u ranom neonatalnom uzrastu između IUZR i AGA blizanaca.
8. Adiponektin po jedinici TM je viši kod IUZR blizanaca u odnosu na AGA blizance a takođe i u odnosu na manje blizance iz konkordantne grupe što je verovatno posledica manjeg inhibitornog uticaja iz redukovano masnog tkiva kod novorođenčadi sa fetalnim zastojem u rastu.
9. Nije bilo značajne razlike u nivou adiponektina na rođenju i u trećem danu života što pokazuje da placenta nije značajan izvor fetalnog adiponektina. Jedino je kod IUZR blizanaca došlo do značajnog porasta u nivou adiponektina u trećem danu što smo pripisali uticaju polnih razlika.
10. Nije bilo polnih razlika u koncentraciji adiponektina na rođenju ni u jednoj ispitivanoj grupi ali je u trećem danu adiponektin bio značajno viši kod dečaka sa IUZR.

11. Nivo adiponektina nije povezan sa somatskim parametrima i indirektnim pokazateljima količine masnog tkiva kod diskordantnih i konkordantnih blizanaca u ranom neonatalnom uzrastu.
12. Ne postoji povezanost između delta leptina i delta TM niti između delta adiponektina i delta TM ni u diskordantnoj ni u konkordantnoj grupi blizanaca što znači da na varijabilnost u nivou leptina i adiponektina, osim varijabilnosti u TM, utiču i drugi faktori i vice versa.
13. Na rođenju se nivoi insulina, indeksa insulinske senzitivnosti i HOMA IR kod blizanaca sa zastojem u rastu nisu značajno razlikovali u odnosu na ostale blizance sa adekvatnim rastom. Jedino je vrednost indeksa TG/HDLC bila značajno viša kod IUZR blizanaca kako u odnosu na AGA blizance tako i u odnosu na manje konkordantne blizance.
14. U trećem danu su koncentracije insulina i HOMA IR kod IUZR blizanaca nesignifikantno a TG/HDLC signifikantno više u odnosu na AGA blizance, dok su kod blizanaca sa zastojem u rastu rođenih posle 35. gestacione nedelje nivoi insulina signifikantno viši a indeks insulinske senzitivnosti signifikantno niži u odnosu na manje konkordantne blizance što je indikativno za razvoj relativne insulinske rezistencije kod novorođenčadi sa zastojem u rastu u ranom neonatalnom uzrastu.
15. Više vrednosti insulina u trećem danu života zabeležene su kod muških u odnosu na ženske IUZR blizance, dok u drugim grupama blizanaca nije bilo polnih razlika.
16. Relativna insulinska rezistencija kod IUZR blizanaca nije povezana sa nivoom adipokina u prvim danima života mada postoji korelacija između adiponektina i insulina.
17. Povezanost između nivoa leptina, insulina i HOMA IR kod konkordantnih blizanaca upućuje na zaključak da bi leptin mogao biti važan metabolički marker fetalnog i ranog neonatalnog rasta i razvoja.
18. Viši nivoi triglicerida i niže vrednosti HDL C kod IUZR blizanaca u trećem danu života mogu se dovesti u vezu sa povećanim rizikom od dislipidemije i koronarne bolesti u odrasloj dobi kod ove dece.
19. Ovaj nepovoljni lipidni status kod IUZR blizanaca nije povezan sa adipokinima u ranom neonatalnom uzrastu.

20. Povezanost leptina, adiponektina i insulina sa lipidnim statusom kod konkordantnih blizanaca je odraz značajne uloge koju imaju adipokini u metaboličkim procesima kod fetusa i novorođenčadi i ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima u ovoj oblasti.

Naši rezultati koji su pokazali da je kod novorođenčadi sa fetalnim zastojem u rastu nivo leptina niži i da je povezan sa somatskim parametrima, kao i to da je kod ove dece poremećen nivo lipida u ranom neonatalnom uzrastu, jesu dokazi koji govore u prilog teoriji o fetalnom programiranju. Korelacija između leptina, insulina i HOMA IR kod konkordantnih blizanaca upućuje na zaključak da bi leptin mogao biti važan metabolički marker fetalnog i ranog neonatalnog rasta i razvoja. Mada u našoj studiji nije dokazana povezanost adiponektina sa somatskim i metaboličkim parametrima kod IUZR blizanaca to ne isključuje njegovu ulogu u fetalnom rastu i razvoju što potvrđuju rezultati vezani za konkordantne blizance. Povezanost između leptina, adiponektina i insulina sa lipidnim statusom kod konkordantnih blizanaca ukazuje na potrebu za daljim istraživanjem u ovoj oblasti.

Dalje rasvetljavanje mehanizama fetalnog programiranja i komplikovanih asocijacija između masnog tkiva, adipokina, hormona i imunog sistema kod fetalnog zastoja u rastu će pomoći u formiranju terapijske strategije čiji je cilj smanjenje incidence gojaznosti i dijabetesa tip 2.

7. LITERATURA

1. Ahlsson F1, Diderholm B, Ewald U, Jonsson B, Forslund A, Stridsberg M, Gustafsson J. Adipokines and their relation to maternal energy substrate production, insulin resistance and fetal size. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 May;168(1):26-9.
2. Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S. The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology.* 2007;91(2):101-6.
3. Alberry M, Soothill P Management of fetal growth restriction *Arch Dis Child* 2007; 92: 62-67.
4. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:7-13.
5. Attig L1, Brisard D, Larcher T, Mickiewicz M, Guilloteau P, Boukthir S, Niamba CN, Gertler A, Djiane J, Monniaux D, Abdennebi-Najar L. Postnatal leptin promotes organ maturation and development in IUGR piglets. *PLoS One.* 2013 May 31;8(5):e64616
6. Aydin HI, Eser A, Kaygusuz I, Yildirim S, Celik T, Gunduz S, Kalman S. Adipokine, adropin and endothelin-1 levels in intrauterine growth restricted neonates and their mothers. *J Perinat Med.* 2015 Aug 7. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2014-0353/jpm-2014-0353.xml. doi: 10.1515/jpm-2014-0353. [Epub ahead of print]
7. Aye IL, Gao X, Weintraub ST, Jansson T, Powell TL. Adiponectin inhibits insulin function in primary trophoblasts by PPAR α -mediated ceramide synthesis. *Mol Endocrinol.* 2014 Apr;28(4):512-24.
8. Aye IL1, Rosario FJ2, Powell TL3, Jansson T4. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Oct 13;112(41):12858-63.
9. Aye ILMH, Powell TL, Jansson T. Adiponectin – The Missing Link between Maternal Adiposity, Placental Transport and Fetal Growth? *Placenta.* 2013;34 :40-45.
10. Ayina CN1, Noubiap JJ2,3, Etoundi Ngoa LS4, Boudou P5, Gautier JF6,7, Mengnjo MK8, Mbanya JC8,9,10, Sobngwi E8,9,10. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. *Lipids Health Dis.* 2016 May 17;15:96.
11. Bagley HN, Yan Wang Y, Michael S. Campbell MS, Yu X, Lane R, Joss-Moore LA. Maternal Docosahexaenoic Acid Increases Adiponectin and Normalizes IUGR-Induced Changes in Rat Adipose Deposition. *J Obes.* 2013; 2013: 312153.
12. Bajoria R, Sooranna SR, Chatterjee R. Leptin and bone turnover in monochorionic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Osteoporos Int.* 2007 Feb;18(2):193-200.
13. Bajoria R, Sooranna SR, Ward S, Hancock M. Placenta as a link between amino acids, insulin-IGF axis, and low birth weight: evidence from twin studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):308-15.

14. Bajoria R1, Sooranna SR, Chatterjee R. Type 1 collagen marker of bone turnover, insulin-like growth factor, and leptin in dichorionic twins with discordant birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4696-701.
15. Bansal N1, Charlton-Menys V, Pemberton P, McElduff P, Oldroyd J, Vyas A, Koudsi A, Clayton PE, Cruickshank JK, Durrington PN. Adiponectin in umbilical cord blood is inversely related to low-density lipoprotein cholesterol but not ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2244-9.
16. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism.* 2015 Jun;64(6):756-64.
17. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure, in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298 : 564-567
18. Basu S1, Laffineuse L, Presley L, Minium J, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S In utero gender dimorphism of adiponectin reflects insulin sensitivity and adiposity of the fetus. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Jun;17(6):1144-9.
19. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Pena V, Alegria A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):804-9.
20. Bellone S, Rapa A, Petri A, Zavallone A, Strigini L, Chiorboli E, Ciardi L, Aguzzi A, Bona G. Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jan;27(1):18-23.
21. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskiene R, Sibony O, Chevenne D, Claris O, Lévy-Marchal C. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PLoS One.* 2009;4(4):e5343.
22. Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, Claris O, Lévy-Marchal C. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):4027-32.
23. Biesiada LA, Głowacka E, Krekora M, Sobantka S, Krokocka A, Krasomski G. The impact of excessive maternal weight on the nutritional status of the fetus – the role of leptin. *Archives of Medical Science : AMS.* 2016;12(2):394-401.
24. Boeke CE1, Mantzoros CS, Hughes MD, L Rifas-Shiman S, Villamor E, Zera CA, Gillman MW. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jul;21(7):1430-7.
25. Boney CM1, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):e290-6.
26. Bonora E1, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000 Jan;23(1):57-63.

27. Bouret SG Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res.* 2010 Sep 2;1350:2-9.
28. Bozzola E1, Meazza C, Arvigo M, Travaglino P, Pagani S, Stronati M, Gasparoni A, Bianco C, Bozzola M. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. *Ital J Pediatr.* 2010 Mar 18;36:26.
29. Briana DD1, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar;160(3):337-47.
30. Brynhildsen J1, Sydsjö G, Blomberg M, Claesson IM, Theodorsson E, Nyström F, Sydsjö A, Josefsson A. Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers. *Acta Paediatr.* 2013 Jun;102(6):620-4.
31. Büke B1, Topçu HO2, Engin-Üstün Y2, Danişman N2. Comparison of serum maternal adiponectin concentrations in women with isolated intrauterine growth retardation and intrauterine growth retardation concomitant with pre-eclampsia. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014 Aug 8;15(3):173-6.
32. Calkins K1, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011 Jul;41(6):158-76.
33. Canpolat FE, Cekmez F, Sarici SÜ, Korkmaz A, Yurdakok M. Insulin-like growth factor-1 levels in twins and its correlation with discordance. *Twin Res Hum Genet.* 2011 Feb;14(1):94-7.
34. Carlsen EM1, Renault KM2, Jensen RB3, Nørgaard K4, Jensen JE4, Nilas L5, Cortes D6, Michaelsen KF7, Pryds O6. The Association between Newborn Regional Body Composition and Cord Blood Concentrations of C-Peptide and Insulin-Like Growth Factor I. *PLoS One.* 2015 Jul 7;10(7):e0121350.
35. Castellano Filho DS, do Amaral Correa JO, Dos Santos Ramos P, de Oliveira Montessi M, Aarestrup BJ, Aarestrup FM. Body weight gain and serum leptin levels of non-overweight and overweight/obese pregnant women. *Med Sci Monit.* 2013 Nov 22;19:1043-9.
36. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2006 Jul;49(7):1677-85.
37. Catalano PM1, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1076-80.
38. Challa AS, Evagelidou EN, MD, Cholevas VI, Kiortsis DN, Giapros VI, Drougia AA, Andronikou SK. Growth Factors and Adipocytokines in Prepubertal Children Born Small for Gestational Age Relation to insulin resistance *Diabetes Care.* 2009 April; 32(4): 714–719.
39. Challa AS1, Evagelidou EN, Giapros VI, Cholevas VI, Andronikou SK. Growth factors, adiponectin, leptin and body mass index in pre-pubertal children born large for gestational age. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jun;34(6):411-6.
40. Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, Petersen JH, Skakkebaek NE, Main KM. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):820-6.

41. Chen H1, Zhang JP, Huang H, Wang ZH, Cheng R, Cai WB. Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation. *PLoS One*. 2013 Jul 22;8(7):e69297.
42. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, Spinelli A, Pacifico L. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem*. 2008 Mar;54(3):550-8.
43. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, Mantzoros CS Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001, 86(2):935-938.
44. Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. : *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2699-705.
45. Cnop M1, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):459-69.
46. Corbetta S1, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):2397-402.
47. Crume TL1, Scherzinger A, Stamm E, McDuffie R, Bischoff KJ, Hamman RF, Dabelea D. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: the EPOCH study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Feb;22(2):608-15.
48. Crume TL1, Shapiro AL, Brinton JT, Glueck DH, Martinez M, Kohn M, Harrod C, Friedman JE, Dabelea D. Maternal fuels and metabolic measures during pregnancy and neonatal body composition: the healthy start study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1672-80.
49. Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, Hofman PL. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res*. 2004 Jun;14 Suppl A:S130-5.
50. Dadson K., Liu Y, Sweeney G. Adiponectin Action: A Combination of Endocrine and Autocrine/Paracrine Effects *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011; 2: 62.
51. Dalamaga M1, Srinivas SK, Elovitz MA, Chamberland J, Mantzoros CS. Serum adiponectin and leptin in relation to risk for preeclampsia: results from a large case-control study. *Metabolism*. 2011 Nov;60(11):1539-44.
52. Davidson S, Hod M, Merlob P, Shtai B. Leptin, insulin, insulin-like growth factors and their binding proteins in cord serum: insight into fetal growth and discordancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):586-92.
53. de França GVA, Rolfe dL, Horta BL, Gigante DP, Yudkin JS, Ong KK, Victora CG. Associations of birth weight, linear growth and relative weight gain throughout life with abdominal fat depots in adulthood: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Jan; 40(1): 14–21.

54. de Souza AP1, Pedroso AP1, Watanabe RL1, Dornellas AP1, Boldarine VT1, Laure HJ2, do Nascimento CM1, Oyama LM1, Rosa JC2, Ribeiro EB1. Gender-specific effects of intrauterine growth restriction on the adipose tissue of adult rats: a proteomic approach. *Proteome Sci.* 2015 Dec 2;13:32.
55. de Zegher F1, Sebastiani G, Diaz M, Sánchez-Infantes D, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. Body composition and circulating high-molecular-weight adiponectin and IGF-I in infants born small for gestational age: breast- versus formula-feeding. *Diabetes.* 2012 Aug;61(8):1969-73.
56. Desai M, Babu J, Michael G, Ross MG. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007 ; 293(6): 2306-2314. (b)
57. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/lactation alters metabolic syndrome phenotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jun;196(6):555.e1-7. (a)
58. Desai M, Li T, Ross MG. Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: neurotrophic effects of leptin and insulin. *Brain Res.* 2011 Mar 10;1378:29-42.
59. Desai M1, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):27-33.
60. Desai M1, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Jan;288(1):91-6.
61. Desai M1, Gayle D, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci.* 2007 May;14(4):329-37. (c)
62. Desai M1, Guang Han, Ferelli M, Kallichanda N, Lane RH. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci.* 2008 Oct;15(8):785-96.
63. Desai M1, Jellyman JK1, Han G1, Lane RH2, Ross MG1. Programmed regulation of rat offspring adipogenic transcription factor (PPAR γ) by maternal nutrition. *J Dev Orig Health Dis.* 2015 Dec;6(6):530-8.
64. Donnelly JM1, Walsh JM, Byrne J, Molloy EJ, McAuliffe FM. Impact of maternal diet on neonatal anthropometry: a randomized controlled trial. *Pediatr Obes.* 2015 Feb;10(1):52-6.
65. Dos Santos E, Duval F, Vialard F, Dieudonné MN. The roles of leptin and adiponectin at the fetal-maternal interface in humans. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Oct 1;24(1):47-63.
66. Duffield JA1, Vuocolo T, Tellam R, McFarlane JR, Kauter KG, Muhlhausler BS, McMillen IC. Intrauterine growth restriction and the sex specific programming of leptin and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) mRNA expression in visceral fat in the lamb. *Pediatr Res.* 2009 Jul;66(1):59-65.
67. Dulloo AG, Jacquet J, Seydoux J, Montani JP. The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2006 Dec;30 Suppl 4:S23-35.

68. El-Mazary AA1, Nasif KA2, Abdel-Hakeem GL1, Sherif T3, Farouk E3, El-Gezawy EM3. Adiponectin, leptin and insulin levels at birth and in early postnatal life in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2015 Dec 1;14:87.
69. Eriksson B1, Löf M, Olausson H, Forsum E. Body fat, insulin resistance, energy expenditure and serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin before, during and after pregnancy in healthy Swedish women. *Br J Nutr*. 2010 Jan;103(1):50-7.
70. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Rashidi A, Mokhtari M, Nakhjavani M. Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Oct;7(5):447-52.
71. Evagelidou EN1, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):271-7.
72. Fasshauer M1, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jan 25;290(3):1084-9.
73. Fisher R.E., Steele M., Karrow N.A. Fetal Programming of the Neuroendocrine-Immune System and Metabolic Disease. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 792934.
74. Fonseca MJ1, Santos AC. Umbilical cord blood adipokines and newborn weight change. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):1037-40.
75. Gaccioli F1, Lager S1, Powell TL1, Jansson T1. Placental transport in response to altered maternal nutrition. *J Dev Orig Health Dis*. 2013 Apr;4(2):101-15.
76. Gali Ramamoorthy T1, Begum G2, Harno E1, White A3. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control. *Front Neurosci*. 2015 Apr 21;9:126.
77. Garratt ES1, Vickers MH, Gluckman PD, Hanson MA, Burdge GC, Lillycrop KA. Tissue-specific 5' heterogeneity of PPAR α transcripts and their differential regulation by leptin. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e67483.
78. Gibson LC1, Shin BC, Dai Y, Freije W, Kositamongkol S, Cho J, Devaskar SU Early leptin intervention reverses perturbed energy balance regulating hypothalamic neuropeptides in the pre- and postnatal calorie-restricted female rat offspring. *J Neurosci Res*. 2015 Jun;93(6):902-12.
79. Gluckman PD1, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*. 2005 Jul;1(3):130-41.
80. Godfrey K, Barker D. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 1344-52
81. Gohlke BC, Huber A, Bartmann P, Fimmers R, Hecher K, Bouret SG, Roth CL. Cord blood leptin and IGF-I in relation to birth weight differences and head circumference in monozygotic twins. *3J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Jan;19(1):3-9.

82. Gohlke BC, Schreiner F, Fimmers R, Bartmann P, Woelfle J. Insulin-like growth factor-I in cord blood is predictive of catch-up growth in monozygotic twins with discordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5375-81.
83. Gohlke BC1, Bartmann P, Fimmers R, Huber A, Hecher K, Roth CL. Fetal adiponectin and resistin in correlation with birth weight difference in monozygotic twins with discordant growth. *Horm Res.* 2008;69(1):37-44.
84. Gray IP1, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4252-6.
85. Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Algur N, Schimmel MS, Diamant YZ, Samueloff A. Maternal and umbilical cord serum leptin concentrations in small-for-gestational-age and in appropriate-for-gestational-age neonates: a maternal, fetal, or placental contribution? *Biol Neonate.* 2003;84(1):67-72.
86. Harrington TA1, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res.* 2004 Mar;55(3):437-41.
87. Hassink SG1, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, Opentanova I, Dostal K, Spear ML, Leef K, Ash M, Spitzer AR, Funanage VL. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics.* 1997 Jul;100(1):E1.
88. Hediger ML1, Overpeck MD, Kuczumski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics.* 1998 Nov;102(5):E60.
89. Hellgren G1, Engström E, Smith LE, Löfqvist C, Hellström A. Effect of Preterm Birth on Postnatal Apolipoprotein and Adipocytokine Profiles. *Neonatology.* 2015;108(1):16-22.
90. Hou RL1, Jin WY1, Chen XY1, Jin Y1, Wang XM2, Shao J1, Zhao ZY1. Cord blood C-peptide, insulin, HbA1c, and lipids levels in small- and large-for-gestational-age newborns. *Med Sci Monit.* 2014 Oct 30;20:2097-105.
91. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA.* 2004 Dec 8;292(22):2755-64.
92. Ibáñez L1, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2774-8.
93. Iniguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5500-3.
94. Iñiguez G1, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4645-9.

95. Inoue M1, Itabashi K, Nakano Y, Nakano Y, Tobe T. High-molecular-weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth. *Horm Res.* 2008;70(5):268-72.
96. Izad V., Farabad E., Azadbakht L. Epidemiologic Evidence on Serum Adiponectin Level and Lipid Profile. *Int J Prev Med.* 2013 Feb; 4(2): 133–140.
97. Jadhao AN, Barapatre AR, Lokhande MC, Ramteke T. Atherogenic lipid profile of intrauterine growth retarded newborns. *Int J Adv Med.* 2016; 3(3): 748-754.
98. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1949-53.
99. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.
100. Jones JN, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Altered cord serum lipid levels associated with small for gestational age infants. : *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):527-31.
101. Josefson JL1, Zeiss DM, Rademaker AW, Metzger BE. Maternal leptin predicts adiposity of the neonate. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):13-9.
102. Kadowaki K, Waguri M, Nakanishi I, Miyashita Y, Nakayama M, Suehara N, Funahashi T, Shimomura I, Fujita T. Adiponectin concentration in umbilical cord serum is positively associated with the weight ratio of fetus to placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):5090-4.
103. Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):4031-6.
104. Kalhan S, Parimi P. Disorders of carbohydrate metabolism in: Martin RJ, Fanaroff AA. Walsh MC. ed. *Fanaroff and Martin s Neonatal- Perinatal Medicine 8th ed*, Philadelphia, Mosby Elsevier; 2006: 1467-1491.
105. Kamoda T1, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res.* 2004 Nov;56(5):690-3. Epub 2004 Sep 15.
106. Kang YE1, Kim JM1, Joung KH1, Lee JH1, You BR1, Choi MJ1, Ryu MJ1, Ko YB2, Lee MA2, Lee J3, Ku BJ1,4, Shong M1,4, Lee KH2, Kim HJ1. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154003.
107. Karakosta P1, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011 Mar;25(2):150-63.
108. Kaur J1. A comprehensive review on metabolic syndrome. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
109. Kelishadi R, Badiie Z, Adeli K. Cord blood lipid profile and associated factors: baseline data of a birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007 Nov;21(6):518-24.

110. Kim SG¹, Lee B, Kim DH, Kim J, Lee S, Lee SK, Lee JW. Control of energy balance by hypothalamic gene circuitry involving two nuclear receptors, neuron-derived orphan receptor 1 and glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol*. 2013 Oct;33(19):3826-34.
111. Koklu E¹, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, Yikilmaz A. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res*. 2006;65(6):269-75.
112. Kotani Y¹, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Oct;61(4):418-23.
113. Kyriakakou M¹, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A, Hassiakos D, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Mastorakos G. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar;158(3):343-8.
114. Lecoutre S, Breton C. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. *Front Physiol*. 2015 May 13;6:158.
115. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega A, Czernichow P, || for the International SGA Advisory Board International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001. *PEDIATR* 2003 Jun ; 111 (6):. 1253-1261
116. Lee SM¹, Park JS¹, Norwitz ER², Panyavatthanasinh S³, Kim SM^{1,4}, Lee J¹, Park CW¹, Kim BJ, Jun JK. Levels of Adipokines in Amniotic Fluid and Cord Blood Collected from Dichorionic-Diamniotic Twins Discordant for Fetal Growth. *PLoS One*. 2016 May 2;11(5):e0154537.
117. Lindsay RS¹, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD, Walker JD. The relation of insulin, leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of women with type 1 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):353-9.
118. Lindsay RS¹, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD; Scottish Multicentre Study of Diabetes Pregnancy. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2244-9.
119. Logan CA¹, Thiel L¹, Bornemann R¹, Koenig W², Reister F³, Brenner H⁴, Rothenbacher D¹, Genuneit J^{1,5}. Delivery Mode, Duration of Labor, and Cord Blood Adiponectin, Leptin, and C-Reactive Protein: Results of the Population-Based Ulm Birth Cohort Studies. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0149918.
120. Lu Y, Hao X, Weng X.[Study on the relationships between leptin levels and weights of mothers and infants and the relationships of cord serum leptin to C-peptide, insulin and insulin like growth factor-II. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000 Oct;35(10):603-5.
121. Lucas A. Programming not metabolic imprinting. *Am J Clin Nutr*. 2000 Feb;71(2):602.
122. Luo ZC¹, Nuyt AM, Delvin E, Fraser WD, Julien P, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, Deal C, Grenier E, Garofalo C, Levy E. Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jan;21(1):210-6.

123. Magee TR1, Han G, Cherian B, Khorram O, Ross MG, Desai M. Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):271.e1-5.
124. Maiorana A., Del Bianco C, Cianfarani S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA) *Rev Diabet Stud*. 2007 Fall; 4(3): 134–146.
125. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Puchner KP, Baka S, Marmarinos A, Hassiakos D. Insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin in normal and growth-restricted mother/infant pairs. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:42646.
126. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):682-9.
127. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 20;130(8):671-80.
128. Marchini G.,1 Fried G., Östlund E., Hagenäs L. Plasma Leptin in Infants: Relations to Birth Weight and Weight Loss *PEDIATRICS* Vol. 101 No. 3 March 1998, pp. 429-432.
129. Marino-Ortega L.,1 Molina-Bello A.,2 C Polanco-García JC,2 Muñoz-Valle JF,3 Salgado-Bernabé AB.,1 I. Guzmán-Guzmán IP,1 Parra-Rojas1 Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(7): 11260–7
130. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guizar-Mendoza JM, Hernández-Mendez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small for gestational age neonates. *Arch Med Res*. 2006;37:490–494.
131. Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, Quero J, Argente J. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol*. 2009 Sep;161(3):381-9.
132. Masuyama H1, Segawa T, Sumida Y, Masumoto A, Inoue S, Akahori Y, Hiramatsu Y. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010 Feb;117(3):314-20.
133. Mathew S V., Ayyar V. Developmental origins of adult diseases. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jul-Aug; 16(4): 532–541.
134. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Kuroda Y, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relation-ship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1642-4.
135. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

136. Maveli TM, Sindgikar SP, Shenoy RD, Kathyayani P, Shetty S. Influences of birth weight, gender, and pregnancy induced hypertension on cord blood leptin in growth restricted and normal neonates. *J Clin Neonatol* 2015;4:256-9.
137. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Yinon Y, Wisner A, Schiff E, Sivan E. Adiponectin and leptin concentrations in dichorionic twins with discordant and concordant growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):892-8.
138. Mazaki-Tovi S1, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Kuint J, Yinon Y, Schiff E, Sivan E. Cord blood adiponectin and infant growth at one year. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(7-8):411-8.
139. Mazaki-Tovi S1, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Mittal P, Gotsch F, Chaiworapongsa T, Than NG, Kim SK, Pacora P, Yeo L, Dong Z, Hassan SS. Adiponectin in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, and preterm labor: a novel association with intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Feb;23(2):120-30.
140. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 Mar-Apr;22(2):131-8.
141. Mellati AA1, Mazloomzadeh S, Anjomshoaa A, Alipour M, Karimi F, Mazloomi S, Naghi Kazemi SA. Multiple correlations between cord blood leptin concentration and indices of neonatal growth. *Arch Med Res.* 2010 Jan;41(1):26-32.
142. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iniguez G, Dunger DB. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005 Dec;48(12):2609-14.
143. Miras M1, Ochetti M, Martín S, Silvano L, Sobrero G, Castro L, Onassis M, Tolosa de Talamoni N, Pérez A, Picotto G, Díaz de Barboza G, Muñoz L. Serum levels of adiponectin and leptin in children born small for gestational age: relation to insulin sensitivity parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 May;23(5):463-71.
144. Molina M1, Casanueva V, Cid X, Ferrada MC, Pérez R, Dios G, Reyes M, Venegas H, Cid L. Lipid profile in newborns with intrauterine growth retardation. *Rev Med Chil.* 2000 Jul;128(7):741-8.
145. Moon HS1, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev.* 2013 Jun;34(3):377-412.
146. Mouzaki A, Panagoulas I, Raptis G, Farri-Kostopoulou E. Cord blood leptin levels of healthy neonates are associated with IFN- γ production by cord blood T-cells. *PLoS One.* 2012;7(7):e40830.
147. Nakano Y1, Itabashi K, Maruyama T. Association between serum adipocytokine and cholesterol levels in cord blood. *Pediatr Int.* 2009 Dec;51(6):790-4.
148. Nakano Y1, Itabashi K, Nagahara K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K, Tanaka D. Cord serum adiponectin is positively related to postnatal body mass index gain. *Pediatr Int.* 2012 Feb;54(1):76-80.
149. Nakano Y1, Itabashi K2, Sakurai M2, Aizawa M2, Dobashi K2, Mizuno K2. Accumulation of subcutaneous fat, but not visceral fat, is a predictor of adiponectin

- levels in preterm infants at term-equivalent age. *Early Hum Dev.* 2014 May;90(5):213-7.
150. Nayak CD, Agarwal V, Nayak DM. Correlation of Cord Blood Lipid Heterogeneity in Neonates with Their Anthropometry at Birth. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2013;28(2):152-157.
151. Nelson SM, Freeman DJ, Sattar N, Johnstone FD, Lindsay RS. IGF-1 and leptin associate with fetal HDL cholesterol at birth: examination in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2007 Nov;56(11):2705-9.
152. Nieto-Diaz A, Villar J, Matorras-Weinig R, Valenzuela-Ruiz P. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometric and endocrine parameters. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Feb;75(2):127-31.
153. Nolan JJ1, Færch K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012 Nov;55(11):2863-7.
154. Noureldeen AF1, Qusti SY2, Al-Seeni MN2, Bagais MH2. Maternal leptin, adiponectin, resistin, visfatin and tumor necrosis factor-alpha in normal and gestational diabetes. *Indian J Clin Biochem.* 2014 Oct;29(4):462-70.
155. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar;186(3):427-32.
156. Okereke NC1, Uvena-Celebrezze J, Hutson-Presley L, Amini SB, Catalano PM. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Sep;187(3):798-803.
157. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology* 2004 ;151:U131-U139.
158. Ong KK1, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000 Apr 8;320(7240):967-71.
159. Ong KK1, Frystyk J, Flyvbjerg A, Petry CJ, Ness A, Dunger DB. Sex-discordant associations with adiponectin levels and lipid profiles in children. *Diabetes.* 2006 May;55(5):1337-41.
160. Orbak Z1, Coker M, Darcan S, Gökşen D. Association between serum leptin and anthropometric parameters at birth and at 15th day of life in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Feb;14(2):185-92.
161. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Bozkaya H. The association of birthweight with maternal and cord serum and amniotic fluid growth hormone and insulin levels, and with neonatal and maternal factors in pregnant women who delivered at term. : *J Perinat Med.* 2005;33(2):149-55.
162. Palou M, Konieczna J, Torrens JM, Sánchez J, Priego T, Fernandes ML, Palou A, Picó C. Impaired insulin and leptin sensitivity in the offspring of moderate caloric-restricted dams during gestation is early programmed. *J Nutr Biochem.* 2012 Dec;23(12):1627-39.

163. Pardo IM1, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Does maternal smoking influence leptin levels in term, appropriate-for-gestational-age newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Jun;15(6):408-10.
164. Park HK1, Ahima RS2. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):24-34.
165. Park JM, Lee JY, Dong JJ, Lee DC, Lee YJ. Association between the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in Korean adolescents : a nationwide population based study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016 Nov;29(11):1259-1265.
166. Parker M1, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Taveras EM, Oken E, Mantzoros C, Gillman MW. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):227-33.
167. Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, Fitzner C, Orlikowsky T, Maass N, Rath W. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2012 Jan 6;40(3):287-96. (b)
168. Pecks U1, Wölter M2, Röwer C2, Koy C2, Reimer T3, Rath W1, Glocker MO2. OS079. Fetal deglycosylated apolipoprotein C-III (Apo C-III0) concentration is altered in intrauterine growth restriction. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Jul;2(3):220-1. (a)
169. Pereira SS, Alvarez-Leite JJ. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research* 2014;7 : 15—25
170. Persson B1, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Horm Metab Res.* 1999 Aug;31(8):467-71.
171. Picó C, Oliver P, Sánchez J, Miralles O, Caimari A, Priego T, Palou A. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *International Journal of Obesity* (2007) 31, 1199–1209.
172. Pico C, Palou A. Perinatal programming of obesity: an introduction to the topic. *Front Physiol.* 2013; 4: 255.
173. Pighetti M1, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, Nappi C. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2003 Sep;102(3):535-43.
174. Pinar H, Basu S, Hotmire K, Laffineuse L, Presley L, Carpenter M, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. High molecular mass multimer complexes and vascular expression contribute to high adiponectin in the fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2885-90.
175. Qiao L, Yoo H, Madon A, Kinney B, Hay W W, Shao J. Adiponectin Enhances Mouse Fetal Fat Deposition. *Diabetes.* 2012 Dec; 61(12): 3199–3207.
176. Ravelli AC1, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr.* 1999 Nov;70(5):811-6.
177. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med.* 1976 Aug 12;295(7):349-53.

178. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman. Low Adiponectin Concentration in Pregnancy Predicts Postpartum Insulin Resistance, Beta-cell Dysfunction, and Fasting Glycaemia. *Diabetologia*. 2010 February; 53(2): 268–276.
179. Retnakaran R1, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hamilton JK. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ*. 2012 Sep 4;184(12):1353-60.
180. Reynolds CM, Gray C, Minglan Li M, Segovia SA, Vickers MH*. Early Life Nutrition and Energy Balance Disorders in Offspring in Later Life. *Nutrients*. 2015 Sep; 7(9): 8090–8111.
181. Rigo J1, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Aug;27(2):184-90.
182. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, Sattar N, Ramsay JE, Greer IA, Freeman DJ. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004 Sep;176(1):181-7.
183. Saito M1, Kamoda T, Nishimura K, Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. *J Hum Genet*. 2012 Feb;57(2):109-14.
184. Salimi S1, Farajian-Mashhadi F2, Naghavi A3, Mokhtari M4, Shahrakipour M5, Saravani M6, Yaghmaei M4. Different profile of serum leptin between early onset and late onset preeclampsia. *Dis Markers*. 2014;2014:628476.
185. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, Phocas I, Creasas G. Serum leptin concentrations during the perinatal period. *Am J Perinatol*. 2000;17(6):325-8.
186. Sarr O., Yang K., Regnault TRH. In Utero Programming of Later Adiposity: The Role of Fetal Growth Restriction. *PMCID: P J Pregnancy*. 2012; 2012: 134758.MC3518064
187. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puello E, Galvan R, Campos S. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes. *Arch Med Res*. 2011 May;42(4):318-23.
188. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCormick KL. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res*. 1998 Mar;43(3):338-43.
189. Siahianidou T1, Mandyla H, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jul;92(4):F286-90.
190. Silva NY, Tennekoon KH, Senanayake L, Karunanayake EH. Cord blood leptin levels in normal pregnancies, pregnancy induced hypertension and gestational diabetes mellitus. *Ceylon Med J*. 2008 Sep;53(3):79-82.

191. Simental-Mendía LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatrics*. 2012;12:94.
192. Sivan EI, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5656-60.
193. Skvarca A1, Tomazic M, Blagus R, Krhin B, Janez A. Adiponectin/leptin ratio and insulin resistance in pregnancy. *J Int Med Res*. 2013 Feb;41(1):123-8.
194. Solis-Paredes M1, Espino Y Sosa S2, Estrada-Gutierrez G3, Nava-Salazar S4, Ortega-Castillo V5, Rodriguez-Bosch M5, Bravo-Flores E4, Espejel-Nuñez A4, Tolentino-Dolores M6, Gaona-Estudillo R4, Martinez-Bautista N7, Perichart-Perera O6. Maternal and Fetal Lipid and Adipokine Profiles and Their Association with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:7015626.
195. Sooranna SR1, Ward S, Bajoria R. Discordant fetal leptin levels in monozygotic twins with chronic midtrimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2001 May;22(5):392-8. (a)
196. Sooranna SR1, Ward S, Bajoria R. Fetal leptin influences birth weight in twins with discordant growth. *Pediatr Res*. 2001 May;49(5):667-72. (b)
197. Stoll-Becker S1, Kreuder J, Reiss I, Etspüler J, Blum WF, Gortner L. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. *Klin Padiatr*. 2003 Jan-Feb;215(1):3-8.
198. Street ME1, Volta C, Ziveri MA, Viani I, Bernasconi S. Markers of insulin sensitivity in placentas and cord serum of intrauterine growth-restricted newborns. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Sep;71(3):394-9.
199. Strinic T, Roje D, Marusic J, Capkun V. Cord blood cortisol level is lower in growth-restricted newborns. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007 Apr; 33(2): 144-50.
200. Strufaldi MWL, Puccini RF, Amâncio Silvério OM, do Pinho Franco MC. Association of adipokines with cardiovascular risk factors in low birth weight children: a case-control study. *Eur J Ped*. 2013, 172 (1): 71-76.
201. Takaya J, Yamato F, Higashino H, Kaneko K. Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatr Res*. 2007 Dec;62(6):700-3
202. Taylor BD1, Ness RB2, Olsen J2, Hougaard DM2, Skogstrand K2, Roberts JM2, Haggerty CL2. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension*. 2015 Mar;65(3):594-9.
203. Tenhola S, Turpeinen U, Halonen P, Hamalainen E, Voutilainen R. Association of serum lipid concentrations, insulin resistance index and catch-up growth with serum cortisol/cortisone ratio by liquid chromatography tandem mass spectrometry in children born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2005 Sep;58(3):467-71.
204. Tian L, Luo N, Zhu X, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):66-75.

205. Tobi EW1, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009 Nov 1;18(21):4046-53.
206. Toumba M, Hadjidemetriou A, Topouzi M, Savva SC, Demetriadou R, Kanaris C, Skordis N. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age. : *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Jul;18(7):677-88.
207. Tsai PJ1, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jul;61(1):88-93.
208. Tung WK, Lin SJ, Hwang YS, Wu CM, Wang YH, Tsai WH. Association of cord plasma leptin with birth size in term newborns. *Pediatr Neonatol.* 2009 Dec;50(6):255-60.
209. Tzschoppe A, Struwe E, Rascher W, Dörr HG, Schild RL, Goecke TW, Beckmann MW, Hofner B, Kratzsch J, Dötsch J. Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with increased leptin synthesis and binding capability in neonates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Apr;74(4):459-66.
210. Valteau JC1, Sullivan EL2. The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *J Chem Neuroanat.* 2014 Nov;61-62:221-32.
211. Valūniene M1, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasiene D, Lasas L, Wikland KA. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(10):784-91.
212. Van den Brande JL. Programing of growth and other body functions. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 1998; 7(1: 69-75.
213. van der Wijden CL1, Delemarre-van der Waal HA, van Mechelen W, van Poppel MN. The concurrent validity between leptin, BMI and skin folds during pregnancy and the year after. *Nutr Diabetes.* 2013 Sep 9;3:e86.
214. Vatten LJ1, Nilsen ST, Odegård RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics.* 2002 Jun;109(6):1131-5.
215. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4657-61.
216. Vela-Huerta MM1, Amador-Licona N, Anaya-Aguirre S, Guizar-Mendoza JM, Velazquez-Bustamante A, Murillo-Ortiz B. Insulin and Leptin Levels in Appropriate-for-Gestational-Age Infants of Diabetic Mother. *Iran J Pediatr.* 2012 Dec;22(4):475-80.
217. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better?. *Metabolism.* 2006 Mar;55(3):339-44.
218. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, Alison M, Gaucherand P, Sibony O, Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2007 Nov;157(5):605-12.

219. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5672-6
220. Vickers M, Breier B, Cutfield W, Hofman P, Gluckman P. Fetal origins of hyperphagia, obesity and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 83-87.
221. Vickers M. Developmental programming of the metabolic syndrome - critical windows for intervention. *World J Diabetes.* 2011 Sep 15; 2(9): 137–148.
222. Vickers MH, Slobod DM. Strategies for Reversing the Effects of Metabolic Disorders Induced as a Consequence of Developmental Programming. *Front Physiol.* 2012; 3: 242.
223. Vickers MH., Early Life Nutrition, Epigenetics and Programming of Later Life Disease Nutrients. 2014 Jun; 6(6): 2165–2178.
224. Vickers MH1, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005 Oct;146(10):4211-6.
225. Visentin S, Lapolla A, Londero AP3, Cosma C4, Dalfrà M2, Camerin M1, Faggian D4, Plebani M4, Cosmi E5. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodelling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple. *Biomed Res Int.* 2014;2014:401595.
226. Vogt MC1, Paeger L2, Hess S2, Steculorum SM1, Awazawa M1, Hampel B1, Neupert S3, Nicholls HT1, Mauer J1, Hausen AC1, Predel R3, Kloppenburg P2, Horvath TL4, Brüning JC5. Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell.* 2014 Jan 30;156(3):495-509.
227. Wadsack C1, Tabano S, Maier A, Hiden U, Alvino G, Cozzi V, Hüttinger M, Schneider WJ, Lang U, Cetin I, Desoye G. Intrauterine growth restriction is associated with alterations in placental lipoprotein receptors and maternal lipoprotein composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Feb;292(2):E476-84.
228. Wallace JM1, Milne JS2, Aitken RP2, Adam CL2. Influence of birth weight and gender on lipid status and adipose tissue gene expression in lambs. *J Mol Endocrinol.* 2014 Aug;53(1):131-44.
229. Walsh JM1, Byrne J1, Mahony RM1, Foley ME1, McAuliffe FM2. Leptin, fetal growth and insulin resistance in non-diabetic pregnancies. *Early Hum Dev.* 2014 Jun;90(6):271-4.
230. Walsh JM1, Segurado R2, Mahony RM3, Foley ME1, McAuliffe FM1. The Effects of Fetal Gender on Maternal and Fetal Insulin Resistance. *PLoS One.* 2015 Sep 14;10(9):e0137215.
231. Wang CN1, Chang SD, Peng HH, Lee YS, Chang YL, Cheng PJ, Chao AS, Wang TH, Wang HS Change in amniotic fluid levels of multiple anti-angiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1431-41.

232. Wang X, Cui Y, Tong X, Ye H, Li S. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):681-4.
233. Westermeier F1, Sáez PJ2, Villalobos-Labra R3, Sobrevia L4, Farías-Jofré M3. Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:917672.
234. Westwood M, Gibson JM, Sooranna SR, Ward S, Neilson JP, Bajoria R. Genes or placenta as modulator of fetal growth: evidence from the insulin-like growth factor axis in twins with discordant growth. *Mol Hum Reprod.* 2001 Apr;7(4):387-95.
235. Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem.* 2006 Nov;52(11):2095-102.
236. Woods KA1, van Helvoirt M, Ong KK, Mohn A, Levy J, de Zegher F, Dunger DB. The somatotrophic axis in short children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Pediatr Res.* 2002 Jan;51(1):76-80.
237. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, Lu CM. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:926932.
238. Yajnik CS1, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, Joglekar CV, Yudkin JS. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5575-80.
239. Yajnik CS1. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann Nutr Metab.* 2014;64 Suppl 1:8-17.
240. Yamamoto Y1, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond).* 2002 Aug;103(2):137-42.
241. Yang SW, Kim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *21J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Mar;13(3):289-96.
242. Yeung EH1, McLain AC1,2, Anderson N3, Lawrence D3, Boghossian NS1,2, Druschel C4, Bell E5,6. Newborn Adipokines and Birth Outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015 Jul;29(4):317-25.
243. Yildiz L1, Avcı B, Ingeç M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Nov;40(11):1114-7.
244. Zambrano E, Bautista CJ, Deás M, Martínez-Samayoa PM, González-Zamorano M, Ledesma H, Morales J, Larrea F, Nathanielsz PW. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *J Physiol.* 2006 Feb 15;571(Pt 1):221-30.
245. Zhao P, Zhang XL, Yu C, Lu XY, Wang YM. Umbilical cord serum levels of insulin-like growth factor-1, insulin and growth hormone in neonates with intrauterine growth retardation. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010 Oct;12(10):771-3.

246. Zheng J1, Xiao X1, Zhang Q1, Mao L1, Li M1, Yu M1, Xu J1, Wang Y1. Correlation of high-molecular-weight adiponectin and leptin concentrations with anthropometric parameters and insulin sensitivity in newborns. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:435376.
247. Ziemke F., Mantzoros C. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research^{1,2,3,4}. *Am J Clin Nutr.* 2010 January; 91(1): 258–261.

SPISAK SKRAĆENICA

IUZR-intrauterusni zastoj rasta

SGA-small for gestational age

AGA-appropriate for gestational age

IR-insulinska rezistencija

T2DM-diabetes mellitus tip 2

MS- metabolički sindrom

TM-telesna masa

GN-gestaciona nedelja

TC-ukupni holesterol

HDL C-high density lipoprotein cholesterol

LDL C-low density lipoprotein cholesterol

TG-trigliceridi

BMI-body mass index

PI-ponderal index

HOMA IR-homeostasis model assesment insulin resistance index

G/I-glukoza/insulin indeks

IGF 1-insulinu slični faktori rasta

IGF BP 1-6-IGF vezni proteini

DOHaD-Developmental Origin of Health and Disease

PARs –Predictive Adaptive Response hipoteza

LGA-long for gestational age

GH-hormon rasta-growth hormon

POMC-proopiomelanokortin

GR-glukokortikoidni receptor

NPY-neuropeptid Y

PPAR alfa-peroxisome proliferator activated receptor alpha

TNF alfa-tumor necrosis factor alpha

IL 6-interleukin 6

PAI 1-plazminogen-aktivator inhibitor 1

SREBP1 c-sterol regulatory element binding protein

FAS-fatty acid sintetasa

ACC1-acetil CoA karboksilaza

LPL-lipoprotein lipaza

JAK 3-janus kinaza 3

STAT 3-signal transducer and activator of transcription 3

AMPK-adenozin monofosfat kinaza

PI3K-fosfatidil inozitol 3 kinaza

CART-kokainom i amfetaminom regulisani transkriptni peptid

AgRP-aguti related peptid

SOCS 3-suppressor of cytokine signaling 3

alfa MSH-alfa melanostimulišući hormon

KR-kalorijska restrikcija

LMW-low molecular weight

MMW-medium molecular weight

HMW-high molecular weight

S1P-sfingoizid 1 fosfat

APPL1-adaptorni protein

mTOR-mammalian target of rapamycin

GDM-gestacijski dijabetes mellitus

TTTS-twin-to-twin transfuzioni sindrom

TD-telesna dužina

OG-obim glave

HELLP-hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

UZ- ultrazvuk

BAT-braon (smeđe) adipozno tkivo

MR-magnetna rezonanca

VLDL- very low density lipoproteins

QUICK-quantitative insulin sensitivity cheek index

BIOGRAFIJA

Milenković dr Svetlana je rođena 1960 godine u Boru gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1978. a diplomirala 1983. godine sa prosečnom ocenom 9,53. Specijalizaciju iz pedijatrije je završila 1992. godine sa odličnom ocenom na Institutu za majku i dete u Beogradu. Magistarsku tezu “Uticaj spoljašnjih i genetskih faktora na pojavu menarhe i brzinu polnog sazrevanja”, mentor je bio profesor Slobodan Radmanović, odbranila je 1998 godine na Katedri za endokrinologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Zvanje primarijus je stekla 2006 godine. Užu specijalizaciju iz neonatologije je završila 2008. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Bila je član studijskog tima BEMIM studije koja je sprovedena u saradnji sa Minhenskim univerzitetom 2010-2011 godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, rukovodilac studije je bio profesor Kolecko. Autor je i koautor u 39 stručnih radova koji su objavljivani na stručnim skupovima i u medicinskim časopisima, jedan objavljen u časopisu indeksiranom u *CC/SCI* bazi podataka. Do sada je bila zaposlena u Zdravstvenom centru u Boru na dečjem odeljenju, Kliničko bolničkom centru Zemun- odeljenje neonatologije i u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije- odeljenje neonatologije. Član je Srpskog lekarskog društva i Udruženja pedijatara SLD-a.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milenković Svetlana

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Povezanost nivoa leptina i adiponektina sa somatskim i metaboličkim parametrima diskordantnih blizanaca“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 18. 11. 2016.

Potpis doktoranta

Milenković Svetlana

Milenković Svetlana

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora _____ Svetlana Milenković _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada _"Povezanost nivoa leptina i adiponektina sa somatskim i metaboličkim
parametrima diskordantnih blizanaca "

Mentor _ _____ prof Borisav Janković _____

Potpisani Milencovic Svetlana

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 18. 11. 2016.

Milencovic Svetlana

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Povezanost nivoa leptina i adiponektina sa somatskim i metaboličkim parametrima diskordantnih blizanaca

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 18. 11. 2016.

Milunovic Gudelac