



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Јелена Нешић

**КОНЦЕНТРАЦИЈА АДИПОЦИТОКИНА И  
ДИСТРИБУЦИЈА МАСНОГ ТКИВА КОД  
ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД  
МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024. година



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Jelena Nešić

**KONCENTRACIJA ADIPOCITOKINA I  
DISTRIBUCIJA MASNOG TKIVA KOD  
PACIJENATA OBOLELIH OD  
METABOLIČKOG SINDROMA**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024. godina



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE

Jelena Z. Nestic

**ADIPOCYTOKINE CONCENTRATION AND FAT  
TISSUE DISTRIBUTION IN PATIENTS SUFFERING  
FROM METABOLIC SYNDROME**

Doctoral Thesis

Kragujevac, 2024

Име и презиме: Јелена Нешић
Датум и место рођења: 24.06.1981.год. Крагујевац
Садашње запослење: специјалиста интерне медицине на Клиници за ендокринологију УКЦ Крагујевац, асистент на предмету Интерна медицина, Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Докторска дисертација
Наслов: Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома
Број страница: 138
Број слика: 25 табеле и 21 график
Број библиографских података: 297
Установа и место где је рад израђен: Универзитетски Клинички центар Крагујевац, Факултет Медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 2.11.2016. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: број IV-03-423/24 од 14.06.2023.године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Проф. др Нада Пејновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник 2. Проф. др Катарина Лалић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан 3. Проф. др Александра Јотић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан 4. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан 5. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
Комисија за оцену и одбране докторске дисертације: 1. Доц. др Ивица Петровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник 2. Проф. др Катарина Лалић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан 3. Проф. др Александра Јотић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
Датум одбране дисертације:

## Identifikaciona stanica doktorske disertacije (latinica)

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Jelena Nešić
Datum i mesto rođenja: 24.06.1981.god. Kragujevac
Sadašnje zaposlenje: specijalista interne medicine na Klinici za endokrinologiju UKC Kragujevac, asistent na predmetu Interna medicina, Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Koncentracija adipocitokina i distribucija masnog tkiva kod pacijenata obolelih od metaboličkog sindroma
Broj stranica: 138
Broj slika: 25 tabele i 21 grafik
Broj bibliografski podataka: 297
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetski Klinički centar Kragujevac, Fakultet Medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Prof.dr Aleksandar Đukić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija
<b>Ocena I odbrana</b>
Datum prijave teme: 2.11.2016. godine
Broj odluke I datum prihvatanja teme doktorske disertacije: broj IV-03-423/24 od 14.06.2023.godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1.prof.dr Nada Pejnović , vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, predsednik 2. Prof.dr Katarina Lalić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član 3.Prof.dr Aleksandra Jotić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član 4. prof. dr Vladimir Jakovljević, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fiziologija, član 5.Doc.dr Jelena Pantić, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Mikrobiologija i imunologija, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija: 1.Doc.dr Ivica Petrović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, predsednik 2. Prof.dr Katarina Lalić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član 3.Prof.dr Aleksandra Jotić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član
Datum odbrane disertacije

## Identifikaciona stranica doktorske disertacije na engleskom jeziku

The text of the doctoral dissertation identification page should be written in 12 typographic points

<b>The author</b>
Name and surname: Jelena Nešić
Date and place of birth: June 24, 1981. Kragujevac
Current employment: internal medicine specialist at the Endocrinology Clinic of the UC Kragujevac, assistant in the field of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
<b>Doctoral dissertation</b>
Title: Adipocytokine concentration and adipose tissue distribution in patients suffering from metabolic syndrome
Number of pages: 138
Number of pictures: 25 tables and 21 graphs
Number of bibliographic data: 297
Institution and place where the dissertation was done: University Clinical Center Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Scientific field (UDK): Medicine
Mentor: Prof. Dr. Aleksandar Đukić, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of Pathological Physiology
<b>Grade and defense</b>
Date of application of the topic: 2.11.2016.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: number IV-03-423/24 dated from June 14, 2023
Commission for the evaluation of the scientific basis of the topic and the fulfillment of the candidate's requirements: 1. Prof. Dr. Nada Pejnović, associate professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of Pathological Physiology, president 2. Prof. Dr. Katarina Lalić, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrow scientific field of Internal Medicine, member 3. Prof. Dr. Aleksandra Jotić, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrow scientific field of Internal Medicine, member 4. Prof. Dr. Vladimir Jakovljević, full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific field of Physiology, member 5. Docent Dr. Jelena Pantić, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of Microbiology and Immunology, member
Committee for the evaluation and defense of doctoral dissertations: 1. Docent .Dr Ivica Petrović, , docent of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrow scientific field of Pathological Physiology, president

2. Prof. Dr. Katarina Lalić, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrow scientific field of Internal Medicine, member

3. Prof. Dr. Aleksandra Jotić, full professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrow scientific field of Internal Medicine, member

Defense dissertation date

*Велику захвалност дугујем мом ментору, проф. др Александру Букићу на неизмерној стручној помоћи, подршци и пренетом знању на мом путу усавршавања.*

*Посебну захвалност дугујем својој породици на разумевању, охрабривању и подстицању током испуњења овог циља.*

*Докторску дисертацију посвећујем својим родитељима и ћерки Елени.*



## САЖЕТАК

**Увод:** Метаболички синдром (МС) карактерише абдоминална гојазност и још два од четири поремећаја, а то су: артеријска хипертензија, дисгликемија, повишена концентрација триглицерида (TAG) и снижена концентрација HDL-холестерола. Најважнија карактеристика МС је хронична инфламација, при чему једно од централних улога има инфламација висцералног (дисфункционалног) масног ткива у коме се синтетишу значајне количине адипоцитокина.

**Материјал и метод:** Истраживање је обухватило 147 испитаника, који су у зависности постојања МС, подељени су у 2 групе и то: прва група 80 испитаника са МС и друга група 67 испитаника без њега. Свим испитаницима је урађен сет дијагностичких процедура у циљу процене гликорегулације, липорегулације, концентрације адипоцитокина (адипонектин и висфатин) и одређени су антрополошки параметри укључујући процену количине и дистрибуције масног ткива (уз помоћ Dual-energy X-ray absorptiometry).

**Резултати:** Пацијенти са МС имају промену антрополошких параметара у правцу централног типа гојазности, поремећај гликорегулације (са повишеним индексима резистенције на инсулин), дислипидемију, пораст ALP-а, повишену концентрацију адипонектина и висфатина.

**Закључак:** Повишена концентрација адипонектина и висфатина је регистрована у МС и може бити рани маркер за настанак метаболичког синдрома.

**Кључне речи:** метаболички синдром, адипоцитокини, висцерално масно ткиво, инсулинска резистенција

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is characterized by abdominal obesity and two of four other disorders, namely: arterial hypertension, dysglycemia, elevated triglyceride concentration (TAG) and decreased HDL-cholesterol concentration. The most important feature of MS is chronic inflammation, whereby inflammation of visceral (dysfunctional) fat tissue, in which significant amounts of adipocytokines are synthesized, takes one of the central roles.

**Material and method:** The research included 147 respondents, who, depending on the presence of MS, were divided into 2 groups: the first group of 80 respondents with MS and the second group of 67 respondents without it. All subjects underwent a set of diagnostic procedures aimed at assessing glycoregulation, liporegulation, adipocytokine concentration (adiponectin and visfatin) and anthropological parameters, including the assessment of the amount and distribution of adipose tissue (with the help of Dual-energy X-ray absorptiometry), were determined as well.

**Results:** Patients with MS have a change in anthropological parameters in the direction of central type of obesity, glycoregulation disorder (with increased insulin resistance indices), dyslipidemia, increase in ALP, increased concentration of adiponectin and visfatin.

**Conclusion:** Increased concentration of adiponectin and visfatin is registered in MS and can be an early marker for the onset of metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, adipocytokines, visceral adipose tissue, insulin resistance

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
1.1. Дефиниција .....	2
1.2. Историја .....	2
1.3. Епидемиологија .....	3
1.4. Патофизиологија .....	3
1.5. Фазе метаболичког синдрома.....	6
1.6. Адипокини у метаболичком синдрому .....	7
1.7. Адипонектин.....	8
1.8. Висфатин.....	9
1.9. Интерлеукин-33 (IL-33) .....	10
1.10. Депресија и метаболички синдром.....	12
1.11.Симптоматологија.....	12
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	<b>14</b>
2.1. Циљеви истраживања .....	15
2.2 Хипотезе истраживања: .....	15
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	<b>16</b>
3.1 Врста студије .....	17
3.2. Испитаници.....	17
3.3 Узорковање .....	17
3.4. Варијабле које су мерене у студији .....	18
3.5. Снага студије и величина узорка .....	22
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	<b>24</b>
4.1. Утврђивање разлика између пацијената са метаболичким синдромом и контролне групе.....	25
4.1.1. Анализа општих карактеристике испитиване популације.....	25
4.1.2. Анализа клиничких карактеристика испитиване популације .....	28
4.1.3. Анализа маркера инфламације.....	29
4.1.4. Анализа биохемијских параметара, параметара гликорегулације, параметара липорегулације, концентрације адипокина и цитокина .....	31

4.1.5. Анализа параметара телесног састава .....	34
4.2. Анализа корелације концентрација адипоцитокина са испитиваним параметрима. 34	
4.2.1. Повезаност адипонектина са параметрима гликорегулације и липорегулације . 34	
4.2.2. Анализа повезаности концентрација адипонектина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава .....	35
4.2.3. Анализа повезаности концентрација висфатина са параметрима гликорегулације и липорегулације .....	35
4.2.4. Анализа повезаности концентрација висфатина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава .....	37
4.3. Анализа испитиваних клиничких параметара у зависности од фаза метаболичког синдрома.....	38
4.3.1. Антропометријски параметри кроз фазе метаболичког синдрома.....	38
4.3.2. Параметри телесног састава кроз фазе метаболичког синдрома.....	39
4.3.4. Параметри гликорегулације кроз фазе метаболичког синдрома .....	43
4.3.5. Анализа индекса инсулинске сензитивности резистенције и функције $\beta$ ћелија кроз фазе метаболичког синдрома .....	50
4.3.6. Параметри липорегулације кроз фазе метаболичког синдрома.....	53
4.3.7. Анализа концентрација адипонектина, висфатина и IL-33 кроз фазе метаболичког синдрома .....	54
4. 4. Анализа учесталости испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдром и без метаболичког синдрома .....	61
<b>5. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>62</b>
5.1. Утврђивање разлика између пацијената са метаболичким синдромом и контролне групе .....	63
5.1.1. Опште карактеристике испитиване популације .....	63
5.1.2. Клиничке карактеристике испитиване популације .....	63
5.1.3. Маркери инфламације.....	65
5.1.4. Биохемијски параметари, параметари гликорегулације, параметари липорегулације, концентрације адипокина и цитокина .....	66
5.1.5. Параметари телесног састава .....	75
5.2. Корелација концентрација адипоцитокина са испитиваним параметрима .....	76
5.2.1. Повезаност адипонектина са параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким параметрима и параметрима телесног састава.....	76
5.2.2. Повезаност висфатина са параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким параметрима и параметрима телесног састава.....	77

5.3. Клинички параметара у зависности од фазе метаболичког синдрома.....	79
5.3.1. Антропометријски параметри и параметри телесног састава кроз фазе метаболичког синдрома .....	79
5.3.2. Биохемијски параметри кроз фазе метаболичког синдрома .....	80
5.3.3. Параметри гликорегулације кроз фазе метаболичког синдрома .....	81
5.3.4. Индекси инсулинске сензитивности резистенције и функције $\beta$ ћелија кроз фазе метаболичког синдрома .....	82
5.3.5. Параметри липорегулације кроз фазе метаболичког синдрома.....	83
5.3.6. Концентрација адипонектина, висфатина и IL-33 кроз фазе метаболичког синдрома.....	84
5.4. Учесталост испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдромом и пацијената без метаболичког синдрома.....	89
<b>6. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>90</b>
<b>7. СКРАЋЕНИЦЕ.....</b>	<b>93</b>
<b>8. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>95</b>
<b>9. ПРИЛОЗИ.....</b>	<b>116</b>
9.1 БЕКОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ (BDI).....	116

# **1. УВОД**

## 1.1. Дефиниција

Метаболички синдром (МС) чини скуп метаболичких поремећаја који укључује инсулинску резистенцију, атерогену дислипидемију, централну гојазност и артеријску хипертензију. Уколико се не третира, значајано повећава ризик за развоја типа 2 дијабетеса (Т2ДМ) и различитих кардиоваскуларних компликација.

## 1.2. Историја

Историјски гледано, концепт „синдрома X“ први је познат је још из 1988. година када је *Reaven* претпоставио да је инсулинска резистенција укључена не само у етиологију Т2ДМ, већ и настанак кардиоваскуларних болести (1). Од тада многе међународне организације и експертске групе покушавају да инкорпорирају многобројне параметре који се користе за дефинисање овог синдрома. Први покушај је направила Светска здравствена организација (WHO) 1998. године, када је предложила да се МС дефинише присуством инсулинске резистенције односно поремећајем толеранције глукозе или Т2ДМ, заједно са још најмање два од следећих параметара: повишеним крвним притиском, хипертриглицеридемијом и/или низак HDL холестеролом, гојазношћу (дефинисаном преко обимом струка или индексом телесне масе (BMI) и микроалбуминуријом (2). Годину дана касније, Европска група за проучавање инсулинске резистенције (EGIR) је искључила микроглобинурија као интегралну компоненту овог синдром, али је укључила присуство хиперинсулинемије (3). Нови сет критеријума објављује Национални програм едукације о холестеролу - Панел III за лечење одраслих (NCEP:ATPIII), 2001. године, обухватајући обим струка, вредност липида у крви, крвни притисак и глукоза наше. Дефиниција овог удружења се разликовала од дефиниција WHO и EGIR по томе што се инсулинска резистенција није сматрала неопходним дијагностичким критеријумом. Имајући на уму да је одређивање инсулина у крви, у смислу велики скрининга обиман и тежак посао у свакодневној клиничкој пракси, они искључују инсулинску резистенцију као критеријум. Уместо овог параметра користили су обим струка, јер је показао јаку корелацију са инсулинском резистенцијом (4). Међународна федерација за дијабетес (IDF) 2005. године покушава да прецизније дефинише овај синдром како би могао да се користи у различите истраживачке групе. IDF уводи абдоминалну гојазност као предуслов за дијагнозу МС, са посебним нагласком на мерење обима струка као једноставног, широко доступног скрининга (5). Тело у облику јабуке са централном или абдоминално-висцералном гојазношћу носи већи ризик од развоја инсулинске резистенције у односу на поређење изгледа тела у облику крушке са акумулацијом поткожне масти и доминантном расподелом у доњем делу тела. Међутим, сам обим струка самостално не представља потпуно поуздан показатељ абдоминалне масноће и из тих разлога потребно га је тумачити заједно са индексом телесне масе, како би се уочиле особе са високо ризичном абдоминалном гојазношћу (6). Касније, неколико студија је показало да је однос струка и висине био ефикаснији алат и показатељ за скрининг од обима струка. Други антропометријски индекси значајни за опис дистрибуције гојазности као и за предвиђање ризика од кардиоваскуларних болести укључивали су процену набора коже, обима руке, као и однос струка и кука (7). На крају, 2009. године Међународна федерација за дијабетес и Америчко удружење за срце/Национални институт за срце, плућа и крв (AHA/NHLBI) су предложиле дијагностичке критеријуме попут повишеног крвног притиска, дислипидемије (повишени триглицериди и снижени холестерол липопротеина велике густине), повишене

глукозе наше и централне гојазности (8). Узимајући у обзир растућу епидемију Т2ДМ и кардиоваскуларних болести, потреба за једном практичном дефиницијом која би тачно идентификовала особе са МС представља имератив.

### 1.3. Епидемиологија

Заједно са све већом појавом гојазности и седентарног начина живота, уочена је и епидемија МС на глобалном нивоу. Преваленца варира широм света и често кореспондира са преваленцом гојазности. Постоји широка варијација у преваленци која зависи од старости, пола, расе, етничке припадности и критеријума који се користе за постављање дијагнозе. Центар за контролу и преваленцу болести (CDC) у САД, је забележио пораст преваленце МС од појаве термина 1980-их до 2012. године од 35% (9). Није изненађујуће да је преваленца МС била три пута већа што је чинило око једну трећину америчке адултне популације. Процењује се да око 85% пацијената са Т2ДМ има и МС а уз то и већи ризик за настанак кардиоваскуларних болести (8).

### 1.4. Патофизиологија

Метаболички синдром познат још као и кардиометаболички синдром, представља снажан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести и Т2ДМ (10). Иако су последњих година спроведена бројна истраживања МС потпуна етиологија није још увек у потпуности објашњена. Поред генетских и епигентеских фактора, неки фактори животне средине и начин живота идентификовани су као значајни фактори који доприносе развоју ове болести (11). Широке варијације у географској дистрибуцији и пораст броја оболелих у свету наглашавају важност ових фактора, пре свега хроничан појачан унос калорија уз недостатак физичке активности. Показало се да је висцерална гојазност примарни узрок већине поремећаја укључених у МС, чиме се наглашава да је висок калоријски унос један од главних узрочних фактора. Међу предложеним механизмима, чини се да кључну улогу у прогресији МС имају настанак инсулинске резистенције, развој хроничне упале ниског степена и неурохормонска активација (12).

Инсулин, пептидни хормон  $\beta$  ћелија панкреаса, повећава преузимање глукозе на нивоу јетре, мишића и масном ткиву, док анаболички ефект испољава инхибирањем липопротеинске липазе а последично липолизе али и хепатичне глуконеогенезе. Повећање циркулишућих слободних масних киселина као последица инсулинске резистенције и изостанак инхибиције липолизе посредоване инсулином има једну од кључних улога у патогенези МС. Слободне масне киселине доводе до промена у каскади инсулинске сигнализације у различитим органима и на тај начин долази до стварања зачараног круга (13). Поред тога, слободне масне киселине промовишу липогенезу и глуконеогенезу на нивоу јетре повећавајући активацију протеинкиназе. Нето ефекат је настанак компензаторног хиперинсулинемијског стања ради одржавања еугликемије. Међутим, компензација  $\beta$  ћелија у некон тренутку попушта, што доводи до смањења нивоа инсулина и његовог ефекта што прато и додатан липотоксични ефекат масних киселина на саме  $\beta$  ћелије (14). Инсулинска резистенција доприноси настанку хипертензије услед вазоконстрикције, до које доводе повећање слободних масних киселина са једне стране и изостанак вазодилаторног ефекта са друге (15). Прекомерна тежина и гојазност представљају значајан фактор ризика за кардиоваскуларне болести код особа са Т2ДМ.



Ризик од развоја кардиоваскуларних болести додатно компликује повећана вискозност крви, настанак протромботичног стања и ослобађање проинфламаторних цитокина из масног ткива. Раније студије показују да особе са прекомерном тежином имају и повећан ниво серумског инсулина, триглицерида, хомоцистеина, уз инсулинску резистенцију и атерогену дислипидемију у поређењу са нормално ухрањеним особама. Дакле, значајно повећање телесне тежине је штетно за метаболичко здравље и представља значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести, чак и код младих особа (16).

Треба напоменути да висцерална липолиза појачава снабдевање јетре слободним масним киселинама преко спланхничне циркулације и да су услед тога значајније у настанку инсулинске резистенције у односу на поткожне. Високе концентрације циркулишућих слободних масних киселина повећавају синтезу трилицерида и производњу липопротеина веома ниске густине (VLDL) богатих триглицеридима. Даље активирани протеини за пренос естра холестерола подстичу трансфер триглицерида са VLDL на липопротеина велике густине (HDL), смањујући концентрацију HDL а повећавајући концентрацију липопротеина мале густине (LDL) са осиромашеним холестеролом. Све неведен промене у концентрацијама липопротеина представљају индиректни ефекат настале инсулинске резистенције на нивоу масног ткива (15).

Додатно разумевање развоја МС пружа недавно откривена ендокрина и имунолошка функција масног ткива. Осим улоге у терморегулацији и складиштењу липида, висцеларно масно ткиво ослобађа различите адипокине укључујући хормоне (лептин, адипонектин, висфатин), пептиде (ангиотензиноген, апелин, резистин и инхибитор плазминоген активатора (PAI)-1) и инфламаторне цитокине (интерлеукин (IL-6), фактор некрозе тумора (TNF), али и оментин и хемерин) (17). Као „ектопична маст“, висцеларно масно ткиво има јако важну улогу у патофизиологији инсулинске резистенције, метаболизму протеина и повишеном крвном притиску (18). Раније студије су показале да међу ослобођеним хормонима, нивои лептина имају директно пропорционални однос са гојазношћу и количином телесне масти. Лептин спречава настанак осећаја глади и унос хране и на тај начин подстиче потрошњу енергије када постоје довољне залихе енергије у телу док истовремено контролише хомеостазу глукозе и осетљивост на инсулин. Код гојазних особа је уочена смањена осетљивост на лептин („резистенција на лептин“). Штавише, сматра се да је лептин битан фактор који повезује гојазност, МС и кардиоваскуларне болести с обзиром да је у значајно повезан са повећаним кардиоваскуларним ризиком (19). Насупрот томе, утврђено је да адипонектин има супротан ефекат у односу на лептин. Адипонектин на новоу крвних судова смањује васкуларну реактивност и пролиферацију глатких мишића, повећавајући стабилност плака (20). Док адипонектин и лептин побољшавају осетљивост на инсулин, други адипокини уључујући висфатин, резистин и инхибитор активатора плазминогена–1 доприносе развоју интолеранције на глукозу. Такође, лептин и адипонектин повећавају оксидацију масних киселина, спречавајући стварање пенастих ћелија чиме успоравају настанак поремећаја зида крвних судова за разлику од осталих који имају проатерогена својства. У последње време пажњу привлачи и хемерин, чији повећан ниво је откривен у циркулацији испитаника који су испуњавали критеријуме МС, а познато је да гојазност не утиче на ниво овог молекула (21). Треба споменути још један важан неуроухуморални пут у развоју овог синдрома, систем ренин– ангиотензн. Код гојазних пацијената и пацијената са инсулинском резистенцијом измерене су веће концентрације ангиотензина 2 који своје

штетне ефекте испољава кроз активацију никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидазе. Повећана производња реактивних врста кисеоника доводи до повреде ендотела, агрегације тромбоцита, окидације LDL-а и експресије липопротеинског рецептора 1 на ендотелу, формирајући тако зачарани круг ендотелне дисфункције и доприносећи развоју хипертензије, дислипидемије, Т2ДМ и кардиоваскуларних болести (22).

Хронично стање инфламације ниског степена које настаје услед централне гојазности и инфилтрације масног ткива макрофагама са продукцијом приинфламацијских цитокина, представља један од главних фактора у настанку МС и њеним патофизиолошким последицама. Инфламација игра једну од кључних улога у кардиоваскуларним болестима а пронађени су и повишени бројни инфламаторни маркери код пацијената са МС (23). Производња фактора некрозе тумора алфа (TNF- $\alpha$ ) се повећава са накупљањем масног ткива а његови повишени нивои су повезани како са гојазношћу и инсулинском резистенцијом тако и са МС. TNF- $\alpha$  изазива фосфорилацију и инактивацију инсулинских рецептора у масном ткиву, индукује липолизу и повећава ниво слободних масних киселина а уз све то и инхибира ослобађање адипонектина (24). Поред TNF- $\alpha$ , запажене су и повишене вредности Интерлеукина 6 (IL-6) и С-реактивног протеина (CRP). Интерлеукин 6 регулишући метаболизам масти и глукозе, посредује настанку инсулинске резистенције, али и фаворизује настанак протромботичког стања повећањем нивоа фибриногена. У јетри доводи до повећане производње CRP-а а неколико студија је доказало да CRP-а има снажну корелацију са настанком кардиоваскуларних компликација, Т2ДМ (25). Остали молекули који доприносе хроничном инфламаторном стању у метаболичком синдрому су и рецептори слични Toll-у урођене имуности (Toll – like receptor - TLR). Рецептори слични Toll-у су укључени у препознавању патогена и модулирају активацију урођеног имунског одговора активирањем низходних инфламаторних сигналних путева који доводе до ослобађања различитих цитокина (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1) (26). Многе студије наводе значајно повећање експресије ових рецептора код пацијената са МС, а сматра се да је повећана експресија повезана са повећаним нивоом ендогених и егзогених активатора. Темелније разумевање улоге TLR-а у патогенези МС евентуално би омогућило увођење нове селективне терапије која би смањила хроничну упалу ниског степена која је присутна у код особа са МС (27).

## 1.5. Фазе метаболичког синдрома

Одржавање нормалне толеранције глукозе зависи од фино подешене равнотеже између осетљивости на инсулин и очуване функције  $\beta$  ћелија (28). Концепт да повратна спрега управља интеракцијом ткива осетљивих на инсулин и  $\beta$  ћелија, као и разјашњавање односа између секреције инсулина и инсулинске осетљивости, објашњава повећано стварање инсулина код пацијента са инсулинском резистенцијом и нормално стварање код пацијената са нормалном осетљивошћу на инсулин (29). Разматрање ове директне везе помогло је да се препозна критична улога дисфункције у секрецији  $\beta$  ћелија у развоју поремећене толеранције глукозе и Т2ДМ (30).

Хиперинсулинемија представља једно од главних обележја преддијабетеса (31, 32). Настаје као резултат компензаторно повећане активности  $\beta$  ћелија услед инсулинске резистенције, заједно са смањењем клиренса инсулина (29, 33, 34), и има значајну улогу у прогресији до настанка Т2ДМ (35). Јетра и периферна ткива осетљива на инсулин, попут бубрега и скелетних мишића, преузимају инсулин из плазме, при чему јетра уклања високу фракцију инсулина и након првог пролаза (36). Очекује се да ће се ране промене у инсулинској осетљивости и клиренсу јавити пре поремећених вредности глукозе у 120 минути уоченим током оралног теста толеранције глукозе (ОГТТ). Смањени клиренс инсулина је описан код гојазних одраслих (37) и младих (38), чак и у одсуству дисгликемије, а повезан са већим ризиком од појаве дијабетеса код одраслих хиспаноамериканаца и афроамериканаца (37).

Процена донесена на основу испитивања неколико етничких група показала је прогресивно смањење функције  $\beta$  ћелија поћевши од стања нормалне до поремећене толеранције глукозе и затим и до развијеног Т2ДМ. Ово смањење функције  $\beta$  ћелија праћено је и значајним падом осетљивости ткива на инсулин (39). Прогресивна природа смањења функције  $\beta$  ћелија код Т2ДМ такође је утврђена у значајним клиничким студијама (40).

Код особа нормално толеришу глукозу, осетљивост на инсулин и лучење инсулина варирали су у великом опсегу. Студије су сугерисале да је смањена функција  $\beta$  ћелија која се манифестује кроз смањено ослобађање инсулина предуслов за прогресију од нормалне толеранције глукозе (НГТ) до хипергликемије (41). Већина студија пресека која је испитивала промене функције  $\beta$  ћелија у току континуума од НГТ до поремећене (патолошке) толеранције глукозе (ПТГ) спроведена је код старијих или гојазних особа. Међутим, студија спроведена на потомцима пацијената са Т2ДМ индијског порекла, млађим испитаницима, показала је да је ова популација осетљива на хипергликемију што би могло да говори о генетски условљеном одговору  $\beta$  ћелија (42). Пад секреције инсулина током прве фазе лучења био је израженији од укупног пада лучења  $\beta$  ћелија у нивоима ПТГ, у поређењу са касним стадијумом у случају НГТ. У поређењу са чистијом контролном групом испитаника (који немају позитивну породичну анамнезу за Т2ДМ), на основу вредности глукозе наше и након 120 минута, примећено је смањење компензације  $\beta$  ћелија за чак 60% код потомака особа са Т2ДМ а који су у стању поремећене толеранције глукозе (43).

## 1.6. Адипокини у метаболичком синдрому

Деценијама се сматрало да је гојазност фактор ризика за метаболичке и кардиоваскуларне болести. Међутим, у последњој деценији је показано да је место накупљања масти значајније од укупне количине масти (44). Масно ткиво је врста везивног ткива које је изграђено од две компоненте, адипоцита и стромалне васкуларне фракције коју чине преадипоцити, мезенхимске ћелије, фибробласти, ендотелне прекурсорске ћелије, ћелије имунског система, мезенхимске ћелије, крвне ћелије и крвни судови. Постоје две врсте масног ткива које имају различите функције, бело и смеђе. Код људи, бело масно ткиво највећим делом чини централну интраабдоминалну компоненту (висцеларно масно ткиво) повезану са значајним метаболичким ризиком, док се за поткожно масно сматра да нема толико штетан ефекат на кардиоваскуларно здравље (45).

Масно ткиво није само ткиво које чува енергију, већ може да ослобађа и бројне супстанце које делују на паракрини, аутокрини, ендокрини начин са циљем одржавања метаболичке хомеостазе. Ове молекули заправо представљају имуномодулаторне протеине који су названи адипокини (46). Адипокине чине хормони, цитокини, фактори раста, вазодилататори и многе друге супстанце са различитим функцијама. Функција и молекуларни механизми који стоје иза ефекта адипокина нису у потпуности разјашњени, али се зна да су укључени у различите функције и имају утицај на многе процесе (модулација енергије и апетита, метаболизам липида и глукозе, функција инсулина, функција ендотелних ћелија, упала, крвни притисак, хемостаза, атеросклероза, итд.). Дисрегулација нивоа одеђених адипокина може да подстакне патолошка стања која су повезана са гојазношћу, акумулацијом липида и инсулинском резистенцијом (47).

Централна гојазност узрокује хипертрофију и хиперплазију адипоцита, инфилтрацију макрофага као и активацију ендотелних ћелија. Већи адипоцити корелирају са поремећеном експресијом адипонектина, и имају већу склоност ка производњи проинфламаторних молекула. Услед смањеног протока крви у односу на величину и број адипоцита настаје локална хипоксија која доводи до поремећене производње адипонектина и повећане експресије проинфламаторних цитокина (48). Гојазност не само да доводи до инфилтрације масног ткива макрофагама, већ подстиче и њихову поларизацију у М1 смеру, у макрофаге који стварају проинфламаторне цитокине. На овај начин споменути адипокини и цитокин, макрофаги и хипоксија заједно са хроничном инфламацијом ниског степена у масном ткиву стварају „зачарани круг“ и доводе до даљег усложњавања патолошког процеса са укључивањем доданих патофизиолошких механизма (49).

## 1.7. Адипонектин

Адипонектин представља протеин од 244 аминокиселине, молекулске тежине око 30 kDa пореклом из масног ткива. Присутан је као мултимер у плазми, комбинује се преко свог колагенског домена и може се наћи у своја три облика: тример ниске молекулске тежине, хексамер средње молекулске тежине и хексамер велике молекулске тежине (50).

Адипонектин испољава широк спектар биолошких ефеката попут повећања осетљивости на инсулин, смањеног ослобађања глукозе из јетре, оксидације масних киселина у адипозном ткиву, као и метаболизам и оксидација слободних масних киселина у скелетним мишићима. Свој ефекат адипонектин испољава преко рецептора названих AdipoR1 и AdipoR2. Оба рецептора су присутна у масном ткиву и јетри, док се AdipoR1 налази и у скелетним мишићима. Рецептор AdipoR1 повећањем активности ензима аденозинмонофосфат киназе доприноси метаболичкој активности овог адипокина. Везивањем адипонектина за AdipoR2 долази до његове антидијабетогене функције, повећавајући осетљивост за инсулин (51). Ефекти адипонектина се супротстављају ефектима лептина јер је утврђено да осим антидијабетогене испољава и антиатерогену и антиинфламатору функцију. Адипонектин спречава атеросклерозу тако што инхибира миграцију и везивање моноцита/макрофага за васкуларни зид и спречава стварање пенстих ћелија. Антиинфламаторна својства произилазе из чињенице да адипонектин смањује активност активираних Б ћелија (блокадом NFκB), смањујући упалу ендотелних ћелија (52).

Експерименталне студије на животињама показују да је ниво адипонектина смањен код гојазних животиња, док ограничење у уносу калорија доводи до повећања његове концентрације. На масном ткиву, рекомбинантни адипонектин блокира формирање масних ћелија и инхибира диференцијацију клонираних стромалних преадипоцита (53). Насупрот томе, прекомерна експресија адипонектина код мишјих фибробраста је убрзала диференцијацију адипоцита и повећала акумулацију липида у потпуно диференциране адипоците (54). Такође, мишеви са недостатком адипонектина код којих је примењена дијета са високим садржајем масти показали су значајно погоршање инсулинске резистенције, док прекомерна експресија адипонектина код трансгених мишева је смањила инсулинску резистенцију и тежину дијабета (55). Сматра се да је ефект адипонектина на инсулинску осетљивост посредован фосфорилацијом и активацијом АМПК у скелетним мишићима и јетри, што доводи до побољшане оксидације масти и транспорта глукозе. Утврђено је и да адипонектин блокира експресију рецептора на макрофагама класе А-1, смањујући дигестију LDL и инхибирајући формирање пенстих ћелија (56). Штавише, код мишева са недостатком адипонектина пролиферација глатких мишићних ћелија интима крвних судова била је убрзана али овај ефекат је био поништен суплементацијом адипонектина истим мишевима (57). Студија на култивисаним ћелијама ендотела умбиликалне вене човека, показала је да адипонектин има заштитни ефекат против оштећења васкуларног ендотела изазваног ангиотензином 2 (58). Све ове студије дакле сугеришу да адипонектин игра значајну улогу у ремоделовању крвних судова након повреде ендотела, да је уско повезан са ендотелном функцијом као и да има значајан антидијабетоген ефекат.

Поједине клиничке студије су уочиле негативну корелацију између гојазности и адипонектина. Уочена је смањена концентрација адипонектина у серуму гојазних пацијената као и код пацијената са кардиометаболичким поремећајима, док се након мршављења или примене антидијабетичких лекова бележи пораст концентрације адипонектина. Секретију адипонектина смањују проинфламаторни медијатори, што може сугерисати да инфламација ниског степена може бити један до кључних фактора који смањују ниво адипонектина код пацијената са гојазношћу и инсулинском резистенцијом (51). Поред тога, смањен ниво адипонектина је пронађен и код пацијената са коронарном болешћу, дијабетесом и хипертензијом у поређењу са контролном групом, због чега је адипонектин и добио протективну улогу у настанку инсулинске резистенције, високог крвног притиска и кардиоваскуларних болести. Заправо, особе код којих је пријављена генетска хипоадипонектиемија, узрокована *missense* мутацијама (погрешно уграђене аминокиселине током синтезе протеина), показују већу склоност ка развоју МС (59).

## 1.8. Висфатин

Висфатин или никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT) је цитокин од 52 kDa првобитно откривен 1994. године као фактор за повећање колоније пре - Б ћелија (PBEF). Иако је еспресија хуманог фактора за повећање колоније пре - Б ћелија претежно изражена у коштаном сржи, јетри и мишићима он има свеприсутну експресију (60). У својој студији из 2001. год *Martin* идентификује ген *nadV* чије присуство омогућује раст грам негативних бактерија *Haemophilus influenzae* и *Actinobacillus pleuropneumoniae* независан од никотинамид аденин динуклеотида (NAD) (61). Убрзо, научници откривају хомологију секвенце овог гена са PBEF-ом што указује на нову улогу PBEF-а као ензима у биосинтези NAD-а. PBEF сада познат и као никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT), катализује реакцију између никотинамида и 5-фосфорибозил-1- пиродифосфата а резултат ове реакције је никотинамид мононуклеотид (NMN), интермедијер у биосинтези (NAD) (62). Истовремено, висфатин је идентификован као молекул укључен у метаболичке и имунолошке поремећаје (63).

Висфатин је молекул који слично инсулину, изазива смањење гликемије. Обзиром да је убиквитаран показује експресију у различитим органима попут скелетних мишића, јетре, лимфоцита и масног ткива. Иако се разликује од инсулина, висфатин свој ефекат испољава везујући се за место на инсулинском рецептору. Слично инсулину, на нивоу јетре смањује ослобађање глукозе и стимулише њено коришћење у мишићним влакнима и адипоцитима (64). Једна интересантна студија на експерименталним животињама, показала је да су нивои глукозе у плазми виши код хетерозиготних мишева који експримирају висфатин него код животиња дивљег соја, како у нормалним условима тако и током теста толеранције на глукозу спроведеним на овим животињама. Ови резултати указују на улогу висфатина сличну улози инсулина у снижавању концентрације глукозе у плазми (65).

Експерименталним студијама је утврђено да након повећања телесне масе гојазни дијабетични мишеви показују више нивое висфатина у висцеларној масти. Поред тога, висфатин путем NF- $\kappa$ B индукује ендотелну дисфункцију и промовише пролиферацију хуморалних глатких мишића. Ови процеси заједно са ефектом висфатина на акумулацију холестерола у макрофагима укључени су у убрзање процеса атеросклерозе (66).

Клиничке студије су показале позитивну корелацију висфатина са нивоом серумске глукозе, инсулином и НОМА-IR код гојазних особа. Студија спроведена међу гојазним женама са МС је открила да су вредности индекса телесне масе, телесне масе и обима струка биле најниже у тренутку када је ниво висфатина био највиши (67). Такође, серумски висфатин показивао је веће вредности код гојазне деце са МС у поређењу са оном која нису показивала компоненте МС (68). Мета анализа која је објединила неколико опсервационих студија утврдила је да је концентрација висфатина у плазми повећана међу испитаницима којима је утврђена прекомерна тежина односно гојазност, Т2ДМ, МС или кардиоваскуларне болести. Овакви резултати указују на значај висфатина као предиктивног биомаркера за МС (69).

## 1.9. Интерлеукин-33 (IL-33)

Интерлеукин-33 (IL-33) је цитокин (алармин) који припада породици IL-1 цитокина. Повезан је са бројним ћелијама урођеног и стеченог имунског систем и има кључну улогу у покретању имунолошког одговора тип 2 (Th2) (70). IL-33 може бити проинфламаторан и антиинфламаторан у зависности од болести и модалитета. Током последње деценије је привукао велику пажњу јер је откривено да је повезан са великим бројем болести попут инфаркт миокарда, бронхијалне астме, реуматоидног артритиса и гојазности. Студије су показале да IL-33 има различите заштитне ефекте код кардиоваскуларних болести, гојазности и дијабетеса, а смањени нивои могу повећати ризик од развоја инсулинске резистенције (71).

Интрацелуларни IL-33 делује првобитно као нуклеарни фактор чија повишена експресија дуж ћелија ендотела великих и малих крвних судова који се повезује са хроматином и показује својства у регулацији транскрипције, док се ванћелијски IL-33 ослобађа као одговор ћелије на стрес и делује као аларм који ће упозорити имунски систем на стрес или оштећење ткива (70). Екстрацелуларни IL-33, преко протеина повезаног са рецептором за IL-1 (IL-1RL1, ST2), сигнализира и доводи до активирања најмање два независна пута: пут митоген активирани протеин киназе (MAPK) и пут нуклеарног фактор-кВ (NF-кВ). Међајући развој и функцију мијелоидних и лимфоидних ћелија, IL-33 управља урођеним инфламаторним одговором и обликује адаптивни имунитет доприносећи тако имунолошкој хомеостази и обнављању ткива (72). Поједине студије које су испитивале при којим стимулусима долази до ослобађања овог цитокина, нису детектовале IL-33 у медијуму неоштећених ћелија након стимулације са LPS упркос томе што је што је експресија ћелијског IL-33 била повећана. Ослобађање овог цитокина примећено је тек након механичког оштећења ћелије или њене некрозе. Ови налази сугеришу да се IL-33 ослобађа тек након оштећења ћелије узроковане траумом ткива или инфекцијом (73).

Треба напоменути и да IL-33 утиче на системски метаболизам, метаболизам липида и повећава производњу инсулина. Третман мишева IL-33 повећава потрошњу калорија, без утицаја на физичку активност и унос хране. Са друге стране код мишева који су имали нормалну исхрану а код којих је недостајао IL-33 или ST2 дошло је до повећања тежине и развоја веће гојазности. У адипозном ткиву IL-33 је повезан са стварањем адипоцита и регулисањем имунских ћелија масног ткива које доприносе одржавању хомеостазе. Улога IL-33 у хомеостазу масног ткива је доста испитивана, међутим мање се зна о променама које гојазност изазива у биологији овог цитокина, посебно у масном ткиву (74). Познато је да гојазност ремети хомеостазу тела доводећи до метаболичких и инфламаторних промена. У масном ткиву јасно се могу уочити инфламаторне промене са смањењем броја резидуалних IL2, еозинофила, алтернативно активираних макрофага (AAM) и T регулаторних лимфоцита, а са друге стране долази до повећања проинфламаторних ћелија масног ткива (M1 макрофага, Th1 лимфоцита, неутрофила). Такође, код гојазних особа присутна је неравнотежа између типа 1 (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и типа 2 одговора (IL-10, IL-4), а инфламаторно стање које настаје додатно доприноси метаболичким променама повезаним са гојазношћу попут смањена толеранције на глукозу и инсулинске резистенције. Код гојазних особа у масном ткиву број антиинфламаторних имунских ћелија је смањен (75). Повећана експресија IL-33 показана је у култивисаним преадипоцитима и зрелим адипоцитима, као и повећана експресија у овим ћелијама након стимулације TNF- $\alpha$ . Експресију IL-33, ST2 у људском масном ткиву касније је потврдила група аутора, која је показала да су ендотелне ћелије заправо главни извор IL-33 у масном ткиву (76). Ипак упркос његовој повећаној експресији он није у стању да одржи хомеостазу масног ткива гојазних особа. Један од одговара који литература нуди, је да повећана експресија растворљивог облика ST2 (sST2) који служи као мамац за неутрализацију IL-33, код гојазних особа. Такође, показано је да ниво sST2 корелира са инсулинском резистенцијом, главном метаболичком компликацијом гојазности. На овај начин, sST2 поништава протективне ефекте IL-33 упркос његовој повећаној експресији (77). Поред тога, сматра се да IL-33 није у потпуности активан у гојазности јер је запажена повећана експресија каспазе 3 у масном ткиву на анималним моделима код гојазних мишева. Претпоставља се да је IL-33 инактивиран каспазом 3 и не може одржати имунолошки профил типа 2 имуноског одговора у масном ткиву гојазних, иако је његова експресија повећана (78). Још једна протеаза која ограничава функцију IL-33 у масном ткиву је каспаза 1. Каспаза 1 игра улогу у сазревању фактора који индукују стварање IFN- $\gamma$  који се супроставља позитивним ефектима IL-33 локално у масном ткиву (79). Каспазом 1 активира се и секреција IL-1 $\beta$ , цитокина који такође доприноси метаболичким поремећајима у гојазности појачаном производњом sST2 и неутрализацијом ефекта IL-33 (80). Оксидативни стрес, повећана регулација реактивних врста кисеоника и смањена регулација антиоксидативних ензима у гојазности, оксидацијом IL-33 и формирањем дисулфидних мостова који мењају ST2 везујуће место, доприносе нарушавању сигнализације IL-33 преко модификације његових рецептора (81).

Третман IL-33 код гојазних мишева доводи до смањења количине масти и телесне масе вероватно као резултат неравнотеже између потрошње и складиштења енергије. IL-33 смањује складиштење енергије адипоцита и повећава потрошњу енергије индукујући браон адипоците да производе већу количину топлоте кроз термогене процесе. Запажено је и смањење средње величине адипоцита, смањена је експресија гена повезаних са адипогенезом и инхибиција акумулације масти током *in vitro* адипоцитне



диференцијације (82). Поред тога, третман IL-33 гојазних мишева повећава производњу IL-5, IL-6, IL-10, смањује експресију TNF- $\alpha$  и повећава осетљивост на инсулин. Профил имунских ћелија у масном ткиву је такође био измењен што доказује повећан број ААМ и Th2 ћелија које производе IL-5. Овакви резултати указују на заштитну улогу IL-33 у гојазности, која је предложена и код људи (75). Hasan је са својим сарадницима истраживао повезаност између нивоа IL-33 у серуму и индекса телесне тежине и добио да испитаници са прекомерном тежином имају смањен ниво IL-33 у поређењу са мршавим испитаницима. Такође, уочио је негативну корелацију између овог цитокина и индекса телесне масе показујући да овај цитокин отклања запаљење и метаболичке промене повезане са гојазношћу. Дакле, IL-33 има важну улогу у хомеостази масног ткива не само у нормалним условима, већ и у патолошким окружењима попут гојазности (83). У гојазности масно ткиво је инфилтрисано значајним бројем неутрофила који луче ензим еластазу. Иако је еластаза штетна у контексту гојазности и игра битну улогу у успостављању локалног запаљења, показало се да овај ензим доприноси побољшању активности егзогеног IL-33 (84).

## 1.10. Депресија и метаболички синдром

Депресија представља један од водећих узрока инвалидитета широм света, са проценама да преко 300 милиона људи данас пати од овог поремећаја. Упркос вишеструким модалитетима лечења који су доступни за велики депресивни поремећај (МДД), мање од 40% пацијената постиже ремисију након почетног тока лечења (85, 86). Повећано разумевање неуробиолошких повезаности симптома депресије значајно би побољшало развој нових терапијских циљева и ефикасних третмана, чиме би се побољшао квалитет живота пацијената који пате од депресивних поремећаја.

## 1.11. Симптоматологија

Током депресивне епизоде, особа доживљава депресивно расположење (осећај се тужно, раздражљиво, празно) или губитак задовољства или интересовања за активности, већи део дана, скоро сваки дан, најмање две недеље. Такође, присутно је и неколико других симптома, који могу укључивати лошу концентрацију, осећај претеране кривиче или ниске самопоштовања, безнађе у погледу будућности, мисли о умирању или самоубиству, поремећен сан, промене у апетиту или тежини и осећај посебног умора или слабе енергије. У неким културним контекстима, људи могу лакше изразити своје промене расположења у облику телесних симптома које осећају (нпр. бол, умор, слабост). Ипак, код депресије ови физички симптоми нису последица неког другог здравственог стања. Током депресивне епизоде, особа доживљава значајне потешкоће у личним, породичним, друштвеним, образовним, професионалним и/или другим важним областима функционисања. Депресивна епизода се може категорисати као блага, умерена или тешка у зависности од броја и тежине симптома, као и утицаја на функционисање појединца. Постоје различити обрасци поремећаја расположења укључујући: депресивни поремећај једне епизоде, што значи прва и једина епизода особе); рекурентни депресивни поремећај, што значи да особа има историју најмање две депресивне епизоде; и биполарни поремећај,

што значи да се депресивне епизоде смењују са периодима маничних симптома, који укључују еуфорију или раздражљивост, повећану активност или енергију, и друге симптоме као што су повећана причљивост, тркачке мисли, повећано самопоштовање, смањена потреба за сном, растресеност и импулсивно безобзирно понашање (87). Дијагностичка евалуација пацијената са депресивним поремећајима заснива се на скупу знакова и симптома који су дефинисани Дијагностичким и статистичким приручником за менталне поремећаје, 5. издање (DSM-5). На основу критеријума DSM-5, МДД карактерише присуство најмање пет симптома током две узастопне недеље. Генерално, симптоми депресије могу се класификовати у три димензије: 1) „психолошки симптоми“, широк концепт који често укључује основне симптоме депресивног расположења, као и осећај безвредности, кривице и самоубилачке мисли, 2) „когнитивни симптоми“, као што су оштећена способност размишљања или концентрације, и 3) „неуровегетативни симптоми“, као што су проблеми са спавањем, умор или губитак енергије и промене у апетиту. Јаки докази сугеришу да запаљење игра значајну улогу у патофизиологији депресивних поремећаја. Утврђено је да пацијенти са МДД имају повећане инфламаторне маркере у крви попут IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и CRP (88, 89). Оно што је посебно битно је да су повећања ових молекула повезана са лошијим исходима лечења антидепресивима (90). Постоји више путева помоћу којих периферна запаљење може деловати на мозак и довести до велике депресивне епизоде, попут вагуса, региони са повећаном пропустљивошћу у крвно-можданој баријери али и транспортни системи цитокина (91). Кроз ове путеве, цитокини могу утицати на централну синтезу и поновно преузимање моноаминских неуротрансмитера, укључујући допамин, серотонин и норепинефрин (92). Ови налази јачају идеју да запаљење може допринети развоју и напредовању МДД модулирањем ослобађања и стварања неуротрансмитера у мозгу. Иако је прозапаљенски стање добро документовано у клиничкој и субклиничкој депресији (89, 88), значајна варијабилност уочена је у различитим студијама (88). Ова варијабилност у налазима може бити последица чињенице да је депресија хетероген поремећај и по својој симптоматологији и по патофизиологији (93). Већина студија које повезују депресију са прозапаљенским стањем испитивале су депресивне поремећаје само као део пратећи свог истраживања. Релативно мали број студија је испитиво маркере запаљења у односу на специфичне симптоме или димензије депресије, а још мање студија је испитивало такве повезаности у лингитудиналним студијама. Студије које испитују повезаност запаљења и димензија депресије су на различите начине испитивале ову повезаност. Оне су укључивале испитивање на различитим популацијама (нпр. клиничке узорке или узорке заједнице), користиле различите скале за процену депресије, различите димензионалне класификације, различите статистичке приступе и анализе као и различите маркере запаљења те је потребно усагласити критеријуме даљих истраживања ради добијања смислених закључака.

## **2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

## 2.1. Циљеви истраживања

Основни циљ истраживања био је испитивање концентрације адипоцитокина и дистрибуције масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Утврђивање разлика између пацијената са метаболичким синдромом и пацијената без метаболичког синдрома у односу на: демографске карактеристике, антропометријске, инфламаторне и метаболичке параметре; параметре гликорегулације, липорегулације и телесног састава; концентрације адипоцитокина у периферној крви.

2. Утврђивање корелације концентрације адипоцитокина са антропометријским параметрима и параметрима гликорегулације, липорегулације и телесног састава.

3. У зависности од развојних фаза МС анализа антропометријске параметаре и детерминантне телесног састава, параметре инфламације, гликорегулације и липорегулације, као и концентрацију адипоцитокина.

4. Анализа учесталости испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдромом у односу на пацијенте без метаболичког синдрома.

## 2.2 Хипотезе истраживања:

1. Пацијенти са метаболичким синдромом имају измењене вредности адипоцитокина у поређењу са испитаницима без метаболичког синдрома; пацијенти са метаболичким синдромом имају смањен ниво адипонектина и повећан ниво висфатина у плазми у односу на испитанике без метаболичког синдрома
2. Нивои висфатина имају позитивну корелацију са параметрима гликорегулације (IFG, HOMA-IR, HbA1C), антропометријским параметрима и дистрибуцијом масног ткива (BMI, %FAT, OS/OK, OS/TV), параметрима липорегулације (триглицериди и LDL) и негативну корелацију са HDL; нивои адипонектина имају позитивну корелацију са HDL и негативну корелацију са параметрима гликорегулације (IFG, HOMA-IR, HbA1C), антропометријским параметрима и дистрибуцијом масног ткива (BMI, %FAT, OS/OK, OS/TV), параметрима липорегулације (триглицериди и LDL)
3. Пацијенти са метаболичким синдромом имају измењене вредности адипоцитокина у зависности од фазе метаболичког синдрома
4. Учесталост испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдромом је већа у односу на пацијенте без метаболичког синдрома

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### 3.1 Врста студије

Истраживање је спроведено као клиничка операциона студија пресека у периоду од 2016. до 2018. год у Универзитетском Клиничком центру Крагујевац. Све особе које су учествовале у студији дале су писмени информисани пристанак, а узорци крви су узети у складу са протоколима одобреним од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац, Србија (бр. 01/2154, датум 22. фебруар 2016 године). Студија је спроведена у складу са принципима Хелсиншке декларације.

### 3.2. Испитаници

Испитаници су регрутовани из популације пацијената прегледаних у Ендокринолошкој амбуланти, Интерне клинике, Клиничког центра Крагујевац, који су након прегледа упућени у Дневну болницу Центра за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клиничког центра Крагујевац на даље испитивање. Истраживање је урађено на 134 испитаника. Испитивана популација је подељена у две групе испитаника: прву групу су чинили испитаници са метаболичким синдромом, другу групу су чинили испитаници без метаболичког синдрома (контролна група, здрави испитаници).

### 3.3 Узorkовање

У студији је коришћен „згодни” узорак (испитаници који задовољавају критеријуме за укључивање).

Критеријуми за укључивање:

- (1) старији од 18 година,
- (2) потписан формулар информисаног пристанка (дато довољно времена после детаљног информисања о студији)

Критеријуми за искључивање:

- (1) од раније познат дијабетес мелитус,
- (2) испитаници који у терапији имају оралне антидијабетике, лекове за гојазност, гликокортикостероиде, имуномодулаторне лекове, антипсихотике и антидепресиве,
- (3) испитаници који су имали акутну инфекцију у последње 2 недеље,
- (4) испитаници који су имали малигне болести унутар протеклих 5 година осим базоцелуларног карцинома,
- (5) инсуфицијенција јетре и бубрега

Прву групу чине пацијенти код којих је постављена дијагноза метаболичког синдрома на основу IDF класификације. Ова група има 80 испитаника.

Према IDF (International Diabetes Federation) консезусу, дијагноза метаболичког синдрома је постављена пацијенту уколико има абдоминални тип гојазности са вредностима обима струка преко 94cm за мушкарце и преко 82cm за жене, и још два од четири критеријума (94):

- 1) артеријски крвни притисак са вредностима већим или једнаким 130/85mmHg
- 2) вредности гликемије у крви наше веће или једнаке 5,6mmol/l
- 3) вредности триглицерида у крви веће или једнаке 1,7mmol/l
- 4) вредности HDL холестерола у крви мање од 1,03mmol/l за мушкарце и 1,29mmol/l за жене

Пацијенти у групи са метаболичким синдромом су након одрађивања OGTT теста подељени у 4 подгрупе (фазе метаболичког синдрома):

- Пацијенти са нормалном толеранцијом глукозе (НТГ) и нормалном инсулинемијом (НИ)
- Пацијенти са нормалном толеранцијом глукозе (НТГ) и хиперинсулинемијом (ХИ)
- Пацијенти са патолошком толеранцијом глукозе (ПТГ) и хиперинсулинемијом (ХИ)
- Пацијенти са патолошком толеранцијом глукозе (ПТГ) и нормалном инсулинемијом/хипоинсулинемијом (НИ)

Референтне вредности током OGTT теста:

1. Нормална толеранција глукозе- гликемија 0 мин( наше) 4,1-5,7mmol/l и гликемија у 120min до 7,8mmol/l
2. Нормална инсулинемија- инсулинемије 0мин (наште) до 4,3pmol/L и инсулинемија у 120мин до 19,9pmol/L.

Патолошке вредности током OGTT теста:

1. Патолошка толеранција глукозе- гликемија 0мин (наште) 5,7-7,0mmol/l или/и гликемија у 120мин 7,8-11,1mmol/l
2. Хиперинсулинемија- инсулинемија у 120мин > 20 pmol/L.

Другу групу (контролна) чине 67 испитаника који на основу IDF класификације не испуњавају услове за постављање дијагнозе метаболичког синдрома, односно здрави испитаници.

У другој фази истраживања, испитанике са метаболичким синдромом смо поделили у 2 подгрупе према медијани адипонектина (cut off 80ng/ml), односно подгрупа са ниским нивом адипонектина и подгрупа са високим нивом адипонектина.

### **3.4. Варијабле које су мерене у студији**

#### **Протокол истраживања**

Одмах по регрутовању испитаника вршена су испитивања по следећем редоследу:

1. Основне карактеристике испитаника и клинички параметри/знаци на пријему: животна доб, пол, придружене болести, артеријски крвни притисак, присуство/одсуство акантозе (acanthosis nigricans), физикални преглед срца, плућа и абдомена.
2. Антропометријска мерења

Телесна висина (TV) свих учесника током истраживања је мерена антропометром Мартин типа са прецизношћу од 0,1cm, док је телесна тежина (kg) одређена медицинском вагом.

Одређивање индекса телесне масе (Body Mass Index, BMI) је мерено по следећој формули телесна маса (kg)/ квадрата телесне висине (m<sup>2</sup>).  
Обим струка (OS) мерен је центиметарском траком на крају ексспиријума а на средини растојања између најниже тачке ребара и највише тачке феморалног гребена карлице.

Обим кука (OK) је мерен у пределу максималне протрузије великог трохантера бутне кости, и приказан у центриметрима (cm).  
Израчунавање односа обима струка и обима кукова (Waist to Hip Ratio, (WHR) indeks) је вршено између два предходна параметра (OS/OK).

Мерење крвног притиска је рађено у седећем положају на надлактици доминантне руке, након краћег одмора, аускултаторном методом по Korotkoff-у, у мерним јединицама mmHg.

3. Електрокардиограм (ЕКГ) је рађен одмах по пријему пацијената на 12 каналном ЕКГ апарату.

#### 4. Лабараторијска мерења

Све биохемијске анализе одређиване су у Служби за лабораторијску дијагностику Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Венска крв је узоркована рутински при хоспитализацији, након 12 сати гладовања.

Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом (KKS) одређивана је на хематолошком бројачу DxH 800, *Beckman Coulter Analyzers* методом електричне импеданце.

Клиничко биохемијски параметри: CRP, укупни холестерол (tHOL), LDL-холестерол (LDL), Non HDL-холестерол, HDL-холестерол (HDL), триглицерида (TAG), Ремнант холестерол, гликозирани хемоглобин (HbA1c), уреа, креатинин, мокраћна киселина, AST, ALT, GGT и ALP, одређивани су на биохемијском анализатору Oly AU680, *Beckman Coulter Analyzers*.

Фибриноген је одређиван на анализатору STAGO R Max 3, произвођача S.A.S. , а седиментација(SE) на апарату *Greiner Vacuette SRS 100/II* .

За одређивање концентрација: tHOL, HDL-а, TAG, урее, креатинина, мокраћне киселине, као и активности ензима: AST-а, ALT-а, GGT-а и ALP-а коришћена је спектрофотометријска метода.

Концентрација LDL- холестерола одређивана је индиректним методом по формули *Fridenwald-а* и сарадника и то:  $LDL = tHOL - TAG / 2.2 - HDL$  (уз услов да је ниво TAG < 4.5 mmol/l).

Концентрација Non HDL-а израчунавана је индиректним методом по формули :  
 $Non\ HDL = tHOL - HDL$ .



Концентрација CRP-а одређивана је имунотурбидиметријском методом док је за одређивање концентрације фибриногена коришћена метода по *Clausu*. HbA1C% је одређиван методом турбидиметријске имуно-инхибиције.

Референтне вредности за одређиване биохемијске параметре су следећи: tHOL (3.1-5.2mmol/l), LDL (0.1-3.5mmol/l), HDL ((1.1-2.5mmol/l), TAG (0.1-1.7mmol/l), Ремнант холестерол (<0.9mmol/l), HbA1C (<5.6%), CRP (0-5mg/l), фибриноген (2.0-4,5g/l), мокраћна киселина (154-428), уреа (3.0-8.0mmol/l), креатинин (49-106umol/l), AST (0-40IU/L), ALT (0-40IU/L), ALP (34-104IU/L), GGT (7-50IU/L).

5. Орални тест толеранције глукозе (OGTT) са 75g глукозе. Пацијент је најмање 3 дана пре теста на уобичајеној исхрани (по саставу и количини хране). Тест је започињан ујутру у периоду 07:00 до 09:00 сати. Током теста пацијент није имао калоријски унос, физичку активност и није конзумирао дуван. Након пласирања брауниле у кубиталну вену узимани су узорци крви за одређивање гликемије и инсулинемије у 0 min (наште) непосредно пре оптерећења глукозом. Након тога пацијенту је дато да попије 75g глукозе у 200ml воде, током 5 минута. Узорци крви за одређивање гликемије и инсулинемије су узимани 30±5min, 60±5min и 120±5min након оралног оптерећења глукозом. Гликемија је одређивана у стандардном лабораторијском поступку у Централној биохемијској лабораторији, УКЦ Крагујевац, а инсулинемија је одрађена методом радиоимуноесеја у Центру за Нуклеарну медицину УКЦ Крагујевац.

#### 6. Хомеостатски индекси инсулинске сензитивности

*Индекси инсулинске резистенције у базалним условима (наште):*

1. НОМА-IR индекс (Homeostasis model assesment-insulin resistance) се израчунава на основу базалних вредности гликемије и инсулинемије по следећој формули: НОМА-IR=(инсулинемија наште (mU/l) x гликемија наште (mmol/l))/22.5. Он је прецизан показатељ инсулинске резистенције (95).

2. QUIKI индекс се израчунава по следећој формули:  $1/\log(\text{инсулинемија наште}) + \log(\text{гликемија наште})$ . Квантитативни индекс провере инсулинске сензитивности (QUIKI) је емпиријски изведена математичка трансформација базалних вредности гликемије и инсулина, омогућава прецизну вредност индекса инсулинске сензитивности (96).

*Индекси инсулинске секреције у базалним условима (наште):*

1. НОМА beta се израчунава по следећој формули:  $(20 \times \text{инсулинемија наште}) / (\text{гликемија наште} - 3,5)$ . Он је показатељ функције бета ћелија панкреаса у базалним условима и изражава се у % (96).

*Индекси инсулинске секреције добијени из података оралног теста оптерећења(OGTT):*

1. Индекс диспозиције (DI) служи за процену секреторне функције бета ћелија и представља однос инсулинске резистенције и функције бета ћелија. Другим речима овај индекс заправо процењује инсулинску секрецију у односу на инсулинску резистенцију. У лонгитудиналним студијама код одраслих показао се као добар предиктивни фактор за развој дијабетеса типа 2 (97).

*Индекси инсулинске сензитивности који се израчунавају уз помоћ OGTT:*

1. Matsuda индекс се израчунава по следећој формули:  $10000/\sqrt{G_0 \times I_0 \times G_{mean} \times I_{mean}}$ . Овај индекс пружа нам адекватну процену инсулинске активности целог тела. (98.). ( $G_0$ - гликемија у 0мин;  $G_{mean}$ -средња вредност гликемија у OGTT;  $I_{mean}$ - средња вредност инсулинемија у OGTT-у)

2. Cadherolm индекс се израчунава по следећој формули:  $[75,000 + (G_0 - G_{120}) \times 1.15 \times 180 \times 0.19 \times BW] / (120 \times \log I_{mean} \times G_{mean})$ . Он представља периферну инсулинску осетљивост (99). ( $G_0$ - гликемија у 0мин;  $G_{120}$ - гликемија у 120мин OGTT; BW (Body weight) телесна тежина;  $G_{mean}$ -средња вредност гликемија у OGTT;  $I_{mean}$ - средња вредност инсулинемија у OGTT-у)

3. Gutt индекс по следећој формули:  $[75,000 + (G_0 - G_{120}) \times 0.19 \times BW] / (120 \times \log [(I_0 + I_{120})/2] \times [(G_0 + G_{120})/2])$  (100). ( $G_0$ - гликемија у 0мин;  $G_{120}$ - гликемија у 120мин OGTT-у;  $I_0$ -инсулинемија у 0мин OGTT-у;  $I_{120}$ - инсулинемија у 120мин OGTT-у; BW (Body weight) телесна тежина)

4. Stumvoll индекс по следећој формули:  $0.156 - 0.0000459 \times I_{120} \text{ (pmol/L)} - 0.000321 \times I_0 \text{ (pmol/L)} - 0.00541 \times G_{120} \text{ (mmol/L)}$  (101). ( $G_{120}$ - гликемија у 120мин;  $I_0$ -инсулинемија у 0мин OGTT;  $I_{120}$ - инсулинемија у 120мин OGTT-у)

7. DXA-Whole body (Dual-energy X-ray absorptiometry) је рађена у Кабинету за остеодензитометрију, УКЦ Крагујевац у циљу процене телесног састава (апсолутна вредност и релативни удео масе костију, мишића и масе масног ткива). Код свих пацијената је урађена DXA - Whole body анализа двоструком енергетском апсорпциометријом рендгенских зрака користећи одговарајуће протоколе позиционирања и снимања. За ову методу је коришћен Hologic уређај калибрисан према TBAR1209-NHANESBCA (102). Код испитаника је анализиран телесни састав, а у том циљу супраћено измерени и изведени следећи параметр: количина андроидне масти, количина трупне масти, количина укупне масти, однос трупне и укупне масти, проценат удео укупне телесне масти.

8. Одређивање нивоа адипоцитокина (адипонектина и висфатина), и параметара системске инфламације (IL1, IL6 и IL33 ) путем ELISA методе.

Код пацијената су узимани узорци крви наштину, након чега је вршено центрифугирање. Узорци плазме су чувани на температури дубоког замрзавања -80C до анализе. Анализа је рађена ELISA тестом према упуству произвођача. Концентрација адипонектина у плазми одређивана је ELISA методом специфичним за хумани адипонектин (Elabscience, Houston, Texas, USA каталогски број E-EL-H5621).

Концентрација висфатина у плазми одређивана је ELISA методом специфичним за хумани висфатин (Elabscience, Houston, Texas, USA каталогски број E-EL-H1763). Концентрација IL 1 у плазми одређивана је ELISA методом специфичним за хумани IL1 (Elabscience, Houston, Texas, USA каталогски број DY201). Концентрација IL 6 у плазми одређивана је ELISA методом специфичним за хумани IL6 (Elabscience, Houston, Texas, USA каталогски број DY206). Концентрација IL 33 у плазми одређивана је ELISA методом специфичним за хумани IL33 (Elabscience, Houston, Texas, USA каталогски број DY3625).

Поступак извођења ELISA методе:

Ензимски имуносорбентни тест (ELISA) је уобичајено коришћен аналитички биохемијски тест, који су први описали *Ева Енгвалл и Петер Перлманн 1971. године*. Тест користи тип ензимског имуноесеја (ЕИА) у чврстој фази за откривање присуства лиганда (обично протеина) у течном узорку користећи антитела усмерена на протеин који се мери. ELISA се користи као дијагностички алат у медицини, и биотехнологији, као и као провера квалитета у разним индустријама. У најједноставнијем облику ELISA-е, антигени из узорка који се тестирају су причвршћени за површину. Затим се одговарајуће антитело наноси на површину тако да може да веже антиген. Ово антитело је повезано са ензимом, а затим се уклањају сва невезана антитела. У завршном кораку додаје се супстанца која садржи супстрат ензима. Ако је било везивања, накнадна реакција производи сигнал који се може детектовати, најчешће промену боје. Извођење ELISA-е укључује најмање једно антитело са специфичношћу за одређени антиген. Узорак са непознатом количином антигена се имобилише на чврсту подлогу (обично полистиренска микротитарска плоча) или неспецифично (путем адсорпције на површину) или специфично (преко хватања другим антителом специфичним за исти антиген, у „сендвичу“). Након што се антиген имобилише, додаје се детекционо антитело, формирајући комплекс са антигеном. Антитело за детекцију може бити ковалентно везано за ензим или се може детектовати помоћу секундарног антитела које је повезано са ензимом путем биокоњугације. Између сваког корака, плоча се обично пере благим раствором детерџента да би се уклонили сви протеини или антитела која нису специфично везана. Након завршног корака испирања, плоча се развија додавањем ензимског супстрата да би се произвео видљив сигнал, који указује на количину антигена у узорку.

9. За потребе овог истраживања користили смо Бекову (Beck) скалу депресивности (BDI) као показатељ депресивних симптома.

За процену депресивних симптома (симптома и тежине депресије) постоје бројне скале. Најпознатији и највише коришћен је Беков упитник за самопроцену депресивности (BDI) како код одрасле особе, тако и на популацији адолосцената (103). Током овог истраживања смо користили валидацију упитника од стране *Нововића и сарад.* (104). Време потребно за попуњавање овог упитника је износило око 5-10 мин коју је попуњавао сам пацијент. Упитник садржи 21 питање, при чему се заокружује један од могућа 4 понуђена одговора. Свако питање се рачуна од 0 до 3 поена, при чему веће вредности означавају већи интензитет присутних симптома код испитаника. У овом упитнику максималан број поена је 63, при чему постоји степен градације депресивности. Одсуство депресивности је код испитаника са скором од 0 до 13, блага депресија је од 14 до 19, умерена депресија је од 20 до 28, док тешка депресија је код скорва већи од 29 бода.

### 3.5. Снага студије и величина узорка

Величина група одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 и величине ефекта од 0,49. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (G\*Power software 3.2.1) и двосмерног

T-теста за независне узорке уз расподелу пацијената по групама у односу 1:1, израчуната је укупна величина узорка од 134 пацијената, подједнаког броја по групама, најмање по 67 пацијената у свакој групи. Величина ефекта је преузета из студије *Xi Chang и сарадника (2014год)* у којој је мерен серумски ниво висфатина код пацијената са метаболичким синдромом и оних који нису имали наведени поремећај. Концентрација висфатина у серуму је била знатно виша код пацијената са метаболичким синдромом ( $1.25 \pm 0.32$ ) у односу на пацијенте у контролној групи (пацијенти без метаболичког синдрома) (105).

#### Статистичка обрада података

Пре започињања статистичке анализе добијених података, лабораторијски извештаји са резултатима пацијената су анонимизирани и додељен им је истраживачки број (ради заштите приватности пацијената, код је познат само истраживачу). Затим је формирана електронска база података у програму SPSS верзија 22.0. Одређена је средња вредност, стандардна девијација (SD), као и нормалност расподеле свих континуалних варијабли од интереса (нормалност расподеле вредности унутар група је анализирана коришћењем KolmogorovSmirnov и Shapiro-Wilk тестовима). Континуалне варијабле су презентоване као средња вредност  $\pm$  SD у тексту и табелама. Категоријске променљиве су представљене на два начина, у апсолутним вредностима али и као пропорција испитаника са одређеном карактеристиком. За поређење средњих вредности континуалних варијабли, у ситуацијама поређења две групе испитаника коришћен је независни T тест док је за истовремено поређење три или више група коришћена једнофакторска ANOVA. У случајевима неправилне расподеле варијабли за поређење две групе испитаника коришћен је Mann-Whitney-ов U тест (непараметарски тест) док је за истовремено поређење три или више група коришћен Kruskal-Volison тест а затим и Mann-Whitney-ов U тест (непараметарски тест). У анализама у којима смо поредили три или више група, кориговали смо грешку првог типа  $\alpha$  у зависности од броја група, како би повећали тачност анализа. У анализама у којима смо поредили три групе, статистички значајним смо сматрали ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 2,5% ( $p < 0.025$ ). У анализама у којима смо поредили пет група, статистички значајним смо сматрали ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 1% ( $p < 0.010$ ). За поређење категоријских променљивих користили смо  $\chi^2$  тест. Повезаност између параметара од интереса испитивана је израчунавањем Пирсоновог коефицијента  $r$  или Спирмановог  $r_o$ , у зависности од нормалности њихове расподеле. Након евентуалног утврђивања повезаности између два параметра употребом линеарне регресије смо утврђивали смер повезаности. Анализу коваријансе смо користили у случајевима када је било неопходно искључити утицај неког трећег параметра и његове промене на друге две варијабле које су међусобно повезане. Статистички значајним сматрали смо све резултате где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ( $p < 0.05$ ). Добијени резултати истраживања су приказани табеларно.

## **4. РЕЗУЛТАТИ**

## 4.1. Утврђивање разлика између пацијената са метаболичким синдромом и контролне групе

### 4.1.1. Анализа општих карактеристике испитиване популације

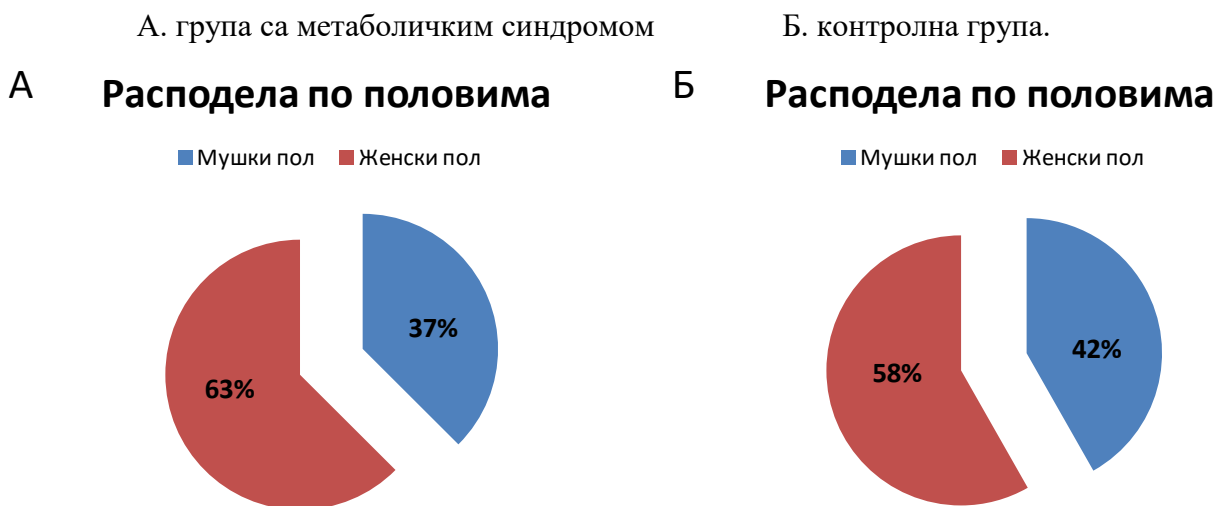
Наше истраживање обухватало је 147 испитаника који смо поделили у две групе. Опште карактеристике обе групе испитаника представљене су у табели 1. Прву групу чинило је 80 испитаника са дијагнозом МС док је другу групу испитаника тј контролну групу чинило 67 здравих испитаника. Анализа општих карактеристика испитиваних популација није показала присуство значајне разлике у заступљености полова између група. У групи испитаника са МС било је 30 испитаника мушког пола (37.5%) уз 50 испитаника женског пола (62.5%). У контролној групи испитаника, особа мушког пола било је 28 (41.7%) док је испитаника женског пола било 39 (58.2%). Просечна старост испитаника у посматраним групама била је слична, без статистички значајне разлике. У групи испитаника са МС просечна старост је износила  $43.28 \pm 16.28$  година док је просечна старост у контролној групи испитаника износила  $36.98 \pm 17.38$ . Анализа података добијених у контексту личне анамнезе, показала је значајно већу учесталост испитаника са ХТА у групи са МС 39 (48.8%) у поређењу са 9 (13.6%) испитаника са истим стањем у контролној групи ( $p < 0.0005$ ). Сви испитаници са дијагнозом ХТА, у обе посматране групе, имали су прописану терапију антихипертензивима ( $p < 0.0005$ ). Поред ХТА, уочена је значајно већа учесталост испитаника са ХЛП у групи са МС 30 (37.5%) у поређењу са 8 (12.1%) испитаника са истим стањем у контролној групи ( $p < 0.0005$ ). Иако је утврђена значајно већа учесталост испитаника са ХЛП у групи са МС, није било значајне разлике између група у третману ових испитаника. Само 5 (6.3%) испитаника у групи са МС и 3 (4.5%) у контролној били су третирани антилипемцима ( $p 0.471$ ). Овако низак обухват антилипемцима испитаника са МС представља озбиљан проблем у њиховом лечењу. Такође, није уочена значајна разлика у учесталости гестацијског дијабетеса 7 (8.8%) vs 3 (4.5%) ( $p 0.254$ ), конзумирања цигарета 31 (38.8%) vs 21 (31.8%) ( $p 0.281$ ), као ни појаве малигнух болести 2 (2.5%) vs 1 (1.5%) ( $p 0.572$ ). Анализа података добијених у контексту пододичне анамнезе није показала присуство значајних разлика између група у присуству КВБ 44 (55.0%) vs 31 (47.0%) ( $p 0.212$ ); дијабетеса 39 (48.8%) vs 31 (47.0%) ( $p 0.481$ ) и малигнух болести 21 (26.3%) vs 23 (34.8%) ( $p 0.172$ ).

**Табела 1. Опште карактеристике испитиване популације**

Опште карактеристике испитиване популације		МС група	Контролна група	Р
Средња вредност ± СД				
<b>Испитаници</b>		30/50	28/39	0.591*
<b>Старост (године)</b>		43.28 ± 16.28	36.98 ± 17.38	0.089*
<b>Лична анамнеза</b>				
<b>ХТА</b>	Да	39 (48.8%)	9 (13.5%)	<b>&lt;0.0005*</b>
	Не	41 (51.2%)	57 (86.5%)	
<b>ХТА терапија</b>	Да	39 (48.8%)	9 (13.5%)	<b>&lt;0.0005*</b>
	Не	41 (51.2%)	57 (86.5%)	
<b>ХЛП</b>	Да	30 (37.5%)	8 (11.9%)	<b>&lt;0.0005*</b>
	Не	50 (62.5%)	59 (88.1%)	
<b>ХЛП терапија</b>	Да	5 (6.3%)	3 (4.5%)	0.471*
	Не	75 (93.8%)	64 (95.5%)	
<b>Гестациски дијабетес</b>	Да	7 (8.8%)	3 (4.5%)	0.254*
	Не	73 (91.3%)	63 (95.5%)	
<b>Конзумирање цигарета</b>	Да	31 (38.8%)	21 (31.3%)	0.281*
	Не	40 (50.0%)	42 (62.6%)	
	Бивши	9 (11.3%)	4 (5.9%)	
<b>Малигне болести</b>	Да	2 (2.5%)	1 (1.5%)	0.572*
	Не	78 (97.5%)	66 (98.5%)	
<b>Погодична анамнеза</b>				
<b>КВБ болести</b>	Да	44 (55.0%)	31 (46.3%)	0.212*
	Не	36 (45.0%)	36 (53.7%)	
<b>Дијабетес</b>	Да	39 (48.8%)	31 (46.3%)	0.481*
	Не	41 (51.2%)	36 (53.7%)	
<b>Малигне болести</b>	Да	21 (26.3%)	23 (34.3%)	0.172*
	Не	59 (73.8%)	44 (65.7%)	

\* $\chi^2$  тест

**График 1. Распореда полова у испитиваним групама:**



Анализа нивоа стручне спреме показала је значајано већу учесталост испитаника са нижом и средњом стручном спремом уз истовремено мању учесталост студентске популације и испитаника са високом стручном спремом у групи са МС (p 0.003) (табела 2).

**Табела 2. Анализа нивоа стручне спреме**

Карактеристике	МС група	Контролна група	P
Средња вредност ± СД			
Ниска стручна спрема(НСС)	6 (7,4%)	3 (4,5%)	
Средња стручна спрема(ССС)	55 (68,7%)	31 (46,2%)	<b>0.003*</b>
Студентска популација	2 (2,6%)	11 (16,4%)	
Висока стручна спрема(ВСС)	17 (21,2%)	22 (32,8%)	

\*  $\chi^2$  тест

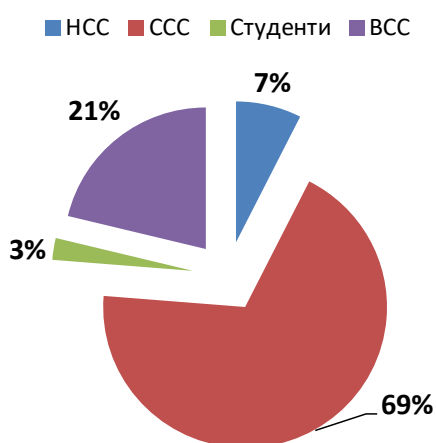


## График 2. Приказ расподеле нивоа стручне спреме у испитиваним групама:

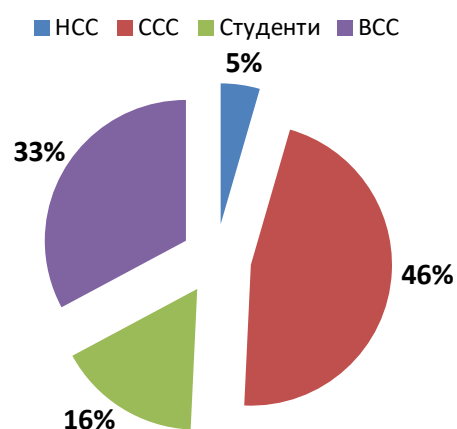
А. група са метаболичким синдромом

Б. група без метаболичког синдрома  
(контролна група)

### А Ниво стручне спреме



### Б Ниво стручне спреме



Нижа стручна спрема(HCC), средња стручна спрема(CCC), студенти, висока стручна спрема(BCC)

#### 4.1.2. Анализа клиничких карактеристика испитиване популације

Након анализе општих карактеристика испитиваних популација анализирали смо разлике у присутним клиничким манифестацијама (табела бр.3). Група испитаника са МС имала је значајно више вредности систолног ( $p < 0.0005$ ) и дијастолног крвног притиска ( $p < 0.001$ ) у односу на контролну групу испитаника. Средња вредност систолног крвног притиска у групи испитаника са МС била је  $130.58 \pm 21.72$  mmHg у поређењу са  $115.34 \pm 14.42$  mmHg док су вредности дијасталног притиска биле  $83.88 \pm 12.49$  mmHg у односу на  $76.86 \pm 9.63$  mmHg. У истој групи испитаника уочена је значајно већа присутност асantosis nigricans ( $p < 0.0005$ ) и то код 23 испитаника (28.7%) док у контролној групи испитаника није уочена појава истог феномена. Група испитаника са МС имала је значајно више вредности обима струка ( $p < 0.0005$ ), обима кука ( $p < 0.0005$ ). Просечан обим струка у групи испитаника са МС био је  $107.63 \pm 12.07$  cm у односу на  $87.31 \pm 12.01$  cm у контролној групи, док је просечана вредност обима кука у групи испитаника са МС била  $115.25 \pm 11.49$  cm у односу на  $103.59 \pm 10.16$  cm у контролној групи. Истовремено је однос обима струка и обима кука ( $p < 0.0005$ ), као и ВМІ ( $p < 0.0005$ ) био значајно већи у групи испитаника са МС. Просечна вредност односа обима струка и обима кука у групи испитаника са МС била је  $0.93 \pm 0.07$  у односу на  $0.83 \pm 0.06$  у контролној групи, док је просечна вредност ВМІ у групи испитаника са МС била  $31.71 \pm 6.05$  kg/m<sup>2</sup> у односу на  $24.68 \pm 4.76$  kg/m<sup>2</sup> у контролној групи.

Табела 3. Клиничке карактеристике испитиване популације

Клиничке карактеристике	МС група	Контролна група	Р
Средња вредност ± СД			
Систолна ТА (mmHg)	130.58 ± 21.72	115.34 ± 14.42	<0.0005*
Дијастолна ТА (mmHg)	83.88 ± 12.49	76.86 ± 9.63	<0.001*
Acantosis nigricans(AN)	Da 23 (28.7%)	0 (0.0%)	<0.0005***
	Ne 57 (71.3%)	65 (100%)	
Обима струка (cm)	107.63 ± 12.07	87.31 ± 12.01	<0.0005*
Обима кука (cm)	115.25 ± 11.49	103.59 ± 10.16	<0.0005*
Однос обима струка и обима кука	0.93 ± 0.07	0.83 ± 0.06	<0.0005**
ВМИ (kg/m <sup>2</sup> )	32.71 ± 6.05	24.68 ± 4.76	<0.0005*

\* Mann Whitney U Test; \*\* Independent sample T test; \*\*\*  $\chi^2$  тест

#### 4.1.3. Анализа маркера инфламације

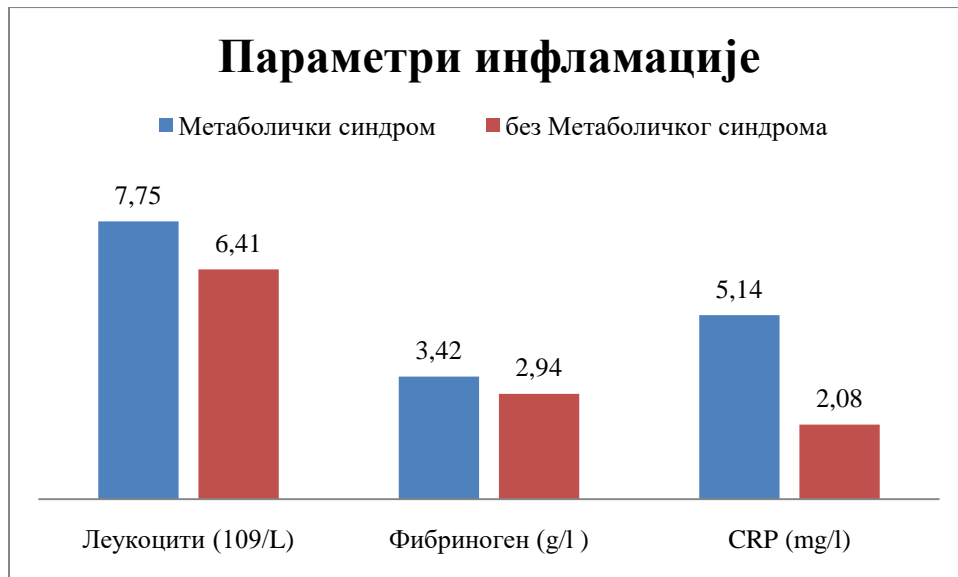
Након анализе клиничких карактеристика анализирали смо маркере инфламације у испитиваним групама (табела бр.4). Анализа маркера инфламације показала је значајно више вредности броја леукоцита ( $p < 0.0005$ ), концентрације фибриногена ( $p < 0.0005$ ) и CRP-а ( $p < 0.0005$ ) у групи испитаника са МС, док у брзини седиментације (SE), као и концентрацијама интерлеукина 1 и 6 није било разлике. Просечна брзина седиментације у групи са МС била је  $11.01 \pm 6.97 \text{ mm/h}$  у односу на  $10.91 \pm 9.02 \text{ mm/h}$  у контролној групи. Просечан број леукоцита био је значајно већи  $7.75 \pm 2.22 \times 10^9/\text{L}$  у односу на  $6.41 \pm 1.41 \times 10^9/\text{L}$  у контролној групи. Просечна концентрација фибриногена била је значајно већа  $3.42 \pm 0.62 \text{ g/l}$  у односу на  $2.94 \pm 0.60 \text{ g/l}$  у контролној групи. Просечна концентрација CRP-а била је значајно већа  $5.14 \pm 4.78 \text{ mg/l}$  у односу на  $2.08 \pm 1.26 \text{ mg/l}$  у контролној групи. У концентрацијама интерлеукина 1 и 6 није било значајних разлика, са просечним концентрацијама интерлеукина 1 од  $8.03 \pm 7.26 \text{ pg/ml}$  у односу на  $6.52 \pm 3.79 \text{ pg/ml}$  као и интерлеукина 6 од  $11.21 \pm 5.82 \text{ pg/ml}$  у односу на  $9.87 \pm 4.11 \text{ pg/ml}$  у контролној групи испитаника.

Табела 4. Маркери инфламације

Карактеристике	МС група	Контролна група	Р
Средња вредност ± СД			
Седиментација(mm/h)	11.01 ± 6.97	10.91 ± 9.02	0.160*
Број леукоцита( $10^9/L$ )	7.75 ± 2.22	6.41 ± 1.41	<0.0005*
Фибриноген(g/l)	3.42 ± 0.62	2.94 ± 0.60	<0.0005*
CRP(mg/l)	5.14 ± 4.78	2.08 ± 1.26	<0.0005*
IL-1(pg/ml)	8.03 ± 7.26	6.52 ± 3.79	0.473*
IL-6(pg/ml)	11.21 ± 5.82	9.87 ± 4.11	0.369*

\* Mann Whitney U Test;

График 3. Приказ параметара инфламације у испитиваним групама:



Графички је приказана статичка значајност између испитиваних група за параметре инфламације: Леукоцити ( $p < 0,0005$ ), фибриноген ( $p < 0,0005$ ) и CRP-а ( $p < 0,0005$ ).

#### 4.1.4. Анализа биохемијских параметара, параметара гликорегулације, параметара липорегулације, концентрације адипокина и цитокина

Након анализе маркера инфламације испитали смо доступне биохемијске параметре и одабране адипокине у испитиваним популацијама. Анализа биохемијских параметара (табела 5 а) показала је значајније одступање параметара липорегулације у смислу постојања дислипидемије у групи испитника са МС у поређењу са контролном групом. Концентрације холестерола ( $6.17 \pm 2.14 \text{ mmol/l}$  vs  $5.24 \pm 1.27 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.001$ ), триглицерида ( $2.33 \pm 1.30 \text{ mmol/l}$  vs  $1.00 \pm 0.36 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ), LDL-а ( $3.82 \pm 1.36 \text{ mmol/l}$  vs  $3.32 \pm 1.05 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.021$ ), NonHDL-а ( $4.69 \pm 2.05 \text{ mmol/l}$  vs  $3.79 \pm 1.13 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ) и ремнант холестерола ( $0.93 \pm 0.37 \text{ mmol/l}$  vs  $0.45 \pm 0.15 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ) биле су значајно више док је концентрација HDL-а ( $1.19 \pm 0.25 \text{ mmol/l}$  vs  $1.48 \pm 0.30 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ) била значајно мања у групи испитаника са МС у поређењу са контролном групом. Анализа параметара гликорегулације сагледана је кроз кретање гликемије и инсулинемије у периферној венској крви током теста оралног оптерећења глукозом. Укупно гледајући, пацијенти са МС имају статистички значајнија одступања и гликемије и инсулинемије током ОГТТ-а (осим инсулинемија у 30 минути теста). Вредности гликемија у 0 минути ( $5.51 \pm 1.09 \text{ mmol/l}$  vs  $4.47 \pm 0.38 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ), гликемија у 30 минути ( $9.08 \pm 1.84 \text{ mmol/l}$  vs  $7.33 \pm 1.42 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ), гликемија у 60 минути ( $9.83 \pm 2.81 \text{ mmol/l}$  vs  $6.04 \pm 1.68 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ) и гликемија у 120 минути ( $7.32 \pm 2.77 \text{ mmol/l}$  vs  $4.84 \pm 1.40 \text{ mmol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ) биле су значајно веће у групи испитаника са МС у поређењу са контролном групом. Нивои инсулинемија у 0 минути ( $10.07 \pm 6.50 \text{ IU/ml}$  vs  $4.79 \pm 2.16 \text{ IU/ml}$ ;  $p < 0.0005$ ), инсулинемија у 60 минути ( $69.12 \pm 51.67 \text{ IU/ml}$  vs  $37.05 \pm 23.25 \text{ IU/ml}$ ;  $p < 0.0005$ ), инсулинемија у 120 минути ( $57.62 \pm 52.52 \text{ IU/ml}$  vs  $20.46 \pm 12.12 \text{ IU/ml}$ ;  $p < 0.0005$ ) и HbA1c ( $5.54 \pm 0.47\%$  vs  $5.19 \pm 0.41\%$ ;  $p < 0.0005$ ) биле су такође значајно веће у групи испитаника са МС у поређењу са контролном групом. Концентрације мокраћне киселине ( $374.48 \pm 89.31 \text{ umol/l}$  vs  $263.03 \pm 52.44 \text{ umol/l}$ ;  $p < 0.0005$ ), AST-а ( $27.56 \pm 11.17 \text{ IU/L}$  vs  $21.75 \pm 5.04 \text{ IU/L}$ ;  $p < 0.0005$ ), ALT-а ( $33.55 \pm 16.63 \text{ IU/L}$  vs  $16.63 \pm 6.28 \text{ IU/L}$ ;  $p < 0.0005$ ), GGT-а ( $33.74 \pm 24.82 \text{ IU/L}$  vs  $17.71 \pm 10.25 \text{ IU/L}$ ;  $p < 0.0005$ ) и алкалне фосфатазе ( $69.31 \pm 19.87 \text{ U/L}$  vs  $60.38 \pm 19.20 \text{ U/L}$ ;  $p < 0.011$ ) била су значајно веће у групи испитаника са МС док у вредностима уреје ( $5.10 \pm 1.39 \text{ mmol/L}$  vs  $4.65 \pm 1.30 \text{ mmol/L}$ ;  $p < 0.55$ ) и креатинина ( $78.05 \pm 13.96 \text{ umol/l}$  vs  $75.25 \pm 13.16 \text{ umol/l}$ ;  $p < 0.183$ ) није било разлике у посматраним групама.

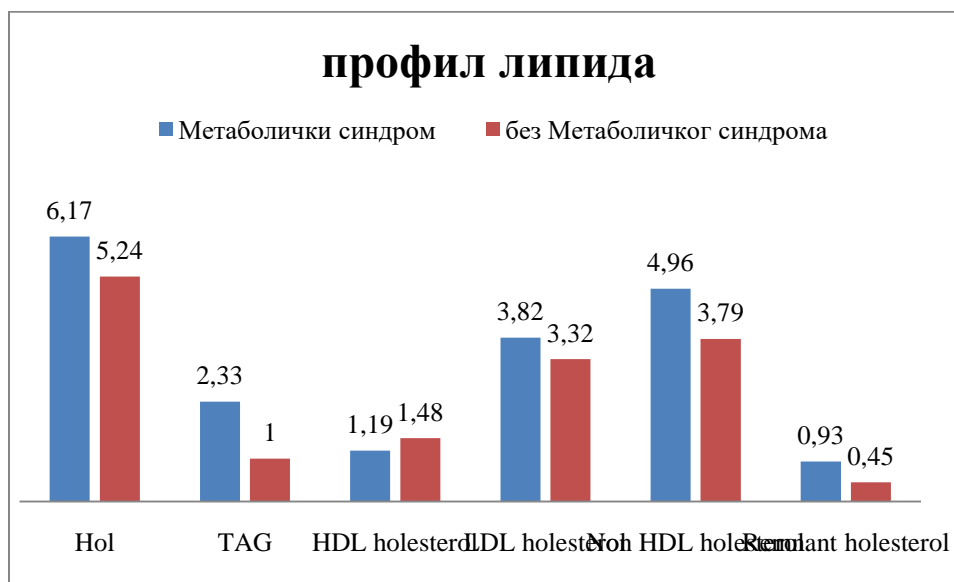
Анализа концентрације адипонектина ( $p=0.012$ ) и висфатина ( $p=0.002$ ) била је значајно већа у групи пацијената са МС у поређењу са контролном групом (табела 5 б). Просечна концентрација адипонектина била је значајно већа  $75.99 \pm 14.56 \text{ ng/ml}$  у групи са МС односу на  $68.27 \pm 17.44 \text{ ng/ml}$  у контролној групи, а просечна концентрација висфатина била је такође статистички значајно већа ( $3.77 \pm 3.44 \text{ ng/ml}$ ) у односу на  $2.36 \pm 2.02 \text{ ng/ml}$  у контролној групи.

**Табела 5. Биохемијски параметари, параметари гликорегулације, параметари липорегулације, концентрације адипокина и цитокина**

Карактеристике испитиване популације Средња вредност ± СД	МС група	Контролна група	Р
<b>а)</b>			
Холестерол (mmol/l)	6.17 ± 2.14	5.24 ± 1.27	<b>0.001**</b>
Триглицериди (mmol/l)	2.33 ± 1.30	1.00 ± 0.36	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.19 ± 0.25	1.48 ± 0.30	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>LDL (mmol/l)</b>	3.82 ± 1.36	3.32 ± 1.05	<b>0.021**</b>
<b>NonHDL (mmol/l)</b>	4.96 ± 2.05	3.79 ± 1.13	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Ремнант холестерол (mmol/l)</b>	0.93 ± 0.37	0.45 ± 0.15	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Гликемија 0 min (mmol/l)</b>	5.51 ± 1.09	4.47 ± 0.38	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Гликемија 30 min (mmol/l)</b>	9.08 ± 1.84	7.33 ± 1.42	<b>&lt;0.0005*</b>
<b>Гликемија 60 min (mmol/l)</b>	9.83 ± 2.81	6.04 ± 1.68	<b>&lt;0.0005*</b>
<b>Гликемија 120 min (mmol/l)</b>	7.32 ± 2.77	4.84 ± 1.40	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Инсулинемија 0 min (IU/ml)</b>	10.07 ± 6.50	4.79 ± 2.16	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Инсулинемија 30 min (IU/ml)</b>	50.40 ± 39.83	38.48 ± 21.63	0.191**
<b>Инсулинемија 60 min (IU/ml)</b>	69.12 ± 51.67	37.05 ± 23.25	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Инсулинемија 120 min (IU/ml)</b>	57.62 ± 52.52	20.46 ± 12.29	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5.54 ± 0.47	5.19 ± 0.41	<b>&lt;0.0005*</b>
<b>Уреа (mmol/L)</b>	5.10 ± 1.39	4.65 ± 1.30	0.55
<b>Креатинин (umol/l)</b>	78.05 ± 13.96	75.25 ± 13.16	0.183
<b>Мокраћна киселина (umol/l)</b>	374.48 ± 89.31	263.03 ± 52.44	<b>&lt;0.0005*</b>
<b>AST (IU/L)</b>	27.56 ± 11.17	21.75 ± 5.04	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	33.55 ± 16.63	16.63 ± 6.28	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>GGT (IU/L)</b>	33.74 ± 24.82	17.71 ± 10.25	<b>&lt;0.0005**</b>
<b>Алкална фосфатаза (U/L)</b>	69.31 ± 19.87	60.38 ± 19.20	<b>0.011**</b>
<b>б)</b>			
<b>Адипонектин (ng/ml)</b>	75.99 ± 14.56	68.27 ± 17.44	<b>0.012**</b>
<b>Висфатин (ng/ml)</b>	3.77 ± 3.44	2.36 ± 2.02	<b>0.002**</b>

\*Independent sample T test; \*\* Mann Whitney U Test;

График 4. Приказ параметара липорегулације у испитиваним групама:



Графички је приказана статичка значајност између испитиваних група за параметре липорегулације: Холестерол ( $p < 0,001$ ), Триглицериди ( $p < 0,0005$ ), HDL ( $p < 0,0005$ ), LDL ( $p < 0,021$ ), non HDL ( $p < 0,0005$ ) и remnant Холестерол ( $p < 0,0005$ ).

Анализа индекса инсулинске сензитивности резистенције и функције  $\beta$  ћелија показала је значајно веће нивое НОМА IR индекса ( $2.31 \pm 1.56$  vs  $0.92 \pm 0.37$ ;  $p < 0.0005$ ) у групи испитаника са МС док између вредности Нома beta ( $144.86 \pm 86.01$  vs  $88.36 \pm 41.97$ ;  $p < 0.0005$ ) није било значајне разлике између посматраних група (табела 6). Вредности Matsuda индекса ( $5.26 \pm 3.93$  vs  $10.63 \pm 5.71$ ;  $p < 0.0005$ ), Cederholm индекса ( $2.86 \pm 1.01$  vs  $5.29 \pm 3.35$ ;  $p < 0.0005$ ), Quicki индекса ( $0.34 \pm 0.04$  vs  $0.39 \pm 0.07$ ;  $p < 0.0005$ ), Gutt индекса ( $4.65 \pm 2.22$  vs  $8.30 \pm 3.69$ ;  $p < 0.0005$ ), Stumvol индекса ( $0.11 \pm 0.09$  vs  $0.13 \pm 0.01$ ;  $p < 0.0005$ ) и индекса диспозиције ( $2.97 \pm 2.52$  vs  $6.01 \pm 4.18$ ;  $p < 0.0005$ ) биле су значајно мање у групи испитаника са МС.

Табела 6. Индекси инсулинске сензитивности резистенције и функције  $\beta$  ћелија

Карактеристике испитиване популације Средња вредност $\pm$ СД	МС група	Контролна група	Р
Matsuda индекс	$5.26 \pm 3.93$	$10.63 \pm 5.71$	<b>&lt;0.0005*</b>
НОМА IR индекс	$2.31 \pm 1.56$	$0.92 \pm 0.37$	<b>&lt;0.0005*</b>
Cederholm индекс	$2.86 \pm 1.01$	$5.29 \pm 3.35$	<b>&lt;0.0005*</b>
Quicki индекс	$0.34 \pm 0.04$	$0.39 \pm 0.07$	<b>&lt;0.0005*</b>
Gutt индекс	$4.65 \pm 2.22$	$8.30 \pm 3.69$	<b>&lt;0.0005*</b>
Stumvol индекс	$0.11 \pm 0.09$	$0.13 \pm 0.01$	<b>&lt;0.0005*</b>
Индекс диспозиције	$2.97 \pm 2.52$	$6.01 \pm 4.18$	<b>&lt;0.0005*</b>
Нома beta	$114.86 \pm 86.01$	$88.36 \pm 41.97$	<b>0.278*</b>

\* Mann Whitney U Test;

#### 4.1.5. Анализа параметара телесног састава

Телесни композиција рађена је whole-body DXA методом. Анализа телесног састава показала је значајно повећање свих параметара масне компоненте тела у групи испитаника са МС (Табела 7). Количина андроида масти ( $38.78 \pm 6.88$  vs  $31.12 \pm 9.11$ ;  $p < 0.0005$ ), трупне масти ( $17011.19 \pm 3732.61$ gr vs  $10133.22 \pm 4637.63$ gr;  $p < 0.0005$ ), укупне масти ( $34655.11 \pm 8612.08$ gr vs  $24132.14 \pm 8831.64$ gr;  $p < 0.0005$ ), односа трупне и укупне масти ( $49.70 \pm 5.12$  vs  $40.94 \pm 6.17$ ;  $p < 0.0005$ ), укупне масе ( $89825.99 \pm 11414.14$ gr vs  $68231.83 \pm 13387.31$ gr;  $p < 0.0005$ ), као и проценат телесне масти ( $38.50 \pm 7.88\%$  vs  $34.80 \pm 8.11\%$ ;  $p = 0.010$ ) биле су такође значајно веће у групи испитаника са МС у поређењу са контролном групом.

Табела 7. Параметари телесног састава

Карактеристике испитиване популације	МС група	Контролна група	P
Средња вредност $\pm$ СД			
Андроида маст	$38.78 \pm 6.88$	$31.12 \pm 9.11$	<b>&lt;0.0005*</b>
Трупна маст (gr)	$17011.19 \pm 3732.61$	$10133.22 \pm 4637.63$	<b>&lt;0.0005**</b>
Укупна маст (gr)	$34655.11 \pm 8612.08$	$24132.14 \pm 8831.64$	<b>&lt;0.0005**</b>
Однос трупне и укупне масти	$49.70 \pm 5.12$	$40.94 \pm 6.17$	<b>&lt;0.0005*</b>
Укупна маса (gr)	$89825.99 \pm 11414.14$	$68231.83 \pm 13387.31$	<b>&lt;0.0005*</b>
Процент масти (%)	$38.50 \pm 7.88$	$34.80 \pm 8.11$	<b>0.010**</b>

\*Independent sample T test; \*\* Mann Whitney U Test;

## 4.2. Анализа корелације концентрација адипоцитокина са испитиваним параметрима

### 4.2.1. Повезаност адипонектина са параметрима гликорегулације и липорегулације

Анализа повезаности адипонектина са параметрима гликорегулације и липорегулације приказана је у табели 8. Анализа је показала позитивну повезаност адипонектина са гликемијом у 0 минути ( $.249$   $p = 0.027$ ) док повезаност адипонектина са другим параметрима гликорегулације и липорегулације није уочена.

**Табела 8. Повезаност адипонектина са параметрима гликорегулације и липорегулације**

Корелација Спирманово P <sub>o</sub>	Параметри гликорегулације				
Адипонектин	Инсулинемија 0 мин .145 p 0.202	Инсулинемија 30 мин .178 p 0.120	Инсулинемија 60 мин .080 p 0.482	Инсулинемија 120 мин .147 p 0.196	HbA1c .128 p 0.278
	Гликемија 0 мин <b>.249 p 0.027</b>	Гликемија 30 мин .117 p 0.308	Гликемија 60 мин .092 p 0.422	Гликемија 120 мин .090 p 0.428	НОМА индекс .193 p 0.088
	Параметри липорегулације				
	Холестерол .047 p 0.683	Триглицериди .027 p 0.810	HDL -.213 p 0.060	LDL .096 p 0.419	NonHDL .151 p 0.070

#### 4.2.2. Анализа повезаности концентрација адипонектина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава

Анализа повезаности адипонектина са антрополошким параметрима и параметарима процене телесног састава приказана је у табели 9. Анализа није показала повезаност адипонектина са антрополошким параметрима и параметарима процене телесног састава.

**Табела 9. Повезаност концентрације адипонектина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава**

Корелација Спирманово P <sub>o</sub>	Антрополошки параметри и параметри процене телесног састава				
Адипонектин	ВМI .080 p 0.485	Обим струка .052 p 0.649	Обим кука .078 p 0.492	OS/OK однос -.008 p 0.944	Телесна маса -.098 p 0.390
	Андроидна маст .033 p 0.804	Трупна маст .096 p 0.464	Укупна маст .007 p 0.956	Трупна/укупна однос .109 p 0.406	Процент масти .007 p 0.956

#### 4.2.3. Анализа повезаности концентрација висфатина са параметрима гликорегулације и липорегулације

Анализа повезаности висфатина са параметарима гликорегулације и липорегулације приказана је у табели 10. Анализа није открила повезаност висфатина са параметарима гликорегулације и липорегулације. Са друге стране, анализа повезаности висфатина и параметара липорегулације показала је позитивну повезаност висфатина са нивоом

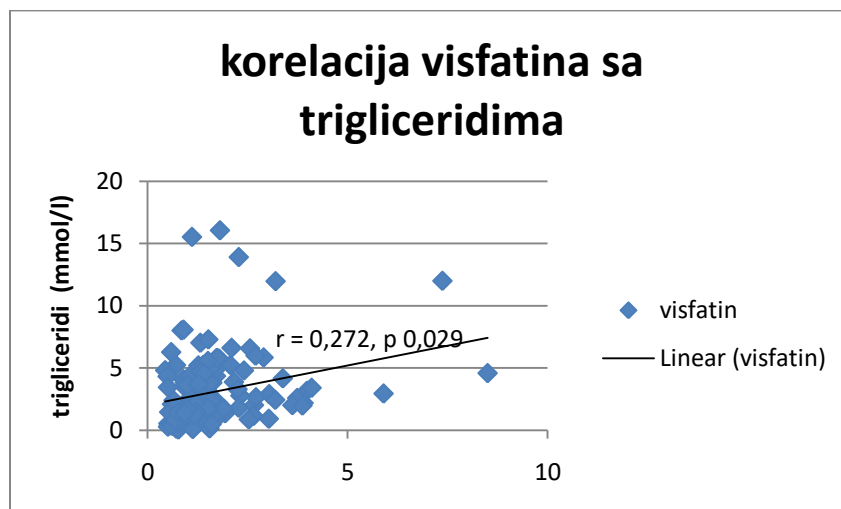


триглицерида (.272 p 0.029) као и NonHDL холестерола (.292 p 0.001) док повезаност висфатина са другим параметрима гликорегулације и липорегулације није уочена.

**Табела 10. Повезаност концентрације висфатина са параметрима гликорегулације и липорегулације**

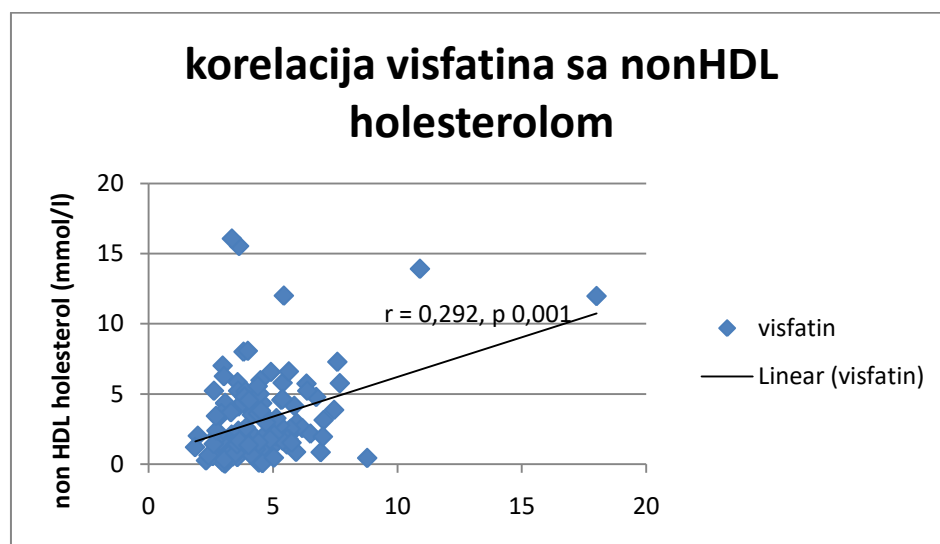
Корелација Спирманово р <sub>с</sub>	Параметри гликорегулације				
	<b>Висфатин</b>	Инсулинемија 0 мин .015 p 0.907	Инсулинемија 30 мин -.074 p 0.563	Инсулинемија 60 мин .011 p 0.997	Инсулинемија 120 мин -.102 p 0.424
Гликемија 0 мин -.018 p 0.887		Гликемија 30 мин -.023 p 0.859	Гликемија 60 мин .053 p 0.680	Гликемија 120 мин -.142 p 0.265	НОМА индекс .039 p 0.760
Параметри липорегулације					
Холестерол .208 p 0.099		<b>Триглицериди .272 p 0.029</b>	HDL .177 p 0.163	LDL .082 p 0.536	<b>NonHDL .292 p 0.001</b>

**График 5. Повезаност концентрације висфатина са параметрима липорегулације**



Анализа је показала значајну позитивну повезаност концентрације висфатина са концентрацијом триглицерида (TAG) ( p 0.029).

График 6. Повезаност концентрације висфатина са параметрима липорегулације



Анализа је показала значајну позитивну повезаност концентрације висфатина са концентрацијом NonHDL холестерола (  $p 0.001$ ).

#### 4.2.4. Анализа повезаности концентрација висфатина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава

Анализа повезаности висфатина са антрополошким параметрима и параметрима процене телесног састава приказана је у табели 11. Анализа није показала повезаност висфатина са антрополошким параметрима и параметрима процене телесног састава.

Табела 11. Повезаност концентрације висфатина са антрополошким параметрима и параметрима телесног састава

Корелација Спирманово $r_s$	Антрополошки параметри и параметри процене телесног састава				
	Висфатин	ВМИ -.069 $p 0.590$	Обим струка -.018 $p 0.887$	Обим кука .020 $p 0.876$	ОС/ОК однос -.046 $p 0.720$
Андронидна маст -.014 $p 0.926$		Трупна маст -.096 $p 0.518$	Укупна маст -.011 $p 0.942$	Трупна/укупна однос -.102 $p 0.492$	Процент масти .012 $p 0.937$

### 4.3. Анализа испитиваних клиничких параметара у зависности од фаза метаболичког синдрома

#### 4.3.1. Антропометријски параметри кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа је показала да постоји значајна промена код свих антропометријских параметара попут обима струка (p 0.000), обима кука (p 0.000), односа обима струка и обрима кука (p 0.000) и ВМИ (p 0.000) (табела 12). Детаљна анализа је показала значајно повећање обима струка у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа обима кука показала је значајно повећање обима у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа количине односа обима струка и обима кука показала је значајно повећање односа у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.001), 1 vs 5 (p 0.001). Анализа ВМИ показала је значајно повећање ВМИ у свим фазама МС: 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

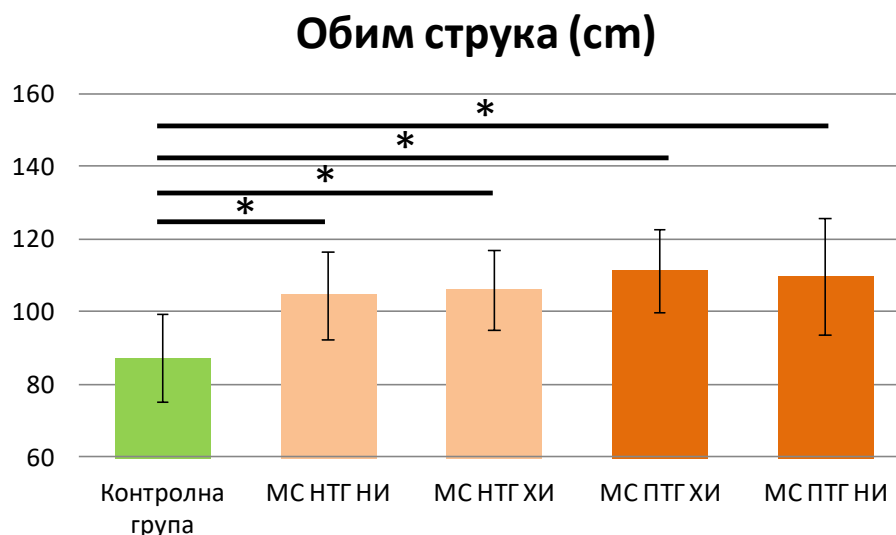
Табела 12. Антропометријски параметри кроз фазе метаболичког синдрома

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулине-мија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулине-мија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулине-мија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулине-мија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
Обим струка (cm)	87.31 ± 12.01	104.59 ± 12.08	105.95 ± 10.98	111.38 ± 11.35	109.66 ± 16.02	0.000*
		<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	
Обим кука (cm)	103.59 ± 10.16	113.22 ± 8.73	114.16 ± 11.11	117.38 ± 13.35	116.94 ± 13.20	0.000*
		<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	
Однос обима струка и обима кука	83.79 ± 6.90	92.0 ± 7.5	92.7 ± 5.8	95.11 ± 7.8	93.61 ± 8.7	0.000**
		<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	
ВМИ(kg/m <sup>2</sup> )	24.68 ±	32.17 ± 4.82	31.70 ± 6.65	33.72 ± 5.80	33.61 ± 7.03	0.000*

	4.76	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	
--	------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	--

\*Kruskal Wallis; \*\*ANOVA, \*\*\*Mann Whitney U Test

**График 7. Промене вредности обима струка (OS) кроз фазе матаболичког синдрома**



Анализа је показала значајно повећање обима струка у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

#### **4.3.2. Параметри телесног састава кроз фазе матаболичког синдрома**

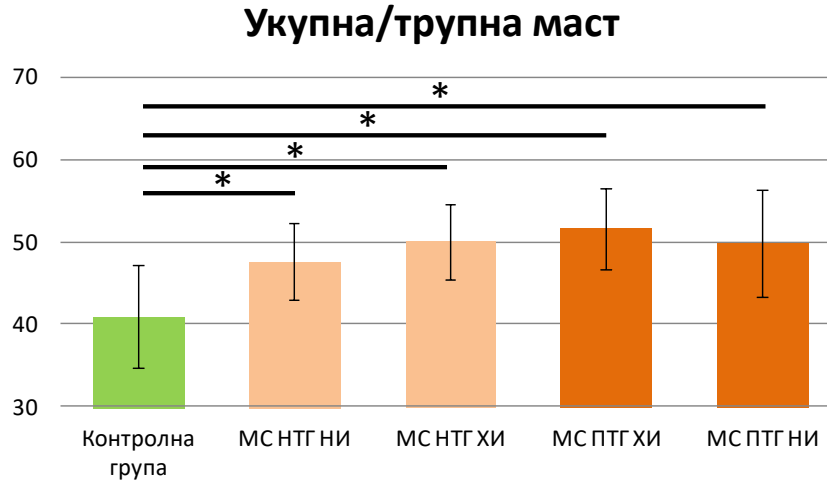
Након анализе промена адипонектина и висфатина кроз фазе матаболичког синдрома желели смо да испитамо промене параметара телесног састава кроз фазе МС. Анализа је показала да постоји значајна промена свих параметара телесног састава попут андроидне масти (p 0.001), трупне масти (p 0.000), укупне масти (p 0.000) као и односа укупне и трупне масти (p 0.000) (табела 13). Детаљна анализа је показала значајно повећање процента андроидне масти у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.006), 1 vs 3 (p 0.001), 1 vs 4 (p 0.009), 1 vs 5 (p 0.004). Анализа количине трупне масти показала је значајно повећање трупне масти у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа количине укупне масти показала је значајно повећање укупне масти у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.001), 1 vs 5 (p 0.001). Анализа односа трупне и укупне масти показала је значајно повећање односа трупне и укупне масти у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

**Табела 13. Параметари телесног састава кроз фазе метаболичког синдрома**

	Контролна група (1)	МС	МС	МС	МС	p
		Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
Андроидна маст	31.12 ± 9.11	38.08 ± 7.18	39.42 ± 6.37	38.38 ± 7.88	39.38 ± 6.55	0.001*
		<b>Vs 1 ***p 0.006</b>	<b>Vs 1 ***p 0.001</b>	<b>Vs 1 ***p 0.009</b>	<b>Vs 1 ***p 0.004</b>	
Трупна маст (gr)	10133.22 ± 4637.63	16282.06 ± 3412.37	16925.79 ± 3231.33	17769.73 ± 4480.75	17243.40 ± 4155.19	0.000*
		<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	
Укупна маст (gr)	24132.14 ± 8831.64	34705.65 ± 8548.44	34223.43 ± 7945.01	34984.50 ± 10182.75	34834.23 ± 8664.62	0.000*
		<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>Vs 1 ***p 0.001</b>	<b>Vs 1 ***p 0.001</b>	
Однос укупне и трупне масти	40.94 ± 6.17	47.61 ± 4.62	49.98 ± 4.55	51.55 ± 4.87	49.91 ± 6.50	0.000**
		<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	<b>Vs 1 **p 0.000</b>	

\*Kruskal Wallis; \*\*ANOVA, \*\*\*Mann Whitney U Test

**График 8. Промене односа трупне и укупне масти кроз фазе метаболичког синдрома.**



Анализа односа трупне и укупне масти показала је значајно повећање односа трупне и укупне масти у свим фазама МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

#### 4.3.3. Биохемијски параметри кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа биохемијских параметара показала значајну промену већине биохемијских параметара приказаних у табели 14. Уочена је значајна промена мокраћне киселине (p 0.000), AST-а (p 0.002), ALT-а (p 0.000), GGT-а (p 0.000), и алкалне фосфатазе (ALP) (p 0.034), док између вредности уреје (p 0.228) и креатинина није било разлика (p 0.752).

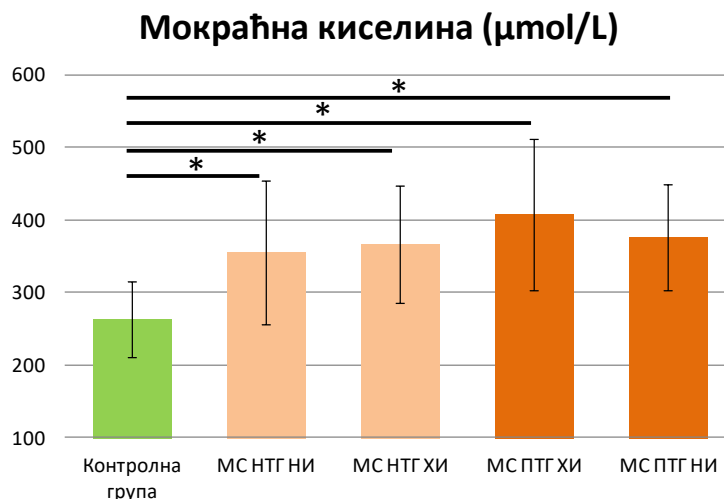
Детаљна анализа концентрације мокраћне киселине показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа нивоа AST-а показала је значајно повећање у тежим фазама МС 1 vs 4 (p 0.002), 1 vs 5 (p 0.005) за разлику од блажих фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2; (p 0.065), 1 vs 3 групе (p 0.027). Анализа нивоа ALT-а показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа нивоа GGT-а показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2; (p 0.004), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.002). Анализа нивоа алкалне фосфатазе (ALP) показала је значајно повећање једино у фази МС са поремећеном толеранцијом гликозе и хиперинсулинемијом 1 vs 3 (p 0.003) док у поређењу са другим фазама 1 vs 2; (p 0.275), 1 vs 4 (p 0.284), 1 vs 5 (p 0.081) није уочена значајна разлика.

**Табела 14. Биохемијски параметари кроз фазе метаболичког синдрома**

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
Уреа (mmol/l)	4.65 ± 1.30	5.37 ± 1.36 Vs 1 **p 0.034	4.81 ± 1.36 Vs 1 **p 0.664	5.08 ± 1.36 Vs 1 **p 0.218	5.15 ± 1.55 Vs 1 **p 0.228	0.228*
Креатинин (umol/l)	75.25 ± 13.16	79.81 ± 16.22 Vs 1 **p 0.340	77.54 ± 12.36 Vs 1 **p 0.293	77.61 ± 15.66 Vs 1 **p 0.563	76.94 ± 11.83 Vs 1 **p 0.398	0.752*
Мокраћна киселина (umol/l)	263.01 ± 52.44	355.38 ± 95.87 Vs 1 **p <b>0.000</b>	366.13 ± 81.00 Vs 1 **p <b>0.000</b>	407.58 ± 104.45 Vs 1 **p <b>0.000</b>	375.72 ± 72.82 Vs 1 **p <b>0.000</b>	<b>0.000*</b>
AST(IU/L)	21.75 ± 5.04	27.57 ± 15.93 Vs 1 **p 0.065	25.86 ± 8.11 Vs 1 **p 0.027	30.33 ± 11.23 Vs 1 **p <b>0.002</b>	26.88 ± 7.37 Vs 1 **p <b>0.005</b>	<b>0.002*</b>
ALT(IU/L)	16.63 ± 6.28	33.31 ± 30.67 Vs 1 **p <b>0.000</b>	33.40 ± 21.15 Vs 1 **p <b>0.000</b>	39.72 ± 21.49 Vs 1 **p <b>0.000</b>	27.83 ± 11.09 Vs 1 **p <b>0.000</b>	<b>0.000*</b>
GGT(IU/L)	17.71 ± 10.25	32.47 ± 27.80 Vs 1 **p <b>0.004</b>	29.72 ± 20.64 Vs 1 **p <b>0.000</b>	48.27 ± 30.92 Vs 1 **p <b>0.000</b>	25.61 ± 10.89 Vs 1 **p <b>0.002</b>	<b>0.000*</b>
ALP (U/L)	60.38 ± 19.20	65.33 ± 19.93 Vs 1 **p 0.275	65.00 ± 17.00 Vs 1 **p 0.284	77.50 ± 19.57 Vs 1 **p <b>0.003</b>	71.05 ± 22.00 Vs 1 **p 0.081	<b>0.034*</b>

\*Kruskal Wallis; \*\*Mann Whitney U Test

### График 9. Промене концентрација мокраћне киселине кроз фазе метаболичког синдрома



Анализа концентрације мокраћне киселине показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 3 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ).

#### 4.3.4. Параметри гликорегулације кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа параметара гликорегулације показала значајну промену свих параметра гликорегулације приказаних у табели 15 и 16. Уочена је значајна промена гликемија током ОГТТ-а и то гликемије у 0 минути ( $p < 0.000$ ), гликемије у 30 минути ( $p < 0.000$ ), гликемије у 60 минути ( $p < 0.000$ ), гликемије у 120 минути ( $p < 0.000$ ), нивоа  $\text{HbA1c}$  ( $p < 0.000$ ), као и инсулинемија у 0 минути ( $p < 0.000$ ), инсулинемија у 30 минути ( $p < 0.000$ ), инсулинемија у 60 минути ( $p < 0.000$ ), инсулинемија у 120 минути ( $p < 0.000$ ).

Детаљна анализа је вредности гликемија показала је значајно повећање гликемије наше у већини фаза МС: 1 vs 2 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ) док у поређењу 1 vs 3 групе није уочена значајна разлика ( $p < 0.277$ ). Анализа гликемија у 30. минути ОГТТ-а показала је значајно повећање у већини фаза МС: 1 vs 2 ( $p < 0.008$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ) док у поређењу 1 vs 3 групе није уочена значајна разлика ( $p < 0.113$ ). Анализа гликемија у 60. минути ОГТТ-а показала је значајно повећање у свим фаза МС: 1 vs 2 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 3 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ). Анализа гликемија у 120. минути ОГТТ-а показала је значајно повећање у већини фаза МС: 1 vs 2 ( $p < 0.003$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ) док у поређењу 1 vs 3 групе није уочена значајна разлика ( $p < 0.028$ ). Анализа нивоа  $\text{HbA1c}$  показала је значајно повећање у тежим фазама МС 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ) које својим вредностима припадају предиабетесу за разлику од блажих фаза МС у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 ( $p < 1.000$ ), 1 vs 3 групе ( $p < 1.000$ ).

**Табела 15. Параметри гликорегулације кроз фазе метаболичког синдрома**

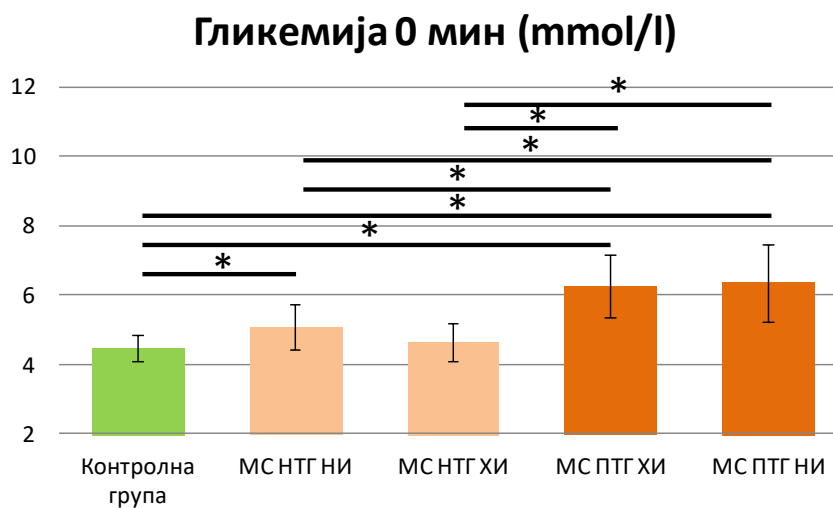
	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулине-	МС Нормална ТГ Хипер Инсулине-мија	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулине-мија	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулине-	Р



		мија (2)	(3)	(4)	мија (5)	
		n 67	n 22	n 22	n 18	
Гликемија 0 мин(mmol/l)	4.47 ± 0.38	5.08 ± 0.64	4.64 ± 0.55	6.26 ± 0.91	6.35 ± 1.12	0.000*
		Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.277	Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	
Гликемија 30 мин (mmol/l)	7.33 ± 1.42	8.24 ± 1.43	7.79 ± 1.33	10.11 ± 1.44	10.61 ± 1.49	0.000*
		Vs 1 ***p 0.008	Vs 1 ***p 0.113	Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	
Гликемија 60 мин (mmol/l)	6.05 ± 1.68	8.44 ± 1.72	7.71 ± 1.67	11.51 ± 2.17	12.43 ± 2.53	0.000*
		Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	
Гликемија 120 мин(mmol/l)	4.84 ± 1.40	5.90 ± 1.16	5.48 ± 1.22	9.18 ± 1.90	9.45 ± 3.36	0.000*
		Vs 1 ***p 0.003	Vs 1 ***p 0.028	Vs 1 ***p 0.000	Vs 1 ***p 0.000	
HbA1c (%)	5.19 ± 0.41	5.31 ± 0.34	5.32 ± 0.40	5.78 ± 0.43	5.82 ± 0.47	0.000**
		Vs 1 **p 1.000	Vs 1 **p 1.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	

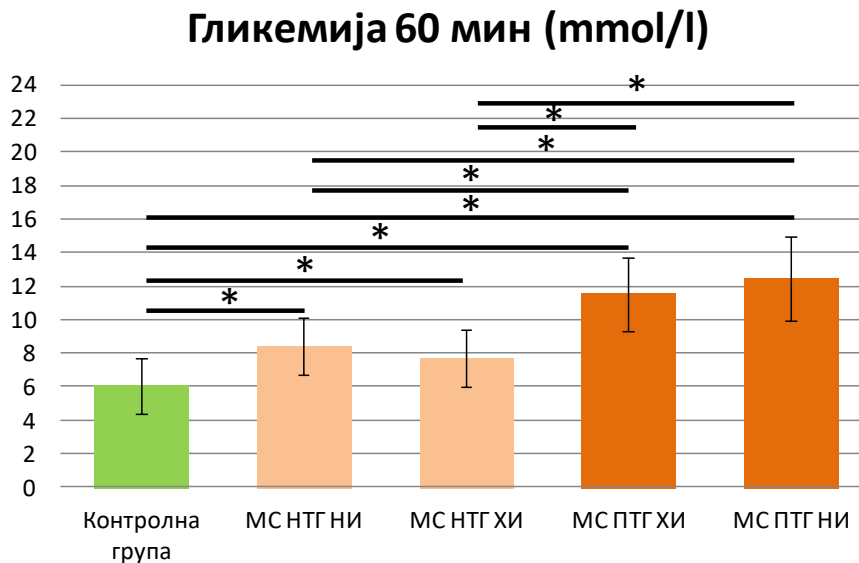
\*Kruskal Wallis; \*\*ANOVA, \*\*\*Mann Whitney U Test

График 10. Промене вредности гликемије у 0 минути ОГТТ-а кроз фазе матаболичког синдрома



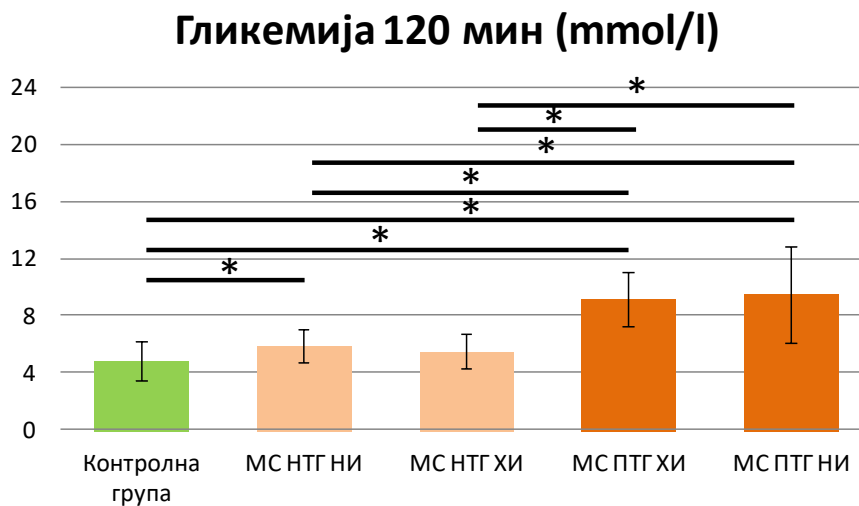
Анализа вредности гликемије у 0мин показала је значајно повећање гликемије наше у већини фаза МС 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) док у поређењу 1 vs 3 групе није уочена значајна разлика (p 0.277)

**График 11. Промене вредности гликемије у 60 минути OGTT-а кроз фазе матаболичког синдрома**



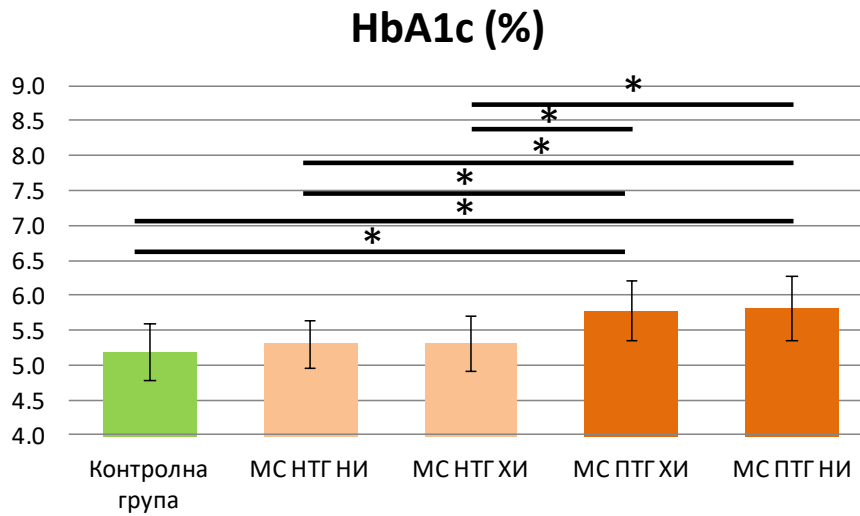
Анализа гликемија у 60. минути OGTT-а показала је значајно повећање у свим фаза МС: 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

**График 12. Промене вредности гликемије у 120 минути OGTT-а кроз фазе матаболичког синдрома**



Анализа гликемија у 120. минути OGTT-а показала је значајно повећање у већини фаза МС: 1 vs 2 (p 0.003), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) док у поређењу 1 vs 3 групе није уочена значајна разлика (p 0.028).

График 13. Промене вредности HbA1c кроз фазе матаболичког синдрома



Анализа нивоа HbA1c показала је значајно повећање у тежим фазама МС 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) које својим вредностима припадају предиабетесу за разлику од блажих фаза МС у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 1.000), 1 vs 3 групе (p 1.000).

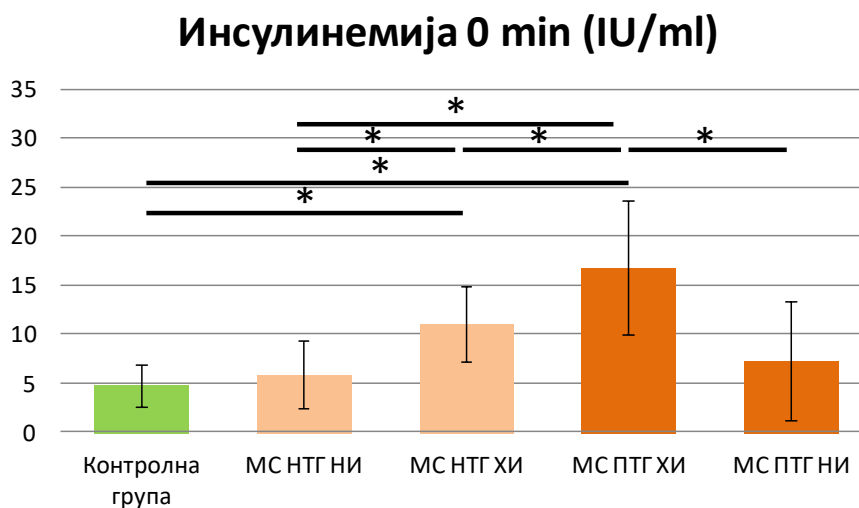
Детаљна анализа вредности инсулинемија показала је значајно повећање инсулинемије наше код половине фаза МС 1 vs 3; (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 2 групе (p 1.000) као и 1 vs 5 (p 0.231) није уочена значајна разлика. Анализа инсулинемије у 30. минути OGTT-а показала је значајно повећање у већини фаза МС 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.002), 1 vs 5 (p 0.007) док у поређењу 1 vs 2 групе није уочена значајна разлика (p 0.208). Анализа инсулинемија у 60. минути OGTT-а показала је значајно повећање код половине фаза МС 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 2 групе (p 0.102) као и 1 vs 5 (p 0.216) није уочена значајна разлика. Анализа инсулинемија у 120. минути OGTT-а показала је значајно повећање код половине фаза МС 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 2 групе (p 0.881) као и 1 vs 5 (p 0.671) није уочена значајна разлика.

Табела 16. Параметари инсулинемије кроз фазе метаболичког синдрома

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
Инсулинемија 0 мин (IU/ml)	4.79 ± 2.16	5.88 ± 3.47 Vs 1 **p 1.000	11.05 ± 3.80 Vs 1 **p 0.000	16.81 ± 6.79 Vs 1 **p 0.000	7.25 ± 6.11 Vs 1 **p 0.231	0.000**
Инсулинемија 30 мин (IU/ml)	34.20 ± 14.62	29.69 ± 16.55 Vs 1 ***p 0.208	87.53 ± 48.21 Vs 1 ***p 0.000	56.47 ± 27.13 Vs 1 ***p 0.002	23.12 ± 14.48 Vs 1 ***p 0.007	0.000*
Инсулинемија 60 мин (IU/ml)	37.05 ± 23.25	43.29 ± 21.41 Vs 1 ***p 0.102	105.36 ± 57.19 Vs 1 ***p 0.000	93.38 ± 50.24 Vs 1 ***p 0.000	32.15 ± 25.31 Vs 1 ***p 0.216	0.000*
Инсулинемија 120 мин (IU/ml)	20.46 ± 12.29	20.12 ± 13.78 Vs 1 ***p 0.881	64.76 ± 47.34 Vs 1 ***p 0.000	129.94 ± 78.88 Vs 1 ***p 0.000	22.40 ± 14.29 Vs 1 ***p 0.671	0.000*

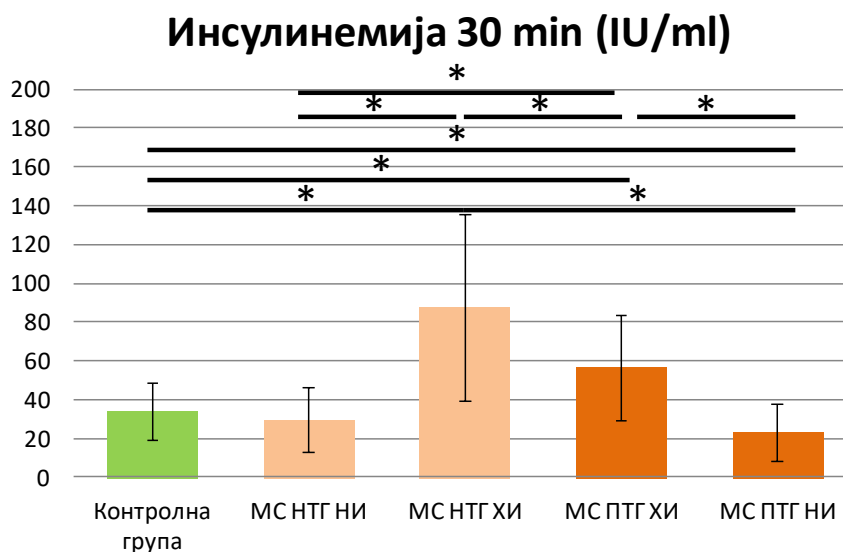
\*Kruskal Wallis; \*\*ANOVA, \*\*\*Mann Whitney U Test

График 14. Промене вредности инсулинемије у 0 минути OGTT-а кроз фазе матаболичког синдрома



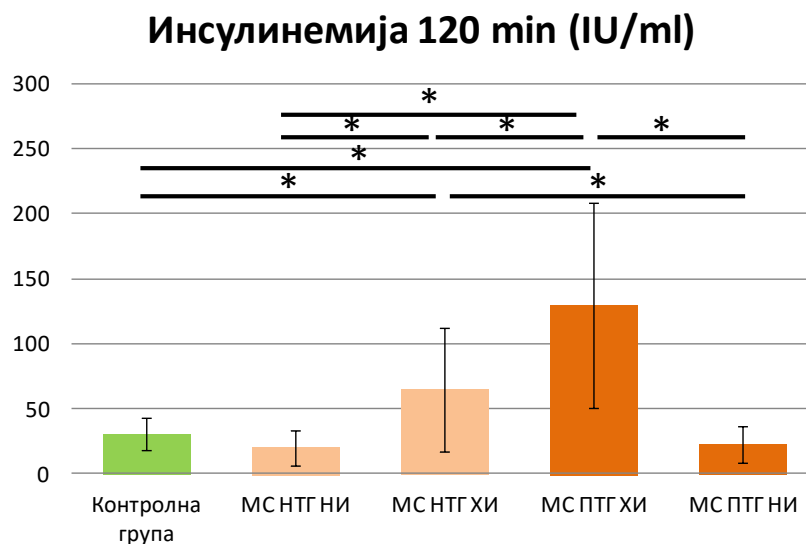
Анализа вредности инсулинемије у 0мин показала је значајно повећање инсулинемије наше код половине фаза МС 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 2 групе (p 1.000) као и 1 vs 5 (p 0.231) није уочена значајна разлика.

**График 15. Промене вредности инсулинемије у 30 минути OGTT-а кроз фазе матаболичког синдрома**



Анализа инсулинемије у 30. минути OGTT-а показала је значајно повећање у већини фаза МС 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.002), 1 vs 5 (p 0.007) док у поређењу 1 vs 2 групе није уочена значајна разлика (p 0.208).

**График 16. Промене вредности инсулинемије у 120 минути OGTT-а кроз фазе матаболичког синдрома**



Анализа инсулинемија у 120. минути OGTT-а показала је значајно повећање код половине фаза МС : 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 2 групе (p 0.881) као и 1 vs 5 (p 0.671) није уочена значајна разлика.

#### 4.3.5. Анализа индекса инсулинске сензитивности резистенције и функције β ћелија кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа индекса инсулинске сензитивности резистенције и функције β ћелија показала је значајну промену свих индекса приказаних у табели 17. Уочена је значајна промена Matsuda (p 0.000), HOMA IR (p 0.002), Cadherolm (p 0.000), Gutt (p 0.000), Quicki (p 0.000), Stumvoll (p 0.000), индекса диспозиције (p 0.000) и HOMA beta (p 0.000).

Анализа Matsuda индекса показала је значајно смањење у већини фаза МС 1 vs 3 групе (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) за разлику од блажих фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.239). Анализа HOMA IR показала је значајно повећање у половини фаза МС 1 vs 3 групе (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), за разлику од осталих фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.072), 1 vs 5 (p 0.067). Анализа Cadherolm индекса показала је значајно смањење у свим фаза МС 1 vs 2 (p 0.002), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа Gutt индекса показала је значајно смањење у већини фаза МС 1 vs 3 групе (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) за разлику од блажих (почетних) фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.030). Анализа Quicki индекса показала је значајно смањење у већини фаза МС 1 vs 3 групе (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.002) за разлику од блажих фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.085). Анализа Stumvoll индекса показала је значајну промену у свим фазама МС 1 vs 2 (p 0.002), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа индекса диспозиције показала је значајно смањење у већини фаза МС 1 vs 3 групе (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000) за разлику од блажих фаза у којима није уочена значајна разлике 1 vs 2 (p 0.065). Анализа HOMA beta показала је значајну промену у половини фаза МС 1 vs 3; (p 0.002), 1 vs 5 (p 0.002) док у преосталим фазама није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.215), 1 vs 4 (p 0.014).

**Табела 17. Индекси инсулинске сензитивности резистенције и функције β ћелија кроз фазе метаболичког синдрома**

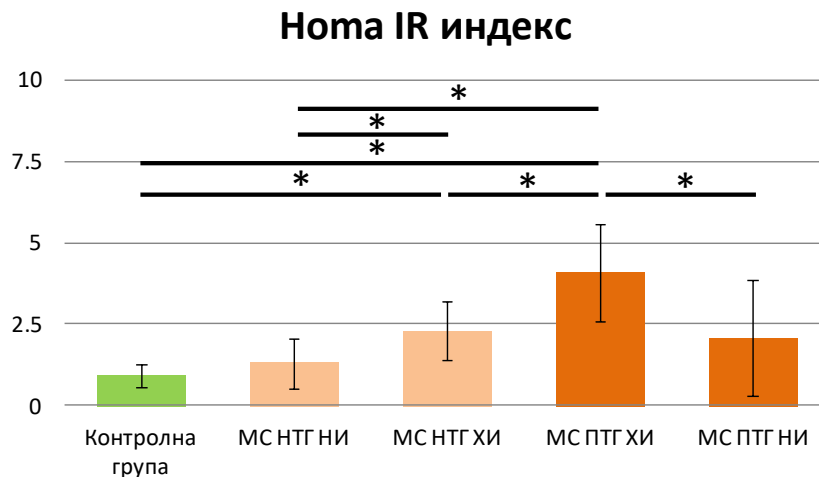
	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
Matsuda	10.64 ± 5.71	9.28 ± 4.46 Vs 1 **p 0.239	4.02 ± 1.96 Vs 1 **p 0.000	2.18 ± 0.66 Vs 1 **p 0.000	4.04 ± 1.04 Vs 1 **p 0.000	0.000*
HOMA IR	0.92 ±	1.31 ± 0.77	2.30 ± 0.91	4.08 ± 1.48	2.08 ± 1.78	0.000*

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
	0.37	Vs 1 **p 0.072	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.067	
Cadherolm	5.29 ± 3.35	3.79 ± 0.93	3.05 ± 0.67	1.77 ± 0.29	2.57 ± 0.73	0.000*
		Vs 1 **p 0.002	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	
Gutt	8.30 ± 3.69	6.24 ± 1.60	5.29 ± 2.67	2.59 ± 0.57	3.94 ± 1.23	0.000*
		Vs 1 **p 0.030	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	
Quicki	0.39 ± 0.07	0.37 ± 0.04	0.33 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.35 ± 0.05	0.000*
		Vs 1 **p 0.085	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.002	
Stumvoll	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.15 ± 0.14	0.000*
		Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	
Индекс диспозиције	6.01 ± 4.18	4.13 ± 2.96	4.11 ± 2.19	1.20 ± 0.94	1.66 ± 1.84	0.000*
		Vs 1 **p 0.065	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.000	
НОМА beta	88.36 ± 41.97	76.32 ± 52.07	181.98 ± 82.72	146.48 ± 87.10	51.68 ± 46.95	0.000*
		Vs 1 **p 0.215	Vs 1 **p 0.000	Vs 1 **p 0.014	Vs 1 **p 0.002	

\*Kruskal Wallis; \*\*Mann Whitney U Test

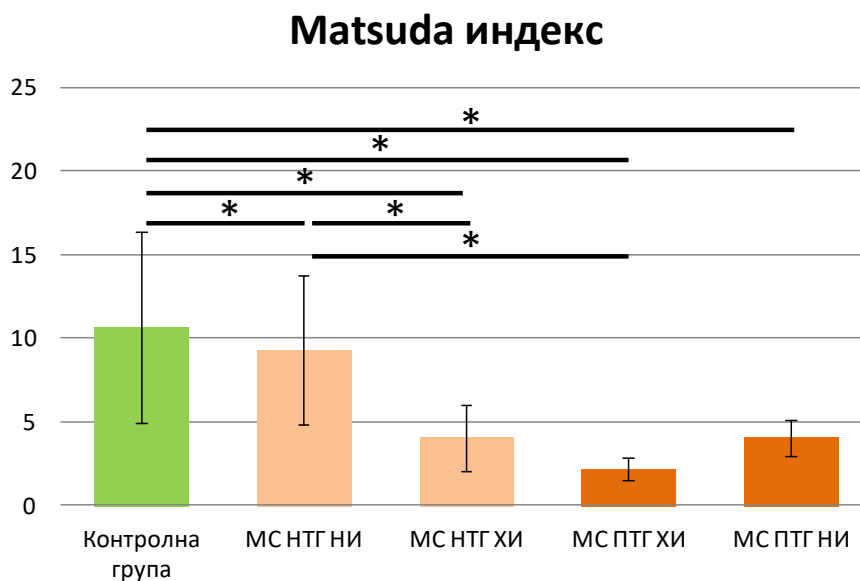
График 17. Промене вредности НОМА IR индекса кроз фазе метаболичког синдрома





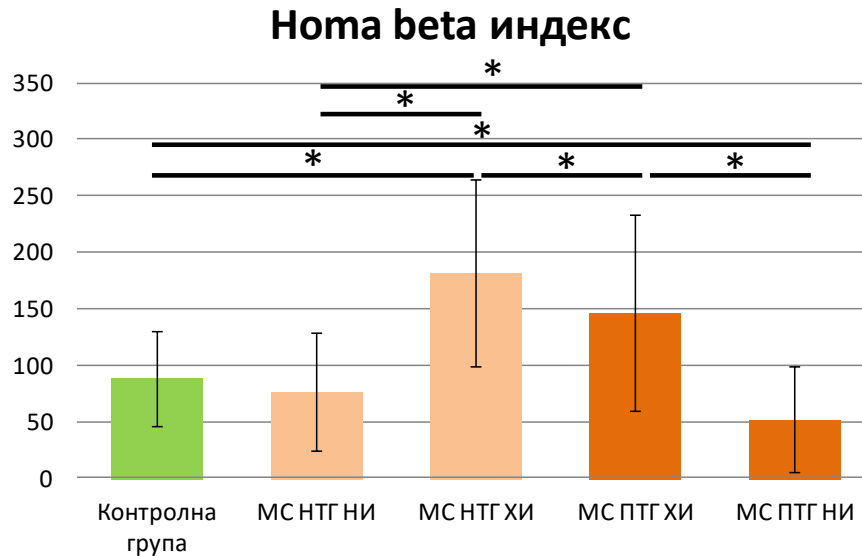
Анализа НОМА IR показала је значајно повећање у половини фаза МС 1 vs 3 групе ( $p < 0.000$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), за разлику од осталих фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 ( $p < 0.072$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.067$ ).

**График 18. Промене вредности Matsuda индекса кроз фазе метаболичког синдрома**



Анализа Matsuda индекса показала је значајно смањење у већини фаза МС 1 vs 3 групе ( $p < 0.000$ ), 1 vs 4 ( $p < 0.000$ ), 1 vs 5 ( $p < 0.000$ ) за разлику од блажих (почетних) фаза у којима није уочена значајна разлика 1 vs 2 ( $p < 0.239$ ).

**График 19. Промене вредности НОМА beta индекса кроз фазе метаболичког синдрома**



Анализа НОМА beta показала је значајну промену у половини фаза МС 1 vs 3; (p 0.002), 1 vs 5 (p 0.002) док у преосталим фазама није уочена значајна разлика 1 vs 2 (p 0.215), 1 vs 4 (p 0.014).

#### 4.3.6. Параметри липорегулације кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа параметара липорегулације показала значајну промену свих параметра гликорегулације приказаних у табели 18. Уочена је значајна промена укупног холестерола (p 0.000), триглицерида (p 0.000), HDL-а (p 0.000), LDL-а (p 0.019), nonHDL-а (p 0.000), као и ремнант холестерола (p 0.000).

Детаљна анализа је вредности укупног холестерола показала је значајно повећање код почетне фазе МС 1 vs 2 (p 0.004), док у поређењу 1 vs 3 групе (p 0.237), 1 vs 4 (p 0.017) као и 1 vs 5 (p 0.011) није уочена значајна разлика. Анализа триглицерида показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2 (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000). Анализа HDL-а показала је значајан пад у већини фаза МС 1 vs 2 (p 0.001), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), док у поређењу 1 vs 5 групе (p 0.036) није уочена значајна разлика. Иако је ANOVA показала разлику између група, смањењем значајности вредности p на испод 0.01 (услед међусобног поређења 5 група) анализа није показала статистичку разлику вредности LDL-а између група. Анализа non HDL-а показала је значајно повећање у већини фаза МС 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.002) док у поређењу 1 vs 3 групе (p 0.015) није уочена значајна разлика. Анализа ремнант холестерола показала је значајно повећање у свим фаза МС 1 vs 2; (p 0.000), 1 vs 3 (p 0.000), 1 vs 4 (p 0.000), 1 vs 5 (p 0.000).

**Табела 18. Параметари липорегулације кроз фазе метаболичког синдрома**

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	P
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
<b>tHOL (mmol/l)</b>	5.17 ± 1.07	6.26 ± 1.50 <b>Vs 1 ***p 0.004</b>	5.49 ± 1.21 <b>Vs 1 ***p 0.237</b>	5.89 ± 1.06 <b>Vs 1 ***p 0.017</b>	6.09 ± 1.42 <b>Vs 1 ***p 0.011</b>	<b>0.000*</b>
<b>TAG (mmol/l)</b>	1.00 ± 0.36	2.27 ± 0.98 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	1.92 ± 0.79 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	2.64 ± 1.15 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	1.83 ± 0.84 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>0.000*</b>
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.48 ± 0.30	1.24 ± 0.23 <b>Vs 1 ***p 0.001</b>	1.09 ± 0.22 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	1.14 ± 0.22 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	1.28 ± 0.33 <b>Vs 1 ***p 0.036</b>	<b>0.000*</b>
<b>LDL (mmol/l)</b>	3.70 ± 0.95	5.04 ± 1.45 <b>Vs 1 **p 0.289</b>	3.33 ± 0.76 <b>Vs 1 **p 1.000</b>	3.57 ± 0.94 <b>Vs 1 **p 1.000</b>	3.97 ± 1.30 <b>Vs 1 **p 0.032</b>	<b>0.019**</b>
<b>NonHDL (mmol/l)</b>	3.77 ± 1.13	5.31 ± 1.89 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	4.39 ± 1.17 <b>Vs 1 ***p 0.015</b>	4.74 ± 1.02 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	4.81 ± 1.39 <b>Vs 1 ***p 0.002</b>	<b>0.000*</b>
<b>Ремнанг холестерол (mmol/l)</b>	0.45 ± 0.15	0.95 ± 0.36 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	0.87 ± 0.36 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	1.09 ± 0.38 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	0.83 ± 0.38 <b>Vs 1 ***p 0.000</b>	<b>0.000*</b>

\*Kruskal Wallis; \*\*ANOVA, \*\*\*Mann Whitney U Test

#### 4.3.7. Анализа концентрација адипонектина, висфатина и IL-33 кроз фазе метаболичког синдрома

##### 4.3.7.1. Анализа концентрација адипонектина и висфатина кроз фазе метаболичког синдрома

Након испитивања општих, клиничких, лабораторијских анализа као и анализа телесног састава и њихове повезаности са адипонектином и висфатином, групу испитаника са МС смо поделили према фазама метаболичког синдрома. На тај начин смо групу испитаника са МС поделили на додатне 4 подгрупе. Група испитаника са МС, нормалном толеранцијом глукозе и нормалним инсулинемијама означили смо као подгрупу са бројем 2. Група испитаника са МС, нормалном толеранцијом глукозе и хипер инсулинемијама

означили смо као подгрупу са бројем 3. Група испитаника са МС, поремећеном толеранцијом глукозе и хипер инсулинемијама означили смо као подгрупу са бројем 4. Група испитаника са МС, поремећеном толеранцијом глукозе и ниским инсулинемијама означили смо као подгрупу са бројем 5.

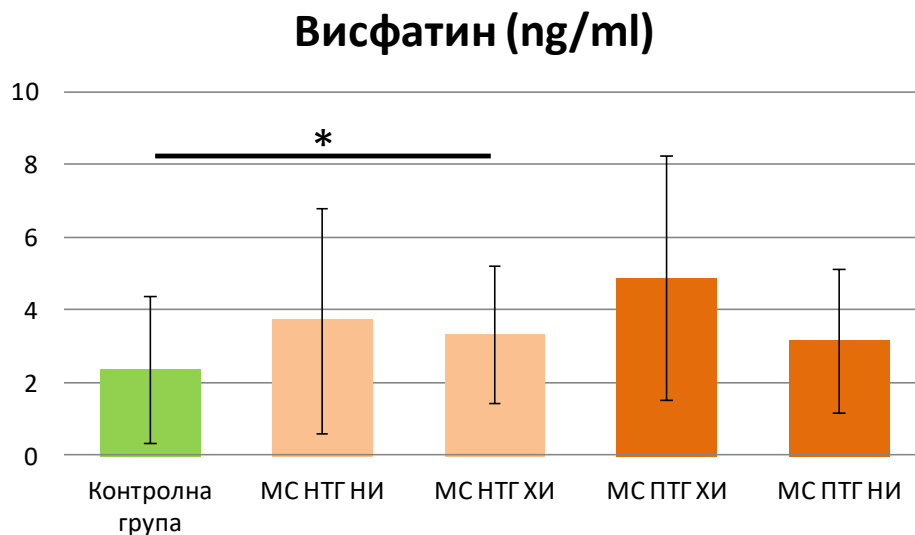
Затим смо испитивали евентуалне промене нивоа адипонектина и висфатина кроз фазе метаболичког синдрома односно новоформиране подгрупе. Анализа промена концентрације адипонектина и висфатина показала је да постоје значајне промене концентрације висфатина ( $p = 0.042$ ) кроз фазе метаболичког синдрома за разлику од адипонектина, где није забележен исти феномен (табела 19). Значајна промена концентрације висфатина уочена је између контролне групе и подгрупе 3 са нормалном толеранцијом глукозе и хипер инсулинемијама ( $2.36 \pm 2.02 \text{ ng/ml}$  vs  $3.34 \pm 1.89 \text{ ng/ml}$ ;  $p = 0.016$ ).

**Табела 19. Анализа концентрација адипонектина и висфатина кроз фазе метаболичког синдрома**

	Контролна група (1)	МС Нормална ТГ Нормална Инсулинемија (2)	МС Нормална ТГ Хипер Инсулинемија (3)	МС Поремећена ТГ Хипер Инсулинемија (4)	МС Поремећена ТГ Нормална Инсулинемија (5)	Р
	n 67	n 22	n 22	n 18	n 18	
<b>Адипонектин (ng/ml)</b>	$68.70 \pm 17.44$	$72.06 \pm 15.17$	$77.47 \pm 15.56$	$80.08 \pm 12.33$	$75.12 \pm 14.34$	0.065*
<b>Висфатин (ng/ml)</b>	$2.36 \pm 2.02$	$3.72 \pm 3.60$ Vs 1 **p 0.121	$3.34 \pm 1.89$ Vs 1 **p 0.010	$4.89 \pm 3.36$ Vs 1 **p 0.054	$3.16 \pm 1.99$ Vs 1 **p 0.078	0.042*

\*Kruskal Wallis; \*\*Mann Whitney U Test

**График 20. Промена концентрације висфатина кроз фазе метаболичког синдрома**



Значајна промена концентрације висфатина уочена је између контролне групе и подгрупе 3 са нормалном толеранцијом глукозе и хипер инсулинемијама (  $p < 0.016$ ).

#### 4.3.7.2. Кретање концентрација адипонектина и интерлеукина 33 (IL-33)

У другом делу нашег истраживања желели смо да испитамо да ли постоји неки облик повезаности између адипонектина и интерлеукина 33 у групи испитаника са МС. Међутим како смо концентрацију интерлеукина 33 одређивали на нешто мањем броју испитаника од почетних 147, из групе испитаника са МС за даљу анализу користили смо 67 испитаника а из контролне групе 45 испитаника. Након редукције броја испитаника по групама, поново смо одредили поједине базичне параметре попут расподеле по половима у групама и старост испитаника (**табела 20 а**). Резултати анализе су показали да се групе не разликују по овим параметрима и да је могуће њихово међусобно поређење. Група испитаника са МС имала је значајно већи ВМІ ( $32.93 \pm 5.58 \text{ kg/m}^2$  vs  $23.16 \pm 3.70 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0.0005$ ).

Анализа концентрације интерлеукина 33 и адипонектина у новоформираним групама показала је значајно вишу концентрацију адипонектина у групи испитаника са МС ( $75.61 \pm 15.41 \text{ ng/ml}$  vs  $67.57 \pm 18.31 \text{ ng/ml}$ ;  $p < 0.05$ ) док није уочена разлика у концентрацији интерлеукина 33 (**табела 20 б**).

Обзиром да значајно увећање ВМІ очекивано утиче на концентрацију адипонектина ( $p < 0.024$ ) урадили смо анализу коваријансе (**табела 20 ц**) која је показала да промене ВМІ не утичу на промену концентрације интерлеукина 33.

**Табела 20. Анализа концентрација адипонектина и интерлеукина 33 (IL-33)**

Карактеристике	МС група	Контролна	P
----------------	----------	-----------	---

испитиване популације	група		
Средња вредност ± СД			
<b>а)</b>			
<b>Пол М/Ж</b>	29/38	19/26	0.586
<b>Старост (године)</b>	41.69 ± 15.55	33.08 ± 15.14	0.342
<b>ВМІ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.93 ± 5.58	23.16 ± 3.70	<b>&lt;0.0005</b>
<b>б)</b>			
<b>Интерлеукин-33 (pg/ml)</b>	34.44 ± 10.65	35.78 ± 7.57	0.548
<b>Адипонектин (ng/ml)</b>	75.61 ± 15.41	67.57 ± 18.31	<b>&lt;0.05</b>
<b>ц)</b>			
<b>Интерлеукин-33 (pg/ml)</b>	34.13 ± 3.45	28.56 ± 3.37	0.293
<b>Адипонектин (ng/ml)</b>	66.03 ± 3.18	76.72 ± 2.55	<b>0.024</b>

### 4.3.7.3 Опште и клиничке карактеристике подгрупа са ниским и високим концентрацијама адипонектина

Са циљем испитивања односа између нивоа адипонектина и других параметара, група испитаника са МС подељена је у две подгрупе према медијани концентрације адипонектина (80 ng/mL) што је приказано у **табели 21**. Детаљна анализа показала је значајно веће нивое систолног крвног притиска ( $115.80 \pm 13.90\text{mmHg}$  vs  $130.67 \pm 18.77\text{mmHg}$ ;  $p$  0.000), обима струка ( $83.15 \pm 8.88\text{cm}$  vs  $107.90 \pm 11.91\text{cm}$ ;  $p$  0.000) и ВМІ ( $23.16 \pm 3.70 \text{ kg/m}^2$  vs  $32.83 \pm 5.87 \text{ kg/m}^2$ ;  $p$  0.000) у подгрупи испитаника са МС и ниским нивоом адипонектина у односу на контролну групу. У осталим посматраним параметрима није било значајне разлике у поређењу подгрупа испитаника са МС.

**Табела 21. Опште и клиничке карактеристике подгрупе са ниским и високим адипонектином**

Карактеристике испитиване популације	Контролна група (n 45)	Група са ниским адипонектином (n=34)	Група са високим адипонектином (n=33)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3	p**
Средња вредност ± СД							
Пол М/Ж	19/26	15/18	14/20				0.679
Старост (година)	33.08 ± 15.14	39.96 ± 12.79	42.46 ± 12.15	<b>0.006</b>	0.026	<b>0.003</b>	0.330
Систолна ТА (mmHg)	115.80 ± 13.90	130.67 ± 18.77	136.66 ± 26.86	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.173
Дијастолна ТА (mmHg)	78.48 ± 9.26	82.48 ± 10.43	89.20 ± 14.20	<b>0.001</b>	0.119	<b>0.000</b>	0.046
Обим струка (cm)	83.15 ± 8.88	107.90 ± 11.91	108.13 ± 11.92	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.914
ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	23.16 ± 3.70	32.83 ± 5.87	32.60 ± 5.21	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	1.000

#### 4.3.7.4 Лабораторијске карактеристике подгрупа са ниским и високим концентрацијама адипонектина

Анализа лабораторијских карактеристика приказана је у Табели 22. Параметри липорегулације (изузев концентрације LDL-a), параметри гликорегулације (осим инсулинемије у 30 мин и HbA1c), концентрација интерлеукина 33 и адипонектина били су значајно већи у подгрупи испитаника са MC и ниским нивоом адипонектина у односу на контролну групу. Параметри липо и гликорегулације (изузев инсулинемија у 30 минути и НОМА индекса) нису се статистички значајно разликовали у подгрупама пацијената са MC и високим адипонектином. Међутим, у подгрупи пацијената са MC и високим адипонектином примећени су значајно више концентрације инсулинемије у 30 мин ( $47.19 \pm 30.64$  IU/ml vs  $74.26 \pm 52.00$  IU/ml;  $p$  0.016) и НОМА индекса ( $2.17 \pm 1.32$  vs  $2.93 \pm 1.30$ ;  $p$  0.015). Ови резултати јасно указују на тежи стадијум MC са компензаторном хиперинсулинемијом у овој подгрупи испитаника. Тежи стадијум MC био је праћен значајним повећањем концентрације адипонектина ( $62.76 \pm 10.10$  ng/ml vs  $88.45 \pm 6.34$  ng/ml;  $p$  0.000) уз смањење концентрације интерлеукина 33 ( $39.20 \pm 10.34$  pg/ml vs  $26.22 \pm 7.14$  pg/ml;  $p$  0.021).

Унутар групе пацијената са MC за поједине испитиване параметре регистрована је статистички значајна разлика између пацијената са високим и пацијената са ниским концентрацијама адипонектина. Наиме, код пацијента са MC који су имали високе вредности адипонектина у односу на оне који су имали ниске вредности адипонектина регистроване су статистички значајно више вредности инсулинемија у 30мин OGTT<sub>a</sub> и НОМА-IR, а статистички значајно ниже вредности IL33.

**Табела 22. Лабораторијске карактеристике подгрупе са ниским и високим адипонектином**

Карактеристике испитиване популације Средина $\pm$ СД	Контролна група (n 45)	Група са ниским адипонектином group (n=34)	Група са високим адипонектином (n=33)	p	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Холестерол (mmol/l)	$4.94 \pm 0.88$	$5.70 \pm 1.11$	$6.04 \pm 1.45$	<b>*0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	0.403
Триглицериди (mmol/l)	$0.88 \pm 0.28$	$2.30 \pm 1.35$	$2.30 \pm 1.63$	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.751
HDL (mmol/l)	$1.47 \pm 0.29$	$1.24 \pm 0.26$	$1.16 \pm 0.22$	<b>*0.000</b>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>	0.242
LDL (mmol/l)	$3.07 \pm 0.72$	$3.39 \pm 0.86$	$3.83 \pm 1.19$	<b>*0.026</b>	0.126	<b>0.011</b>	0.178
Гликемија 0 мин (mmol/l)	$4.40 \pm 0.37$	$5.20 \pm 0.93$	$5.37 \pm 0.71$	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.236
Гликемија 30 мин (mmol/l)	$7.37 \pm 1.41$	$9.12 \pm 1.67$	$9.14 \pm 1.57$	<b>**0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.999
Гликемија 60 мин (mmol/l)	$5.84 \pm 1.59$	$9.21 \pm 2.63$	$9.30 \pm 2.50$	<b>**0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.978
Гликемија 120 мин (mmol/l)	$4.75 \pm 1.36$	$6.92 \pm 2.21$	$6.74 \pm 2.39$	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.908



Карактеристике испитиване популације Средина ± СД	Контролна група (n 45)	Група са ниским адипонектином group (n=34)	Група са високим адипонектином (n=33)	p	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
<b>Инсулинемија 0 мин (IU/ml)</b>	4.85 ± 2.03	9.04 ± 4.89	11.97 ± 6.28	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	<b>0.043</b>
<b>Инсулинемија 30 мин (IU/ml)</b>	39.83 ± 18.29	47.19 ± 30.64	74.26 ± 52.00	<b>*0.003</b>	0.619	<b>0.001</b>	<b>0.016</b>
<b>Инсулинемија 60 мин (IU/ml)</b>	35.48 ± 14.85	70.02 ± 45.72	85.66 ± 57.17	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.323
<b>Инсулинемија 120 мин (IU/ml)</b>	21.28 ± 17.76	53.62 ± 46.12	66.81 ± 52.86	<b>*0.000</b>	<b>0.019</b>	<b>0.000</b>	0.056
<b>НбА1с (%)</b>	5.20 ± 0.41	5.46 ± 0.45	5.47 ± 0.41	<b>**0.008</b>	<b>0.28</b>	<b>0.21</b>	0.959
<b>НОМА IR Index</b>	0.94 ± 0.40	2.17 ± 1.32	2.93 ± 1.30	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.015</b>
<b>Matsuda Index</b>	11.13 ± 6.14	5.70 ± 4.04	4.17 ± 3.43	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.035</b>
<b>CRP (mg/l)</b>	1.35 ± 1.30	4.60 ± 3.93	5.84 ± 3.39	<b>*0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.501
<b>Фибриноген (g/l)</b>	2.72 ± 0.44	3.25 ± 0.55	3.49 ± 0.71	<b>**0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	0.241
<b>Интерлеукин -33 (pg/ml)</b>	35.78 ± 7.57	39.20 ± 20.34	26.22 ± 7.41	<b>*0.035</b>	0.975	<b>0.012</b>	<b>0.041</b>
<b>Адипонектин (ng/ml)</b>	67.57 ± 18.31	62.76 ± 10.10	88.45 ± 6.34	<b>*0.000</b>	0.244	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

#### 4.3.7.5. Повезаност концентрација адипонектина и интерлеукина 33 у подгрупи испитаника са ниским концентрацијама адипонектина

Коришћењем линеарне регресије показали смо да интерлеукин 33 представља независни предиктор у моделу  $\beta - 0,458$ ;  $p 0.024$  (95% CI) у подгрупи са ниским концентрацијама адипонектина испитаника са MC (табела бр.23). Концентрација адипонектина се смањује за  $0,458 \text{ ng/mL}$  за сваки нанограм по милилитру повећања концентрације интерлеукина 33 (табела бр.24).

Табела 23.

ANOVA<sup>a</sup>

AdipoViseManje	Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Manje	1	Regression	492.791	1	492.791	5.842	.024 <sup>b</sup>
		Residual	1855.694	22	84.350		
		Total	2348.486	23			

a. Dependent Variable: Adiponekin

b. Predictors: (Constant), InterLeukin33

Табела 24.

		Coefficients <sup>a</sup>			T	Sig.
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
Manje	Model	B	Std. Error	Beta		
Manje	1 (Constant)	71.678	4.136		17.330	.000
	IL-33	-.227	.094	-.458	-2.417	.024

a. Dependent Variable: Adiponekin

#### 4. 4. Анализа учесталости испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдром и без метаболичког синдрома

Испољавање депресивних симптома вршено је применом Beck-ovog упитника. Анализа учесталости испољавања депресивних симптома између група, није показала значајну разлику у испољавању односно испитаници са МС нису имали већу учесталост депресивних симптома у односу на контролну групу испитаника (табела бр.25).

Табела 25. Анализа учесталости испољавања депресивних симптома код МС

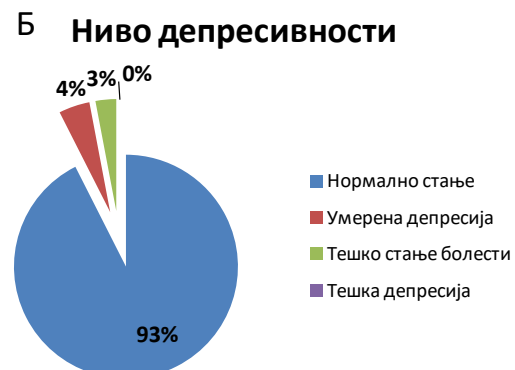
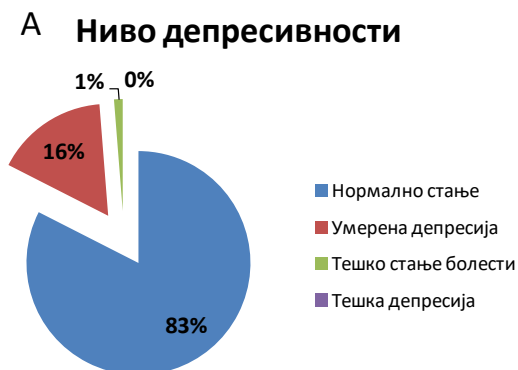
Опште карактеристике испитиване популације Средина ± СД		МС група	Контролна група	P
Ниво депресивности	Нормално стање	66 (82.5%)	62 (92.5%)	0.064*
	Умерена депресија	13 (16.3%)	3 (4.5%)	
	Тешко стање болести	1 (1.3%)	2 (3.0%)	
	Тешка депресија	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

\*  $\chi^2$  тест

График 21. Приказ расподеле степена депресивности у испитиваним групама:

А. група са метаболичким синдромом

Б. група без метаболичког синдрома  
(контролна група)



## **5. ДИСКУСИЈА**

## 5.1. Утврђивање разлика између пацијената са метаболичким синдромом и контролне групе

### 5.1.1. Опште карактеристике испитиване популације

У овом истраживању није регистрована статистички значајна разлика у односу на старост и полну дистрибуцију између популација испитаника са и без метаболичког синдрома, али је очекивано показано да пацијенти са метаболичким синдромом у личној анамнези имају већу учесталост артеријске хипертензије и хиперлипидемије (Табела 1). Анализом степена стручне спреме резултати ове студије показују статистички значајано већу учесталост испитаника са нижом и средњом стручном спремом уз истовремено мању учесталост студентске популације и испитаника са високом стручном спремом у групи са МС (Табела 2). Добијени резултати су у складу са резултатима досадашњих истраживања, који јасно указују да код пацијената са нижим социоекономским статусом (који је повезан са нижим степеном стручне спреме) је већа учесталост метаболичког синдрома. Претпоставља се да је нижи степен образовања повезан са мањим приходима, што доприноси постијању већег степена стреса и лошијом квалитетом исхране (енергетски „густа“, хиперкалоријска храна са већим уделом масти и једноставних угљених хидрата) (106). Поред тога, *Gallo LC u запад.* су показали да појава и учесталост акутних и хроничних стресних ситуација (емоционалног стреса) је чешћа код особа са нижим степеном образовања у односу на особе са вишим степеном образовања, те да је то један од разлога веће учесталости МС (107). Мета анализа из 2019 године показује да је уско повезан социоекономски статус испитаника са настанком МС (108).

### 5.1.2. Клиничке карактеристике испитиване популације

Ово истраживање је показало да пацијенти са МС имају већу учесталост артеријске хипертензије у личној анамнези, да у већој мери користе антихипертензивну терапију, а забележене су статистички значајно више вредности како систолног, тако и дијастолног крвног притиска (Табела 3). Хипертензија је једна од дијагностичких компоненти МС и повезана је са значајним повећавањем морбидитета и морталитета услед кардиоваскуларних болести и хипертензивне болести бубрега (109). Током етиопатогенезе гојазности постоји снажна повезаност повишеног крвног притиска са метаболичким синдромом (110). Један од механизма је повезан са повећаном конзумацијом фруктозе и других једноставних угљених хидрата, што узрокује развој хроничне системске упале ниског степена у организму, пораст количине белог масног ткива, што доводи до мултиплих метаболичких промена у МС и до настанка артеријске хипертензије (111). Студије из 2018 и 2019 године су показали да адипоцитокени (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) повећавају ретенцију натријума и мењају механичка својства крвних судова (еластичност и тонус) и доводе до развоја артеријске хипертензије (112, 113).

У наставку истраживања анализирани су антропометријски параметри у групи оболелих од МС пацијената и поређени са антрополошким параметрима контролне групе. Резултати истраживања су показали да је група испитаника са МС имала значајно више вредности обима струка и обима кукова у поређењу са контролном групом, такође испитивана популација са МС је имала и већи однос обима струк/кук, што сугерише да је постојао изразитији пораст обима струка (табела 3). Пораст обима струка је антрополошки параметар који директно корелира са количином висцералног масног ткива (114). Познато је да особе са централном гојазношћу имају повећан ризик од развоја метаболичког синдрома, Т2ДМ и других кардиоваскуларних болести (115). Интересантно је да према неким истраживањима обим струка чак има и већи клинички значај у односу на мерење количине висцералног масног ткива и индекса телесне масе. *Wei Shen u сарадници* су показали да је обим струка је у бољој корелацији са појединим компонентама метаболичког синдрома у односу на проценат висцералне масти (мерен DXA-а методом) и ВМІ (116). Студија *Benjamin Lechner u сарад.* је показала да индекс однос струка и висине (компаратор Matsuda индекса) има најбољу предиктивну вредност за откривање ране метаболичке дисрегулације код пацијената са високим ризиком за настанак шећерне болести. Широко доступан антропометријски индекс, однос обима струка/ТВ, може побољшати фенотипски скрининг за инсулинску резистенцију/хиперинсулинемију (117).

У овом истраживању регистроване су статистички значајне разлике у ВМІ између група са и без метаболичког синдрома, наиме, вредности ВМІ били су знатно веће у групи испитаника са метаболичким синдромом у односу на контролну групу (Табела 3). Резултати наше студије су у складу са добијеним резултатима студије извршене у Израелу 2019 године, која је показала да ВМІ се може користити као поуздан дијагностички индикатор за откривање метаболичког синдрома, односно да је учесталост метаболичког синдрома знатно мања код пацијента са нормалним ВМІ (118). У популацији средовечних Швеђана анализирана је преваленца МС по принципу случајног узорка. Резултати показују да је учесталост МС била 15%, а прекомерна телесна маса (предгојазност и гојазност) је била доминантна карактеристика ових пацијената. Међутим, само половина особа са МС је имала неки степен дисгликемије и/или ниске концентрације HDL-холестерола у односу на границе које су дефинисане за дијагнозу метаболичког синдрома (119). Ово истраживање указује на абдоминални тип гојазности и артеријску хипертензију као најучесталије поремећаје који се срећу у групи пацијената са метаболичким синдромом. Слично је показано у истраживању *Ford ES u сарад.* који су објавили да су повишен крвни притисак и абдоминална гојазност најзаступљеније детерминанте МС код особа оба пола (120).

*Acanthosis nigricans* (AN) представља промене на кожи које се карактеришу симетричним, хиперпигментисаним и хиперкератотичним плаковима на предилекционим местима (аксиле, задња ложа врата итд.) (121). Интересантно је да је у овом истраживању забележена већа учесталост AN код пацијената са метаболичким синдромом, шта више готово 30% је имало AN, док ни један пацијент у контролној групи није имао AN (што га чини високо специфичним у дијагностици метаболичког синдрома). Сличне резултате забележили су и други истраживачи, тако да *Shah Nirali Girish u сарад.* указују на већу учесталост акантосис нигриканс код особа са метаболичким синдромом, што га квалификује као кутаног маркера метаболичког синдрома (122).

### 5.1.3. Маркери инфламације

Гојазност се сматра болешћу која је праћена хроничном, системском инфламацијом ниског степена (123).

Резултати наше студије су у складу са претходно објављеним студијама и показују да испитивани МС пацијенти имају статистички значајно већи просечан број леукоцита у поређењу са контролном групом, а притом су вредности у обе групе биле у границама рефернтног опсега (Табела 4).

Такође, сличне резултате су објавили и *Babio* и сарадници у групи пацијената са метаболичким синдромом и показали да је укупан број леукоцита и неки њихових субпопулација (број неутрофила, лимфоцита и моноцита) повишен као и да је директно повезан са параметрима МС. Утврђено је да број леукоцита и неутрофила снажно повезан са хипертриглицеридемијом и ниским HDL холестеролом. Слично је утврђено да је број лимфоцита повезан са инциденцом компоненти МС, односно ниског HDL холестерола и повишеное гликемије наше (124). Наиме, повећан број белих крвних зрнаца у пацијената са МС настаје због повећаног стварања инфламаторних цитокина, који доводе до активације инфламаторних сигнала, који су укључени у патогенезу инсулинске резистенције и атерогене дислипидемије, као главних метаболичких поремећаја који су у основи МС-а (125). Један од основних патогенетских механизма путем кога настаје повишен број леукоцита у настанку МС је повећана производња цитокина због хроничне инфламације, која доводи до пораста броја белих крвних зрнаца (115, 125).

*Jiang* и сарад. су показали да је повишен број леукоцита независно повезан са погоршањем метаболизма глукозе код средовечних и старијих Кинеза и да је број леукоцита у позитивној корелацији са односом струка и кокова, ВМІ, триглицеридима, HbA1C и постпрандијалном гликемијом (126). Бројне студије су показале да повећање броја леукоцита је повезано са погоршањем толеранције глукозе (127- 129) .

Резултати наше студије показују да МС пацијенти у системској циркулацији имају статистички значајно више концентрације серумских вредности главних медијатора инфламације, односно CRP и фибриногена (Табела 4), док концентрације интерлеукина-1 и интерлеукина-6 су биле повишене, али та разлика није досегла ниво статистичке значајности. Добијени резултати су у складу са резултатима претходно публикованих студија. Наиме, *Engelsen* и сарад. процењивали су значај маркера системске инфламације високо сензитивног CRP-а код централно гојазних људи са и без МС. Показано је да ниво високо сензитивног CRP-а био значајно виши код особа са централном гојазношћу са МС у односу на особе са централном гојазношћу без МС. Средње вредности CRP-а су се повећавале са све већим бројем присутних компоненти МС. У овој студији су закључили да CRP има капацитет (могућност или улогу предвиђења) да предвиди настанак МС у популацији са централном гојазношћу (115).

Поред овог истраживања, урађена је једна велика студија у 2016 год која је показала да се концентрација високо сензитивног CRP-а се прогресивно повећава са бројем компоненти МС и да гликемија наше имала је највећу повезаност са концентрацијом CRP-а (130).

Проспективна кохортна студија из 2015 године је показала да је фибриноген повезан са МС код женских особа са прекомерном тежином, и да фибриноген би могао бити потенцијални модификатор на путу од прекомерне тезине до МС. Фибриноген је играо главну улогу на путу од прекомерне тезине до МС код жена (131).

У овом истраживању регистроване су повишене средње вредности IL-1 и IL-6 у односу на контролну групу, али оне нису достигле статистичку значајност. Имајући у виду кретање осталих параметара који одсликавају инфламацију (CRP-а и Фибриногена) био је очекиван пораст ових интерклеукина (тим пре имајући у виду њихов утицај на синтезу CRP у јетри). То се донекле може објаснити методолошким ограничењима у одређивању концентрација интерклеукина.

#### **5.1.4. Биохемијски параметари, параметари гликорегулације, параметари липорегулације, концентрације адипокина и цитокина**

Резултати наше студије показују постојање статистички значајне разлике свих анализираних биохемијских параметара липидног статуса који указују на постојање поремећаја липида у групи пацијената са МС у односу на контролну групу. Поређењем серумских параметара липорегулације добијено је да пацијенти са МС имају статички повишене вредности укупног холестерола, триглицерида, LDL холестерола, NonHDL и Ремнант холестерола, док су концентрације HDL-холестерола снижене у односу на контролну групу (Табела 5).

Дислипидемија коју чини једна или више абнормалности у липидном профилу, је саставни део дефиниције МС, али и један од главних механизма за појаву дисфункције бета-ћелије (липотоксичност) и даље настајање шећерне болести и КВБ код пацијената са МС. Три главне компоненте дислипидемије (атерогене метаболичке тријаде) повезане са МС су повећани липопротеини богати триглицеридима, смањени липопротеини високе густине (HDL) и повећане малих, густих липопротина ниске густине (sdLDL) (132). Концентрације липида, регистроване у овом истраживању, код пацијената са МС (у односу на контролну групу) су у складу са литературним подацима (Табела 5).

Истраживања указују да присуство инсулинске резистенције и абдоминалне гојазности су повезани са настанком атерогене дислипидемије код особа са МС (133, 134). Инсулинска резистенција и хиперинсулинемија доводе до прекомерне производње LDL честица (135) (134). Релативни недостатак активности ензима липопротеинске липазе (ензима осетљивог на инсулин), делимично је одговоран за смањен клиренс триглицерида и смањену производњу HDL честица. Резултирајућа повећана концентрација триглицерида је централна липопротеинска абнормалност метаболичког синдрома. Последици догађаји су повећање малих, густих LDL честица и смањење HDL честица (132-134). Хипертриглицидемија је једна од најучесталијих компоненти МС, а неки аутори сматрају да она представља централну абнормалност у липидном профилу оболелих од метаболичког синдрома (133, 134).

Студија из 2021 год је показала високу учесталост дислипидемије (око 58%) код пацијената са МС, а као независни предиктори постојања дислипидемије код пацијената са

метаболичким синдромом издвајају се: старост, пораст масног ткива (ВМІ и параметри централног типа гојазности), артеријска хипертензија и поремећај толеранције гликозе. (136).

Слични резултати су објављени и у другим студијама само у различитој заступљености дислипидемије, већа заступљеност је примећена у Кенији 86.1% (137), Нигерији 69,3% (138), Ирану 75,3% (139), док је у Кини 49.6% (140) примећена нешто нижа заступљеност. Ове разлике могу бити последице варијација у начину живота и генетској предиспозицији учесника студија.

Осим тога, у овом истраживању испитивали смо и постојање евентуалне повезаности између вредности гликемије и инсулинемије током OGTT теста и детектованог метаболичког синдрома. Резултати наше студије показују да су испитивани пацијенти са метаболичким синдромом имали значајно више вредности гликемије током OGTT теста у свим временима мерења, као и значајно више вредности инсулинемије током OGTT теста скоро у свим временима мерења (осим у 30мин, где није регистрована статистичка разлика). Параметар ретроградног квалитета гликорегулације, гликозирани хемоглобин А1ц (HbA1C) је био статистички сигнификантно виши у односу на контролну групу (Табела 5). Наши резултати су у складу са резултатима досадашњих студија у којима је јасно показано постојање хиперинсулинемије и дисгликемије код особа са метаболичким синдромом, односно то индиректно указује да инсулинска резистенција има једну од кључних улога у настанку поремећаја карактеристичних за континуум метаболичког синдрома и типа 2 дијабетес мелитуса (125, 141).

Централна гојазност је важан фактор ризика за настанак инсулинске резистенције, и сматра се важним фактором у процени ризика од поремећене толеранције глукозе (142) (143) (144). Основна карактеристика гојазности је повећање количине масног ткива, али нема свака експанзија масног ткива исте клиничке последице. Експанзија здравог масног ткива је праћена адекватном капиларном ангиогенезом и метаболичким интегритетом (пре свега адаптација митохондријалног апарата), док је експанзија дисфункционалног масног ткива повезана је са развојем коморбидитета гојазности, као што су метаболички синдром, дијабетес тип 2, хипертензија, дислипидемија и кардиоваскуларне болести. Дисфункционално масно ткиво карактерише се недовољном пролиферацијом крвних судова, дисфункцијом митохондрија (недовољна количина митохондрија, фрагментисане митохондрија, дефектна респираторна функција митохондрија и вишак производње митохондријалних реактивних врста кисеоника), инфилтрацијом имуно-компетентних ћелија (M1-макрофази), секрецијом инфламаторних цитокина, односно настанком инфламације у експандираном масном ткиву (145, 146).

Кинеска студија пресека (из 2013 године) је испитивала повезаност МС и његових компоненти са ризиком за настанак поремећене толеранције глукозе уз помоћ OGTT. Резултати студије показују да пацијенти са МС и њеним компонентама, који имају хипергликемију или централну гојазност јесу кандидати за одређивање OGTT теста како би се на време открила поремећена толеранција глукозе (147).

*Cat* и *sarad*. су показали оправданост употребе OGTT-а код пацијента са МС. Овај тест је неопходан код пацијената са МС за рано откривање пацијената са предијабетесом и дијабетесом (148).



HbA1c је добро познати лабораторијски параметар за ретроградну процену гликорегулације код обоеллих од дијабетеса, а последњих година прихваћен је и као параметар за постављање дијагнозе дијабетеса. Међутим, новији радови све више анализирају улогу HbA1C и ван ова два подручја, код особа без дијабетеса. Недавне студије су покушале да прошире улогу HbA1C као корисну компоненту дефиниције метаболичког синдрома. Студија из 2019 год подржава концепт да се HbA1C као рани дисгликемијски маркер укључи у критеријуме за MC. Ова студија показује да HbA1C уместо гликемије наше има бољу тачност у квалификацији пацијената према васкуларном оштећењу односно атеросклерози. (149). Студија спроведена у Гани (2019 год.) је показала да увођењем HbA1C >5,6% у скрининг за MC, поред гликемије наше (FPG>5,6mmol/l) је корисно за откривање више пацијената са MC (150).

Студија спроведена над корејској популацији је показала да би се HbA1c могао користити као дијагностички критеријум за MC, а гранична вредност HbA1C може бити 5,65% у овој корејској популацији. У овој студији учесталост MC према IDF смерницама је била 8,5%, а учесталост MC према вредностима HbA1C%>5,7% је била 10,9%. У поређењу са употребом гликемије наше, употреба HbA1C значајно је повећала стопу идентификације MC (151).

У наставку анализирања биохемијских параметара испитиваних група детектовали смо да MC испитаници имају статистички значајно више вредности ензима AST-а, ALT-а, GGT-а и ALP-а у односу на контролну групу, док није било значајне разлике у параметрима бубрежне функције (Табела 5). Повишене концентрације јетриних трансминаза могу индиректно да осликавају стетозу јетре, која има већу учесталост код особа са MC. Осим вредности јетриних ензима испитивани MC пацијенти су имали и статистички значајно више нивое мокраћне киселине (Табела 5). Могуће објашњење за овакве резултате може се наћи у досада публикованим студијама у којима је показано да су повишене вредности јетриних ензима и мокраћне киселине повезане са повећаном учесталошћу MC (152-154).

Резултати наше студије у погледу вредности ALP у серуму показују статистички значајно више нивое код MC пацијената у поређењу са контролом (Табела 5 а).

У доступној литератури резултати неких истраживања указују да је повишен ниво алкалне фосфатазе предиктор MC у општој популацији. У прилог томе говоре резултати корејске студије, након четворогодишњег праћења, да код пацијената са MC ниво ALP-а у серуму има позитивну корелацију са масом телесне масти и масом висцералне масти. У овој студији пронађене су значајне везе између нивоа ALP-а у серуму и абдоминалне гојазности, ниског нивоа HDL-а и високог нивоа триглицерида. Виши ниво ALP-а у серуму био је значајан предиктор MC код средовечних Корејанаца (155). Сличне резултате је показала студија *Kim и сарад.* да ниво ALP-а у серуму је позитивно и независно повезан са MC код мушкараца и жена (156).

У наставку истраживања испитивали смо биохемијске маркере метаболичког синдрома који се у клиничкој пракси не користе као стандардни маркери у процени стања MC пацијената. Анализом серумских вредности концентрације адипонектина и

висфатина, детектована је значајно виша вредност оба маркера у групи са метаболичким синдромом поређењу са контролном групом (Табела 5 б).

Адипонектин је ткивно специфичан протеин који се синтетише у адипоцитима висцералног, поткожног и коштаног масног ткива. Дејство остварује преко рецептора AdipoR1 i AdipoR2. AdipoR1 се налази у скелетним мишићима и јетри, док је AdipoR2 нађен само у јетри мишева. Адипонектин је адипоцитокин са антиинфламацијским, антидијабетичним и антиатерогеним дејством и зато се адипонектин сматра важним фактором у патогенези бројних метаболичких обољења као што су метаболички синдром, гојазност, дијабетес мелитус и коронарна болест срца (20). Адипонектин има битну улогу у инсулинској сензитивности. Концентрација адипонектина је обрнуто пропорционална инсулину, и да постоји веза између адипонектина и периферне резистенције на инсулин и дислипидемије. У јетри, повећава оксидацију масних киселина и смањује хепатично ослобађање глукозе, док у мишићима индукује преузимање глукозе и оксидацију масних киселина. Овај адипоцитокин, има дејство и на ендотел крвних судова, инхибира адхезију моноцита, врши трансформацију макрофага у пенасте ћелије и повећава продукцију NO (157).

Почетком 21.века показано је значајно интересовање за функције адипонектина. Концентрација адипонектина код МС могу варирати и зависе од фактора као што су пол, хормонски статус и циркадијални ритам секреције (158). *Sheng и сарад.* су показали да је низак ниво адипонектина повезан повећањем инсулинске резистенције и развојом ДМ2, повећаном глуконеогенезом и коначно смањеним узимањем глукозе у јетри и скелетним мишићима (159). *Kern и сарад.* су испитивали концентрацију адипонектина у различитим степенима гојазности и инсулинске резистенције код МС. Њихови резултати су показали значајну повезаност адипонектина у плазми са нивоима mRNA адипонектина и да су код изражено гојазних особа значајно нижи нивои адипонектина (160). *Lindberg и сарад.* је такође показао тај пад у адипонектину и да је повезан са повећаним ризиком од МС током времена (161). Са друге стране, *Yamauchi и сарад.* су показали да континуирана системска инфузија са рекомбинантном адипонектином (у физиолошкој дози) је преокренула инсулинску резистенцију липоатрофичних мишева (162). Систематски преглед и мета-анализа од стране *Li и сарад.* јасно су показали да су повишене вредности адипонектина повезане са мањим ризиком од Т2ДМ у различитим популацијама (163). Ови резултати су потврђени недавно спроведеном студијом *Lindberg и сарад.* који су показали да је повишен адипонектин повезан са смањеним ризиком од КВБ догађаја (164).

До сада рађене студије, показују да ниво адипонектина у периферној крви опада непосредно пре појаве инсулинске резистенције, што показује да хипоадипонектинемија може да буде рани биомаркер за откривање метаболичког синдрома. Хипоадипонектинемија је присутна код гојазних особа, оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, али и код особа са присуством других клиничких или биохемијских параметара метаболичког синдрома. *Jang-Young Kim и сарад.* су показали да адипонектин може да буде маркер за рану дијагнозу метаболичког синдрома и да предвиди настанак болести. (165).

Неке студије показују да су повишени нивои адипонектина обрнуто повезани са ризиком од метаболичког синдрома (166, 167).

У нашим резултатима ниво адипонектина је повишен у серуму МС пацијената у односу на контролну групу, што је опречно са подацима из литературе (табела 5б). Овај резултат се може објаснити чињеницом да је у питању компензаторни скок концентрације адипонектина у раној фази метаболичког синдрома, те да вредности адипонектина још нису стигле да се смање (168).

Знајући функције адипонектина, треба тумачити високе вредности адипонектина код пацијената са МС као компензаторно повећање за спречавање развој тешких поремећаја метаболизма глукозе. Значајно повишене вредности само НМW субфракције адипонектина у пацијената са Т1ДМ могу се тумачити као потврда ове повећане компензације. Иако је патогенеза Т1ДМ и МС значајно различита, у оба случаја нема утицаја на периферна ткива, што доводи до компензаторног повећавања адипонектина (168). Чини се да повећање адипонектина представља покушај да се неутралише ефекат проинфламаторних цитокина. С обзиром да адипонектин има антиинфламаторно својство, компензаторно повећање концентрације адипонектина могло би да побољша осетљивост на инсулин (169).

Висфатин је адипоцитокин који се синтетише из масног ткива. То је 52КДа протеин сисара, који се структурно синтетише у масном ткиву код људи, пилића и глодара. Прво је откривен у лимфоцитима периферне крви и назван *pre-B-cell colony enhancing factor*, а затим је касније преименован у екстрацелуларни облик ензима никотинамид-фосфорибозил трансферазу (NAD<sup>+</sup>). Не постоји још увек тачан механизам дејства. Ензим NAD<sup>+</sup> се везује за инсулинске рецепторе и испољава миметичку активност слично инсулину. Висфатин има антиапоптоичку активност и регулаторну улогу у запаљењу. (170) (171). Секретија висфатина је већа у висцералном масном ткиву у односу на поткожно масно ткиво. Ниво висфатина се повећава током развоја гојазности и дијабетеса типа 2 (172).

Студија *Chang-a u sarad.* показала је да код болесника са метаболичким синдромом снижен ниво адипонектина, док је повишен ниво висфатина у периферној крви. Адипонектин и висфатин могу да буду маркери за рану дијагнозу метаболичког синдрома (105) (165). *Manal u sarad.* су у својој студији (2015год) показали да је ниво висфатина значајно виши код пацијента са Т2ДМ и метаболичким синдромом, у односу на оне без метаболичког синдрома, и да висфатин може да буде укључен у патогенезу дијабетеса и да има улогу у предвиђању метаболичког синдрома код пацијената оболелих од дијабетеса мелитуса (173). Постоје докази који показују да су нивои висфатина виши код пацијената са Т2ДМ, гојазношћу и метаболичким синдромом (174, 175). Показано је да експресија висфатина висока у циркулишућим моноцитима код гојазних пацијената са Т2ДМ, али ипак значајно нижа него код гојазних пацијената без Т2ДМ (176). Ипак опречни су резултати у погледу вредности висфатина код гојазних особа, обзиром да резултати бројних клиничких студија детектују повећане нивое циркулушућег висфатина код гојазних (69, 177, 178). Ипак, улога висфатина је много више разјашњена у метаболичком синдрому и Т2ДМ па резултати бројних истраживања показују да висфатин поседује инсулин-миметичка својства, која остварује везивањем за инсулинске рецепторе на одређеном месту од инсулина, доводи до повећавања уноса глукозе у мишићима и масном

ткиву и инхибира глуконеогенезу јетре (65). Неке студије показују да висфатин делује као проинфламаторни цитокин и индиректно учествује у развоју инсулинске резистенције и Т2ДМ (171). Такође, бројне студије показују да концентрација висфатина расте са прогресивном дисфункцијом бета ћелија код пацијента са дужим стажом Т2ДМ (69). У складу са већином публикованих студија, наши резултати показују статистички значајно већи нивое висфатина код МС пацијената у поређењу са здравом контролом (Табела 5 б).

За одржавање нормалног метаболизма глукозе у организму задужена су два процеса: инсулинска сензитивност (способност инсулина да смањи ниво гликемије) и функција бета ћелија панкреаса (способност ових ћелија да луче адекватну количину инсулина у циљу одржавања нормогликемије). Ова два процеса су уско повезана, ако дође до смањења инсулинске сензитивности односно до пораста периферне резистенције на инсулин, бета ћелије одговарају повећаним лучењем инсулина, хиперинсулинемијом да би одржали нормогликемију. Када се оштети функција бета ћелија, долази до пада у секрецији инсулина, апсолутне или релативне хипоинсулинемије и настанка хипергликемије.

Инсулинска резистенција подразумева постојање инфрафизиолошког биолошког одговора циљних ткива на инсулинску стимулацију. Сва ткива са инсулинским рецепторима могу постати резистентна на инсулин, али у којима првенствено долази до развоја резистенције на инсулин су јетра, скелетни мишићи и масно ткиво. Постојање резистенције на инсулин (или смањене осетљивости циљних ткива на инсулин) има за последицу смањен транспорт глукозе у ћелије, због чега долази до компензационог повећања производње инсулина у бета ћелијама и појаве хиперинсулинемије у крви. Још увек у научној јавности не постоји општи консензус да ли хиперинсулинемија претходи инсулинској резистенцији, или хиперинсулинемија доводи до појаве инсулинске резистенције (179-182).

У овом тренутку тешко је рећи да постоји опште прихваћени тест за инсулинску резистенцију. Клинички, инсулинска резистенција се препознаје посредством метаболичких последица повезаних са инсулинском резистенцијом који показују феномен кластеризације у метаболичком синдрому (183, 184).

Ипак, већина аутора сматра да је златни стандард за квантификацију инсулинске резистенције техника хиперинсулинемијског-еугликемијског клампа. Кламп је најпрецизнија и најсложенија метода за мерење *In vivo* инсулинске резистенције. (185). Она омогућава прецизно мерење периферне утилизације глукозе углавном у мишићном ткиву. Његова примена у свакодневној клиничкој пракси је доста ограничена због инвазивности, сложености (комплексне методологије) и трошкова саме методе, па се овај дијагностички метод спроводи углавном у истраживачке сврхе (186). Из тих тазлога изведено је више клинички корисних сурогат маркера инсулинске резистенције укључујући НОМА-RI, НОМА2, QUICKI, Matsuda индекс итд који процењују резистенцију на инсулин у базалним условима (у условима равнотеже, наште). Поред тога, неколико маркера процењује инсулинску резистенцију на основу глукозе у серуму или инсулинског одговора на оптерећење глукозе (орално или интравенозно). Орални тест толеранције глукозе (OGTT) је етаблирани тест који се користи за процену степена толеранције глукозе. Међутим, он омогућава и анализу сурогат маркера инсулинске

осетљивости и инсулинског одговора на орално унету глукозу, тако да се широко се примењује у процени дисфункције бета ћелија код особа са поремећајима метаболизма (гојазност, преддијабетеса и дијабетес мелитус тип 2) (95, 187). Због тога су предложени сурогат индекси инсулинске резистенције и сензитивности који су неинвазивни, једноставни и омогућавају рану дијагностику пацијената са повећаним ризиком од МС. Постоје две групе, индекси инсулинске сензитивности наште и индекси инсулинске сензитивности изведени из OGTT-а. Сурогат индекси наште претежно осликавају хепатичку инсулинску сензитивност, док сурогат индекси изведени из вредности OGTT-а претежно представљају периферну инсулинску сензитивност скелетних мишића (188).

### **Сурогатни индекси инсулинске резистенције у базалним условима (наште)**

Хомеостазни метод процене инсулинске резистенције (НОМА) је први предложио Matthews са сарадницима 1985 год и користи се у процени инсулинске резистенције и функцију бета ћелија помоћу базалних вредности гликемије и инсулинемије (95).

НОМА IR индекс (engl. *Homeostasis model insulin resistance assessment index*) је прецизан показатељ инсулинске резистенције, и више вредности НОМА IR представљају већи степен инсулинске резистенције. НОМА-IR је валидиран за процену инсулинске резистенције код пацијената који немају дијабетес. Овај индекс је добијен из базалних вредности глукозе и инсулина, и показује врло висок степен корелације са клампом.

Квантитативни индекс провере инсулинске сензитивности (QUICKI) је емпиријски изведена математичка трансформација базалних вредности гликемије и инсулина, омогућава прецизну вредност индекса инсулинске сензитивности. Како су QUICKI и НОМА практично изведене из истих параметара, QUICKI не треба посматрати као нови индекс већ као логаритамски трансформисану НОМА вредност (189). Код гојазних пацијената где имамо повећану инсулинску резистенцију, QUICKI индекс је снижен, због реципрочног смањења инсулинске сензитивности (190-192).

Сурогат индекси, НОМА IR и QUICKI су најчешће коришћени у клиничкој пракси, показатељи су инсулинске сензитивности у јетри (95, 190). НОМА-IR одражава у суштини хепатичну резистенцију на инсулин, већим делом зависи од хепатичке продукције глукозе, док кламп боље одражава периферну резистенцију на инсулин, периферну утилизацију глукозе (98, 193). Показана је добра корелација између НОМА-IR и примене кламп методе за процену IR у пацијената са различитим степеном толеранције на глукозу (194). Показано је да НОМА –IR добро корелира са методом кламп (95, 186).

Многе студије су показале да је IR (НОМА-IR) повезана са МС и његовим компонентама. (195-198).

У нашим резултатима смо добили да код пацијената са МС имамо повишену инсулинску резистенцију (НОМА-IR) и снижену сензитивност инсулина (QUICKI)). Овакви резултати су у складу са литературом (табела 6).

### **Сурогатни индекси сензитивности изведени из OGTT**

Постоји више индиректних метода (индекса) за процену инсулинске сензитивности добијени уз помоћ OGTT-а теста. Динамички индекси сензитивности, за чије израчунавање су потребне базалне и стимулисане вредности глукозе и инсулина, који указују углавном на хепатичку и периферну инсулинску резистенцију (199). Ми смо у нашој студији корисили следеће индикаторе инсулинске сензитивности:

1. Matsuda индекс сензитивности су прво предложили *Matsuda i DeFronzo* као индекс инсулинске сензитивности целог тела (98). Он представља комбинацију периферне и хепатичне резистенције инсулина. Овај индекс се лако израчунава и пружа нам адекватну процену инсулинске активности целог тела. Израчунава се на односу вредности инсулина и глукозе добијеним из OGTT и вредности гликемије и инсулина наше.

2. Cederholm индекс сензитивности кога су предложили *Cederholm u Wibell* представља периферну инсулинску осетљивост због доминанте улоге периферних ткива (99).

3. Gutt индекс, је изведен из формуле за индекс осетљивости на инсулин, ИСИ(0мин,120мин), која користи концентрацију инсулина и глукозе наташте (0 мин) и 120 мин после оралног оптерећења глукозом. Овај индекс се може генерализовати у читавом спектру толеранције на глукозу и гојазности. Оно што је најважније, подаци показују да ИСИ(0мин,120мин) добро корелира, када се примени проспективно, у упоредним студијама, са индексом осетљивости на инсулин добијеним из еугликемијског хиперинсулинемијског клампа. Ова корелација је супериорнија у односу на друге индексе инсулинске осетљивости, као што је НОМА индекс (100, 191).

4. Stumvoll индекс сензитивности кога су предложили *Stumvoll u Gerich*, који се израчунава преко линеарне регресионе једначине уз помоћ демографских параметара (пол, старост, BMI) и вредности из OGTT (101).

Спроведена мета анализа (2014 год) је имала за циљ да открије који сурогат индекси инсулинске осетљивости имају најјачу корелацију са златним стандардом хиперинсулинским-еугликемијским клампом, како би се одређене индекси користили за клиничку употребу. Резултати студије показују да одређени сурогат индекси изведени из OGTT-а (и то: Stumvoll –а, OGIS, Matsuda и Gutt индекси), и сурогат индекса наташте (Quicki индекс) имају најјачу корелацију са хиперинсулинемијским еугликемијским клампом, да су једноставни за примену, поуздани и могу се користити као најприкладнији индекси за процену инсулинске осетљивости (сензитивности) и секреције у великим клиничким студијама (201).

Резултати наше студије показују да пацијенти са МС, имају снижену сензитивност инсулина, израчунату уз помоћ сурогат индекса изведени из OGTT (Matsuda, Cederholm, Gutt, Stumvoll индекса) (табела 6).

## **Индекси секреције инсулина**

Поред развоја IR, пропадање бета ћелија заузима значајно место у развоју поремећаја метаболизма глукозе (202). Две кључне компоненте које доприносе

дисфункцији бета ћелија су глукотоксичност и липотоксичност, тј.утицај интермитентне хипергликемије и високог нивоа слободних масних киселина (SMK) на смањење функционалности бета ћелија (203, 204). Међутим, у многим студијама је описано да ИП изазива смањење масе и дисфункцију бета ћелија које воде ка дефинитивној апоптози бета ћелија и смањеној секрецији инсулина. (205, 206). Дедиференцијација и апоптоза бета ћелија настаје у стањима инсулинске резистенције, оксидативног стреса и стреса ендоплазматског ретикулума (207, 208). Техника Хипергликемијски кламп је златни стандард који испитује функцију и осетљивост бета ћелија на глукозу, али је ова метода инвазивна, превише компликована и скупа за примену у рутинској пракси (209, 185, 210). Овај дијагностички метод се спроводи углавном у истраживачке сврхе и има ограничену клиничку применљивост. Из тих тазлога изведено је више клинички корисних сурогат маркера који процењују функцију бета ћелија (секрецију инсулина).

У нашем раду инсулинска секреција је процењивана из података добијених током оралног теста оптерећења глукозом, као што су диспозициони индекс и НОМА beta.

НОМА beta је индекс функције бета ћелија, и осликава базалну секрецију инсулина из бета ћелија. Процена инсулинске секреције добијене хомеостазним моделом су у одличној корелацији са еугликемијским клампом (194).

Индекс диспозиције (DI) служи за процену секреторне функције бета ћелија и представља однос инсулинске резистенције и функције бета ћелија. Другим речима овај индекс заправо процењује инсулинску секрецију у односу на инсулинску резистенцију. У лонгитудиналним студијама код одраслих показао се као добар предиктивни фактор за развој дијабетеса типа 2 (211).

У нашем раду је показано да је инсулинска секреција која је процењивана уз помоћ НОМА бете и диспозиционог индекса, забележено статистички значајно снижење инсулинске секреције код пацијената са МС у односу на групу без МС (табела 6).

Кореанска студија пресека (2020 год) је испитивала везу између МС, модела хомеостазе за процену инсулинске резистенције (НОМА-IR) и функције бета ћелија (НОМА-В) код гојазних пацијената. Добијени резултати показују да је МС био позитивно повезан са инсулинском резистенцијом (НОМА-IR), а обрнуто повезан са функцијом бета ћелија код гојазних корејанских пацијената (212).

Многе студије говоре само о инсулинској резистенцији и развоју преддијабетеса у оквиру МС, а игноришу допринос дисфункције бета ћелија. Зато је студија *Garg и сарад. (2011 год)* проучавала функцију бета ћелија по НОМА моделу у метаболичком синдрому. Резултати ове студије показују да су испитаници са МС имали повећану IR (НОМА-IR) и смањену секрецију инсулина (НОМА-С) у поређењу са здравим контролама. Секреција инсулина мерена НОМА-С се смањивала са повећавањем броја параметара метаболичких абнормалности (213).

Слични резултати су забележени и у студији *Endukuru и сарад. (2020 год)*, где је група са МС имала значајно повећану IR са нижом инсулинском осетљивошћу и дисфункцију бета ћелија у поређењу са контролном групом. Ово истраживање је спроведено уз помоћ различитих сурогат индекса за процену IR и индекса функције бета

ћелија. Рано лечење и промена животног стила, доводи до смањење инсулинске резистенције и побољшање осетљивости на инсулин, и до успоравања прогресије болести (214).

*Solomon и сарад. (2014 год)* испитивали су индекс диспозиције глукозе као меру секреторне инсулинске компензације бета ћелија панкреаса. Резултати ове студије показују да је Индекс диспозиције био снижен са напредовањем интолеранције глукозе. У овој студији је потврђен индекс диспозиције као нови маркер инсулинске секреције бета ћелија (215).

Наши резултати су у сагласности са резултатима ових студија. Резултати овог истраживања указују да је индекс диспозиције значајно снижен код пацијената са МС, односно да пацијенти са МС имају нижу функцију бета ћелије у односу на степен резистенције на инсулин. НОМА beta индекс се није статистички сигнификантно разликовао између групе са метаболичким синдромом и контролне групе. Вероватни разлог је хетерогеност секреторних капацитета бета ћелије у различитим фазама метаболичког синдрома (на шта индиректно указује и висок коефицијент варијације овог параметра у групи пацијената са метаболичким синдромом) (табела 6).

Укупно гледајући, добијени резултати јасно указују да група пацијената са метаболичким синдромом има статистички значајно измењене параметре који указују на повећану резистенцију на инсулин, и у базалним и у стимулираним условима. Тиме је потврђено постојање смањене сензитивности на инсулин и хепатичног и периферног порекла у испитиваној популацији. Иако НОМА beta, као патраметар функције бета ћелије, није био битније промењен (што је објашњено динамичним смањењем секреције инсулина током континуума патофизиолошког развоја метаболичког синдрома), индекс диспозиције јасно указује да је у групи са метаболичким синдромом конзистентно смањена функција бета ћелије у односу на актуелне захтеве организма, условљене повећаном резистенцијом на инсулин.

### **5.1.5. Параметари телесног састава**

Абдоминална гојазност је главна компонента метаболичког синдрома, ако се на време не препозна и не лечи, води ка развоју преддијабетеса, Т2ДМ и кардиоваскуларних болести. Висцерална маст (VAT) је главни извор инфламације ниског степена и продукције бројних медијатора који директно учествују у патогенези метаболичких болести (216). Како би се израчунала количина висцералне масти у клинчкој пракси користе се директне и индиректне методе процене.

Антропометријски индекси, као што су обим струка и кукова, индекс телесне масе (BMI) су индиректне методе у процени висцералне масти. Директне методе за процену висцералне масти су компјутерска томографија (СТ) и магнетна резонанца (MRI), али ове методе нису увек доступне и скупе су. Двоенергетска рендгенска апсорпциометрија (DXA) пружа анализу целокупног тела и регионалног састава тела уз ниже трошкове и низак ниво зрачења. Иако је СТ златни стандард у процени телесне композиције, недавно је група истраживача истакла значај неких параметара добијених DXA-ом као врло значајне и валидне у процени висцералне масти а методу као доступнију, јефтинију и безбеднију у



односу на СТ (217). Поред процене минералне густине костију, скенирање целог тела се може користити за мерење укупног састава тела и садржаја масти са високим степеном тачности. Другим речима, DXA даје детаљан снимак састава тела, количину масног, коштаног и мишићног ткива. Ново истраживање показује да је скенирање DXA-ом веома прецизно у поређењу са већином других метода за одређивање састава тела и веома корисно за праћење промена мишића и масти током времена (102, 218). Из тог разлога у наставку нашег истраживања количину висцералне масти одређивали смо DXA методом. Резултати нашег истраживања показују да постоји значајно повећање свих параметара телесног састава у групи испитаника са MC (Табела 7). И то, количина андроидне масти, трупне масти, укупне масти, односа трупне и укупне масти, укупне масе, као и проценат телесне масти биле су значајно веће у групи испитаника са метаболичким синдромом у поређењу са групом испитаника без метаболичког синдрома. Наши резултати су у складу са резултатима студије у којој је показано да је DXA-а скенирање целог тела једнако поуздано као и континуирана магнетна резонанца целог тела за мерење укупне масти, укупне мишићне масе, абдоминалне масти и немасне масе трупа (219). Такође, иста група аутора у новијој студији је проширила претходне налазе показујући да је процена висцералне масти, директно из DXA-а скенирања целог тела моћнији показатељ кардиометаболичког ризика код жена са гојазношћу типа 1 и 2 у односу на друге уобичајене антропометријске мере (телесна тежина, BMI, обим струка, однос струка и кукова, однос струка и висине) и додатних мерења интраабдоминалног масног ткива изведеног из DXA-а (процент телесне масти, процент масти на трупу, процент андроидне масти, однос андроид/гиноид) (220).

## **5.2. Корелација концентрација адипоцитокина са испитиваним параметрима**

### **5.2.1. Повезаност адипонектина са параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким параметрима и параметрима телесног састава**

Обзиром да улога адипонектина и висфатина није довољно испитана у патогенези метаболичког синдрома, и да су резултати студија опречни у погледу њихове улоге и повезаности са биохемијским, клиничким или антропометријским мерењима, у наставку нашег истраживања анализирали смо везу између ова два маркера и параметара гликорегулације, липорегулације, антрополошких и параметара телесног састава. У већини анализираних параметара нисмо нашли значајне корелације осим када смо анализирали вредности адипонектина и гликемије у 0. минути, што је и приказано у Табелама 8 и 9.

У литератури је показано да нивои адипонектина имају позитивну корелацију са HDL и негативну корелацију са антропометријским параметрима и дистрибуцијом масног ткива (BMI, OS, OS/OK), параметрима липорегулације (триглицериди и LDL холестеролом). Бројне студије су показале да су нивои адипонектина повезани са компонентама MC (низак HDL, повишени триглицеридима и повишени LDL холестеролом.). Студија *Apurv Singhal и сарад.* је показала да су пацијенти са MC имали снижен ниво адипонектина у односу на контролну групу и да је адипонектин био обрнуто повезан са ситолним притиском, BMI, укупним холестеролом и LDL (221). *Singh и сарад.* су у студији попречног пресека из 2012 год показали да адипонектин био у негативној

корелацији са OS, триглицеридима и у позитивној корелацији са HDL, и да адипонектин може бити као предиктор метаболичког синдрома. Они су открили значајну повезаност између адипонектина и обима струка, што је било јаче од везе адипонектина и BMI и то указује да висцерална гојазност (централна дистрибуција масти) бољи предиктор нивоа адипонектина у односу на на укупну масу масти (222). Taniguchi и сарадницима су показали да нивои адипонектина у серуму имају негативну корелацију са BMI, дијастолним крвним притиском и триглицеридима, и позитивну корелацију са HDL (223). Малајска студија (2017 год) је показала повезаност нивоа адипонектина у серуму са факторима ризика метаболичког синдрома, односно ниво адипонектина је био значајно повезан са хипертриглицидемијом и смањеним HDL холестеролом. Смањен ниво адипонектина може играти кључну улогу у развоју метаболичког синдрома код ове етничке групе (224).

*Студија Widjaja и сарад. (2023 год)* је имала за циљ да процени учесталост метаболичког синдрома код гојазних адолесцената, и корелацију ниво адипонектина са компонентама MC и учесталост хипоадипонектемије код метаболичког синдрома. Резултати ове студије показују да је MC регистрован код 37.98% гојазних адолесцената. У овој студији је показана корелација између ниво адипонектина и параметара MC (обима струка, кука, HDL и TAG) односно да хипоадипонектемија је била у корелацији са инциденцом MC, абдоминалном гојазношћу и хипертриглицидемијом. Инсулинска резистенција и хипоадипонектемија су биле повезане са појавом метаболичког синдрома и хипертриглицидемијом (225).

### **5.2.2. Повезаност висфатина са параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким параметрима и параметрима телесног састава**

У даљем истраживању смо испитивали повезаност нивоа висфатина и параметара гликорегулације, липорегулације, и антропометријских параметара код пацијената са MC. У нашој студији нисмо нашли никаву повезаност серумског висфатина и параметрима гликорегулације (табела 10).

Слични резултати су били и у студији *De Luis и сарад.* који су показали да нема повезаности између серумског висфатина и параметара гликорегулације (226). Такође, *Legakis I и сарад.* нису показали повезаност између висфатина и гликемије наше, ни између других метаболичких параметара (227).

Док постоје и опречни резултату, у студији *Wafa и сарад.* је показано да је висфатин у позитивној корелацији са гликемијом наше код гојазних пацијената, и што донекле указује на улогу висфатина у регулацији гликемије (228).

У нашој студији смо нашли позитивну повезаност висфатина са нивоом триглицерида као и NonHDL холестерола док повезаност висфатина са другим параметрима липорегулације није уочена (табела 10).

Многи научници су указали на повезаност између нивоа висфатина и параметера липорегулације код пацијената са метаболичким поремећајем. Код пацијенткиња са PCOSу примећена је позитивна корелација нивоа висфатина са BMI, и негативна корелација висфатина и HDL холестерола (229). *Gursoy G и сарад.* су нашли позитивну корелацију висфатина и ниво триглицерида и негативну корелацију висфатина са LDL холестеролом што указује да висфатин има улогу у метаболизму липида (230). Студије *Sun G и сарад.* и *Olszanecka-Glinianowicz и сарад.* су такође показали позитивну корелацију између нивоа висфатина и триглицерида (231, 232).

У нашој студији анализа повезаности висфатина са антрополошким параметрима и параметарима процене телесног састава није показала повезаност висфатина са антрополошким параметрима и параметарима процене телесног састава ( табела 11).

Неке студије су показале позитивну корелацију између ниво висфатина и антропометријских параметара (233-236), док друге студије су показале негативну корелацију између посматраних параметара (177, 178, 237, 238, 239), док у више студија нија показана никаква корелација између нивоа висфатина и антропометријских параметара (240, 241, 242, 243, 226).

У нашој студији, код пацијенти са MC није нађена корелација између нивоа висфатина и антропометријских параметара. Ово је у складу са студијама *Chen и сарад.* (174), *Dogru и сарад.* (243) и *Gursoy G и сарад.* (230) где није нађена корелација између нивоа висфатина и BMI.

Студија *Ersoy C и сарад.* нису нашли никакву корелацију између серумског висфатина и антропометријских и метаболичких параметара и гојазности. Расподела телесни масти код жена није имала никаквог утицаја на висфатин (244).

Студија *Kaminska и сарад.* (2015 год) су показали да повишени нивои висфатина код гојазних нису у корелацији са већином антропометријских параметара (242).

Слични резултати су забележени и у студији *Kaminska и сарад.* ( 2010 год) који указују да не постоји корелација између антропометријских параметара и нивоа висфатина код гојазних пацијената. У овој студији је регистрована само негативна корелација између нивоа висфатина и односа обима струка и кукова код гојазних особа, што указује да је ниво висфатина повезан са дистрибуцијом масног ткива карактеристични за гиноидну али не и за висцералну гојазност (245).

Студија *Fukuhara и сарад.* су показали да је ниво висфатина у јакој корелацији са количином висцералног масног ткива мерено компјутерској томографијом и са слабијом корелацијом са поткожним масним ткивом (65).

Док студија *Berndt и сарад.* нису показали никакву везу између нивоа висфатина и количине висцералног масног ткива чија је маса такође процењена компјутерском томографија (234). Наши резултати су у складу са овом студијом.

## 5.3. Клинички параметара у зависности од фазе метаболичког синдрома

### 5.3.1. Антропометријски параметри и параметри телесног састава кроз фазе метаболичког синдрома

Анализа антропометријских параметара и телесног састава кроз фазе МС је показала да постоји статистички значајно постепено повећање ових параметара у свим фазама МС и контролне групе (табела 12 и 13).

Један од кључних догађаја у развоју МС је прогресивни развој адипозопатије услед позитивног енергетског биланса, што укупно доводи до повећања количине дисфункционалног масног ткива, посебно у висцералној регији (246). Повећање масе масног ткива праћено је растом инсулинске резистенције, једног од главних механизма у развоју преддијабетеса и дијабетеса типа 2 (Т2ДМ) (247). Резултати који су забележени у овом истраживању су у складу са подацима из литературе, дакле са повећањем телесне масе (пре свега оне која дефинише андроидни тип гојазности) у току развоја метаболичког синдрома, региструје се и пораст инсулинске резистенције, као и прогресивна дисфункција бета ћелија, што у крајњој линији доводи до дисгликемијских фаза метаболичког синдрома и развоја преддијабетеса.

Истовремено, хронична инфламација ниског степена масног ткива је праћена повећаном производњом проинфламаторних цитокина (248). Повећана инсулинска резистенција, хронична инфламација ниског степена масе масног ткива и дуготрајна повећана секреторна активност бета ћелија доводе до смањења лучење инсулина и смањења броја/активности бета ћелија (249). Висцерално масно ткиво производи велике количине адипоцитокина који играју значајну улогу у регулацији метаболизма глукозе, липида и липопротеина, крвног притиска, хемостазе и ангиогенезе (250). Током десетогодишњег испитивања утицаја висцералне гојазности на настанак дијабетеса показано је да овај тип гојазности предходи развоју дијабетеса тип 2, и да висцерална гојазност представља фактор ризика за настанак и развој метаболичког синдрома (251).

У овом истраживању за процену количине висцералне масти коришћена је директна метода ДХА-а анализа целог тела, као и други, стандардни антропометријски параметри (телесна меса, индекс телесне масе, обим струка, однос обима струка и кукова и однос обима струка и телесне висине). ДХА-а анализа телесног састава је омогућила анализу укупног процента телесне масти, процената телесне масти у регији трупа, проценат андроидне масти и однос количине трупне и укупне масти у телу (220). Са развојем метаболичког синдрома, долази до пораста количине интраабдоминалног масног ткива који води даље настанку дисгликемијске фазе и касније Т2ДМ.

Посматрајући кроз фазе пацијенте са МС региструје се значајно постепено повећање вредности ВМІ, обима струка, односа обима струка и кука у односу на контролну групу (табела 13), што сугерише да пораст обима струка као главни антрополошки параметар МС, који директно корелира са количином висцералног масног ткива (114). Студија холандских аутора која је укључила особе са централном гојазношћу показала је да МС значајно чешћи код особа са значајно вишим вредностима ВМІ и обима

струка у односу на особе без МС (115). Познато је да особе са централном гојазношћу имају повећан ризик од развоја метаболичког синдрома, шећерне болести тип 2 и других кардиоваскуларних болести (115).

### 5.3.2. Биохемијски параметри кроз фазе метаболичког синдрома

Анализом кретања биохемијских параметара током развојних фаза МС је показано да постоји статистички значајан, прогресиван пораст вредности мокраћне киселине, AST-а, ALT-а, GGT-а и ALP-а које најпре расту у почетним фазама, а затим опадају у касним фазама МС (табела 14).

С`обзиром да МС преставља хронично стање које се развија кроз дуги временски период анализа параметара за процену функције јетре могла би указивати и на метаболички поремећај на нивоу јетре (252). Могуће објашњење за овакве резултате може се наћи у досада публикованим студијама у којима је показано да су повишене вредности јетрених ензима и мокраћне киселине повезане са повећаном учесталошћу МС, да расту кроз фазе МС како напредује болест, али да често остају у границама референтних опсега. (152) (153) (154).

*Steinvil u sarad.* су показали у својој студији да чак и мале промене у вредностима ензима ALT-а и GGT-а, које су још увек унутар такозваног „референтног опсега“, могу указивати на значајан поремећај метаболизма. Ова запажања би стога могла довести до избегавања уопште граничних референтних вредности за ова два маркера. Наведена два маркера могли би се користити за рану сигнализацију дисметаболизма (252).

Слични резултати су забележени још у две студији. *Goessling u sarad.* (2008год.) су показали да током 20 година праћења постоји јасна повезаност између вредности ALT-а у опсегу горњег опсега референтних вредности и развоја МС/Т2ДМ. Такође су да открили да су и концентрације ALT-а унутар референтног опсега повезани са неповољним метаболичким исходом (253). *Ming-Feng Xia u sarad.* су показали да код ове групе пацијената (са благо повишеним ензимима биохуморалног синдрома некрозе јетре, посебно ALT-а и GGT-а, који су у границама „референтних вредности“) указује на присуство метаболичког синдрома и неалкохолне стеатозе јетре (254).

У нашим резултатима занимљив је податак да се ALP-а кроз фазе МС прогресивно повећава како напредује метаболички синдром, али вредности ALP-а остају у границама референтног опсега. (табела 14).

Сличне резултате је показала студија Kim и сарадника да концентрација ALP у серуму је позитивно и независно повезан са МС код мушкараца и жена (156). Кореанска студија је показала да су повишене концентрације ALP-а предиктор МС у општој популацији. Код пацијената са МС вредност ALP-а у серуму има позитивну корелацију са количином укупне телесне масти и количином висцералне масти. У студији су пронађене значајне везе између вредности ALP-а у серуму и абдоминалне гојазности, ниске концентрације HDL-холестерола и високих вредности триглицерида (155).

### 5.3.3. Параметри гликорегулације кроз фазе метаболичког синдрома

У нашој студији анализом параметара гликорегулације показано је да постоји статистички значајан прогресиван пораст вредности гликемија током ОГТТ-а, посебно у касним фазама МС. Такође, интересантно је да код пацијената са нормалном толеранцијом гликеозе и хиперинсулинемијом (друга фаза МС) су регистроване статистички значајно ниже гликемије наштину у односу на контролну групу здравих особа. Вредности инсулинемија најпре расту, а затим опадају у касним фазама МС. Овакви резултати кореспондирају са патогенезом МС, где се прво јавља компензована фаза са повећаном продукцијом инсулина односно хиперинсулинемијом и очуваном гликорегулацијом, док касније се развија декомпензована фаза МС са поремећеним метаболизмом глукозе (дисгликемија) и најпре хиперинсулинемијом, а након тога и нормо/хипоинсулинемијом (Табела 15 и 16).

У нашим резултатима анализа фаза МС концентрација HbA1c се показала као најсензитивнији параметар који одсликава промену квалитета гликорегулације. Наиме, већ у првој, нормогликемијској фази особе са МС имају више вредности HbA1c у односу на контролну групу здравих испитаника. Са даљом прогресијом метаболичког синдрома просечне концентрације HbA1c прогресивно расту и очекивано достижу највише вредности у последњој фази која се карактерише изразитом дисгликемијом (Табела 15). Један од постављених циљева овог истраживања односио се на испитивање суптилних разлика у гликорегулацији између појединих фаза МС. У нашим резултатима је регистровано да су сви пацијенти са МС имали прогресивно нижу осетљивост на инсулин односно повећану инсулинску резистенцију. Овај феномен је праћен смањеним компензаторним одговором бета ћелија на ново стање, посебно изражено у два подгрупама са нарушеном хомеостазом глукозе. Поменута дисфункција бета ћелија је повезана са значајним смањењем динамике лучења инсулина у обе његове фазе. Пацијенти са хипергликемијом и губитком компензације, представљају последњу тачку на континууму глукозе током МС, пре почетка Т2ДМ. Сви поремећаји који се примећују у овој подгрупи претежно представљају резултат смањења функције бета ћелија, насталог на терену развијене инсулинске резистенције. IR се дуго сматрала главним узроком поремећаја метаболизма глукозе (255). Поред стања развоја IR, пропадање бета ћелија заузима значајно место у развоју поремећаја метаболизма глукозе (202). Још једна студија је показала да је HbA1c одраз нарушене хомеостазе глукозе, на шта првенствено утиче постпрандијалне хипергликемије код особа који немају шећерну болест (256). Према водичу Америчког удружења за дијабетес (ADA), вредности HbA1C између 5,7% и 6,4% се сматрају преддијабетесом, док вредности HbA1C испод 5,7% су нормалне (257).

Улога параметра HbA1c је добро позната за процену гликорегулације код оболелих од дијабетеса, док последњих година служи за постављење дијагнозе дијабетеса. То потврђује и наша студија где је показано да је HbA1C повећан у касним фазама MC, док у раним фазама MC вредности HbA1c су у границама нормале (табела 15). Недавне студије су покушале да прошире улогу HbA1c као корисну компоненту дефиниције метаболичког синдрома. *Cavero и сарад. (2019год)* су предложили да се HbA1C укључи као рани дисгликемијски маркер за постављење дијагнозе MC (149). Студија спроведена у Гани (2019 год.) је показала да увођењем HbA1C >5,6% у скрининг за MC, поред гликемије наше (FPG>5,6mmol/l) је корисно за откривање више пацијената са MC (150). *Park и сарад.* су показали да HbA1c може да се користи као дијагностички критеријум за MC, и у поређењу са гликемијом наше употреба HbA1c је значајно овећала стопу откривања MC (151).

#### **5.3.4. Индекси инсулинске сензитивности резистенције и функције $\beta$ ћелија кроз фазе метаболичког синдрома**

Инсулинска резистенција спада у ране поремећаје дисфункције бета ћелија. Инсулинска резистенција се дуго сматра главним узроком поремећаја метаболизма глукозе (255). Поред развоја IR, пропадање бета ћелија заузима значајно место у развоју поремећаја метаболизма глукозе (202). Да би смо проценили стање бета ћелија кроз развојне фазе метаболичког синдрома користили смо различите индексе инсулинске сензитивности. Ови индекси су показали добру корелацију и поузданост у односу на златни стандард (215, 258). Златни стандард за процену инсулинске резистенције је хиперинсулинемијски-еугликемијски кламп, који је врло компликован за извођење у свакодневной клиничкој пракси због инвазивности, сложености саме методе и трошкова, па се овај дијагностички метод спроводи углавном у истраживачке сврхе (185). Због тога су предложени сурогат индекси инсулинске резистенције и сензитивности који су неинвазивни, једноставни за извођење, и постоје две групе, индекси инсулинске сензитивности наше и индекси инсулинске сензитивности изведени из OGTT.

Најчешће коришћени индекси инсулинске резистенције у клиничким условима су процена модела хомеостазе за инсулинску резистенцију (НОМА-RI) и квантитативни индекс провере инсулинске осетљивости (Quicki) који квантификују ниво инсулинске резистенције у условима равнотеже (95) (96). Један од циљева нашег рада је био да се утврди да ли постоји пораст инсулинске резистенције са напредовањем развоја MC кроз његове фазе. У нашим резултатима смо добили да код пацијената како напредује MC кроз развојне фазе MC расту и параметри инсулинске резистенције (НОМА-IR) и опада сензитивност инсулина (QUICKI) (табела 17). Овакви резултати су у складу са литературом (259) (260) (195).

Бројне студије су показале да је IR (НОМА-IR) повезана са MC и његовим компонентама (195-198). Литературни подаци показују да су параметри QUICKI и Matsuda индекса нижи код испитаника са преддијабетесом у односу на групу испитаника са нормалном толеранцијом глукозе (261). Сличне резултате смо добили и у нашем истраживању, где се види да код пацијената са поремећеном толеранцијом глукозе (касне фазе MC) долази до смањења индекса сензитивности Quicki и Matsuda индекса у односу на почетне фазе MC (табела 17).

У нашој студији смо за процену хепатитичке и периферне инсулинске резистенције користили другу групу индекса инсулинске сензитивности изведени из OGTT теста и то Matsuda, Cederholm, Gutt и Stumvoll индекса. Они процењују инсулинску резистенцију на основу оралног оптерећења глукозе (OGTT), који се примењује у процени дисфункције бета ћелија код особа са поремећајима степена толеранције глукозе (гојазност, преддијабетеса и дијабетес мелитус тип 2) (187). Ови сурогат индекси су показали добру корелацију и поузданост у односу на златни стандард (201) (261). Резултати наше студије показују да када посматрамо пацијенте кроз развојне фазе МС долази до прогресивног смањења индекса који осликавају сензитивност инсулина, односно да пацијенти са поремећеном толеранцијом глукозе (у касним фазама МС) имају снижене вредности ових индекса (Matsuda, Cederholm, Gutt и Stumvoll индекса) у односу на ране фазе МС (табела 17). То у суштини значи како напредује МС коз фазе расте периферна и хепатичка инсулинска резистенција и смањује се осетљивост инсулина, који даље воде ка прогресији болести и пропадању бета ћелија и смањеној секрецији инсулина, до крајњег настанка Т2ДМ. Литературни подаци показују да су параметри Quіckі и Матсуда индекса нижи код испитаника са преддијабетесом у односу на групу испитаника са нормалном толеранцијом глукозе (261, 263).

У нашем раду инсулинска секреција је процењивана уз помоћ сурогат меркера који осликавају функцију бета ћелија (секрецију инсулина), као што су диспозициони индекс и НОМА beta. Резултати наше студије показују да инсулинска секреција статички значајно опада кроз развојне фазе МС, односно да пацијенти у касним фазама МС имају ниже индексе секреције инсулина у односу на ране фазе, односно да пацијенти у касним фазама МС имају дисфункцију бета ћелија и манифестовану дисгликемију (табела 17). Овакви резултати су у складу са литературом, у лонгитудиналним студијама код одраслих показао се индекс диспозиције као добар предиктивни фактор за развој дијабетеса типа 2 (211). *Solomon и сарад. (2014 год)* су показали да је Индекс диспозиције био снижен са напредовањем интолеранције глукозе и потврдили индекс диспозиције као нови маркер инсулинске секреције бета ћелија (215).

### **5.3.5. Параметри липорегулације кроз фазе метаболичког синдрома**

У овом истраживању резултати анализе концентрација укупног холестерола, триглицерида, LDL-холестерола, nonHDL-холестерола, као и ремнант холестерола показују да постоје статистички значајне разлике у свим фазама метаболичког синдрома (углавном су те вредности повишене у односу на контролну групу), док вредности HDL-холестерола су статистички значајно ниже у односу на вредности које су забележене у контролној групи здравих испитаника (Табела 18). Овакви резултати су у складу са подацима из доступне литературе. У нашим резултатима најизразитија разлика постоји везано за поједине параметри липорегулације (триглицериди, потом HDL-холестерола, те на крају и nonHDL-холестерол и ремнант холестерол), тако да постоји статички значајна разлика између свих фаза МС и контролне групе.

Процена липидног статуса такође спада у дефиницију метаболичког синдрома и саставни је део обавезног лабораторијског испитивања који се ради код пацијената за скрининг МС. Патолошки атерогени липидни профил пацијената са МС се састоји од



повишених вредности триглицерида, а снижених HDL холестерола (при чему је повећана концентрација малих, густих LDL партикула) (132). У основи настанка атерогене дислипидемије код особа са MC је инсулинска резистенција и абдоминална гојазност. Хипертриглицеридемија је једна од најзаступљенијих компоненти MC, а неки аутори сматрају да она представља централну абнормалност у липидном профилу оболелих од метаболичког синдрома (133, 134). Док пратећи последични патофизиолошки догађаји хипертриглицидемије су повећање малих, густих LDL честица и смањење HDL честица (132-134).

У нашој студији смо пратили параметре липида кроз фазе MC, и који показују како напредује и расте инсулинска резистенција долази до пораста и липида кроз фазе (Холестерола, Триглицерида, LDL холестерола), а како долази до исцрпљивања бета ћелија и настанка задње дисгликемијске фазе и смањене ендogene секреција инсулина долази до благо пада концентрације липида али су и даље повишени у односу на контролну групу (Табела 18).

У новијим студијама је показано да, поред већ доказаних абнормалности у липидном профилу који служе као дијагностички критеријуми MC, показана и значајност других параметара липида у патогенези MC као што је non-HDL холестерола. Студија Paredes-a и сарад. је показала значајност non-HDL холестерола код пацијената са MC, те да ослањање само на концентрацију LDL-холестерола може довести до неадекватне процене укупног кардиоваскуларног ризика. Њихов закључак је да поред LDL-холестерола, и вредност non-HDL холестерола је значајан параметар за процену KVB ризика код пацијената са овим синдромом (264).

Слични резултати су и другим студијама где је показана чврста повезаност између nonHDL-холестерола и метаболичког синдрома (265-270).

Посебно је значајна чињеница да је у овој студији регистрована повишена вредност ремнант холестерола у свим фазама метаболичког синдрома у односу на контролну групу. Ремнант холестерол представља количину холестерола садржану у липопротеинским партикулама које су богате триглицеридима (271). С обзиром на значај повишених вредности триглицерида у самој патогенези метаболичког синдрома, налаз да је повишена и количина холестерола у овим партикулама може послужити као једна од патофизиолошких веза између дислипидемијског профила који карактерише метаболички синдром и процеса атерогенезе (272, 273).

### **5.3.6. Концентрација адипонектина, висфатина и IL-33 кроз фазе метаболичког синдрома**

#### **5.3.6.1. Концентрација адипонектина и висфатина кроз фазе метаболичког синдрома**

Након што смо испитали опште, клиничке и лабораторијске анализе као и анализе телесног састава и њихове повезаности са адипонектином и висфатином, групу испитаника са MC смо поделили према фазама метаболичког синдрома, на 4 подгрупе, а затим смо испитивали кретање концентрација адипонектина и висфатина кроз фазе метаболичког

синдрома.

Анализа промена концентрације адипонектина и висфатина показала је да постоје значајне промене концентрације висфатина кроз фазе метаболичког синдрома за разлику од адипонектина, где исти феномен није забележен, односно није регистрована статистички значајна разлика. Концентрације адипонектина и висфатина кроз фазе МС показују да прогресивно расту у почетним и средњим фазама, док у задњој дисгликемијској фази опадају (табела 19).

Адипонектин има значајну функцију у одржавању инсулинске осетљивости и метаболизма глукозе. Свој ефекат постиже деловањем на различита ткива као што су јетра, панкреас, као и само масно ткиво. Главни ефекат на јетру огледа се у побољшању инсулинске осетљивости и смањењу производње глукозе (274). Адипонектин има антиинфламаторно дејство на ћелије имунског система (275).

Познајући функције адипонектина, треба тумачити високе вредности адипонектина кроз фазе МС као компензаторно повећање да би се спречио развој тежих метаболичких поремећаја (глукозе и липида). У последњој, дисгликемијској фази МС, која се карактерише израженом дисфункцијом бета ћелија (смањења броја и функције бета ћелија), регистровано је смањење концентрације адипонектина, што је вероватно доприноси додатном поремећају метаболизма глукозе.

У нашим резултатима прогресиван пораст ниво адипонектина у серуму кроз фазе МС пацијената може се објаснити чињеницом да је у питању компензаторни скок концентрације адипонектина кроз ране и средње фазе метаболичког синдрома да би се спречио развој хипергликемије. У задњој фази МС када је регистрована дисгликемија долази до смањења вредности адипонектина (168).

Група истраживача са Новог Зеланда је три године проучавала везу између адипонектина и поремећаја метаболизма глукозе код гојазних испитаника. Њихови резултати су показали смањење нивоа адипонектина и као повећање HbA1c (276). Резултати који су забележени у овом истраживању су у потпуности сагласни са истраживањем *Shand B и сарад.*, с обзиром да тек у завршној фази МС, који је карактеристичан дисгликемијом, долази до смањења концентрације адипонектина и поремећене толеранције глукозе, које је, између осталог, праћено и повећањем HbA1c. Оваквом закључку иде у прилог и истраживање *Thamer-a и сарад.* који су показали да ниске вредности адипонектина представљају независтан предиктор развоја постпрандијалне хипергликемије (277). Обе студије су у складу са нашим резултатима, где у завршној фази МС (дисгликемијској фази) долази до пада нивоа адипонектина.

Метаинфламација (субклиничка или инфламација ниског степена) масног ткива, чини једно од главних обележја пацијената са МС, и карактерише повећану производњу проинфламаторних цитокина у масном ткиву и инфилтрацију масног ткива имунокомпетентним ћелијама (TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 beta (IL-1b) и IL-6). С обзиром на то да адипонектин има антиинфламаторно дејство, компензаторно повећање концентрације адипонектина могло би да се супростави развоју инфламације и да побољша осетљивост на инсулин (169). Наши резултати су у складу са другим студијама, посебно у погледу повећане концентрације адипонектина у почетним фазама МС када је очувана

компензација, и представља покушај да се неутралише ефекат проинфламаторних цитокина. Као што је показано у студијама на људима и животињама, хронично повећање проинфламаторних цитокина као што су TNF- $\alpha$ , IL-1b и IL-6 је повезано са метаинфламацијом масног ткива и упалом острваца панкреаса (278).

Висфатин, као и други адипокини, се синтетише у масном ткиву. Према литературним подацима, секреција висфатина је већа код гојазних особа него код оних са нормалном телесном масом. Концентрација висфатина позитивно корелира са степеном резистенције на инсулин (68).

У нашим резултатима концентрација висфатина кроз фазе МС показује да прогресивно расте у почетним и средњим фазама, док у задњој дисгликемијској фази опада. Овакви резултати су сагласни са подацима из литературе, где је забележено да у хипоинсулинемијским стањима (нпр. смањење концентрација инсулина због дисфункције бета ћелија) доводи до смањења концентрација висфатина. Заправо висфатин корелира са концентрацијама инсулина, у почетним и средњим фазама МС расте концентрација инсулина (компензаторно у циљу превазилажења ефеката инсулинске резистенције), након чега долази до дисфункције бета ћелија и смањења секреције инсулина који доводи до пада и концентрација висфатина (68).

Екстрацелуларни висфатин игра значајну улогу у секрецији инсулина изазваном хипергликемијом. Висок пораст серумског висфатина у почетним фазама МС може се објаснити повећаном потребом за секрецијом инсулина у циљу компензације, хиперфункцијом бета ћелија и покушајем заштите бета ћелија од пропадања. Занимљиво је да су литературни подаци показали, након дуготрајног излагања, високе концентрације висфатина могу бити штетне за бета ћелије (279).

Оба адипоцитокина, адипонектин и висфатин, играју суштинску улогу у одржавању нормалне толеранције глукозе. Секреција адипонектина помаже да инсулин испољи своје ефекте на периферна ткива, у стањима развијене инсулинске резистенције. Међутим, са оштећењем бета ћелија и губитком њихове компензаторне способности, концентрација адипонектина опада. Висока концентрација инсулина је праћена повећаном производњом адипонектина. Висфатин има снажан антидијабетички ефекат. Наиме, висфатин повећава производњу инсулина, стимулише пролиферацију и спречава апоптозу бета ћелија. Чини се да висока производња висфатина представља део повратне спреге која појачава ангажовање бета ћелија и активира се у почетним фазама МС да би смањила ефекат инсулина на адипоците. Међутим, хронична стимулација бета ћелија висфатином доводи до њиховог исцрпљивања и вероватно представља последњи механизам подршке бета ћелијама, пре појаве њихове исцрпљености и развоја хипергликемије.

### **5.3.6.2. Кретање концентрација адипонектина и интерлеукина 33**

Наши резултати показују да је група са метаболичким синдромом имала статистички значајно веће вредности адипонектина у поређењу са контролном групом, док није уочена значајна разлика у концентрацији Интерлеукина 33 између посматраних група (табела 20 б).

Познато је да адипонектин производе адипоцити и има антиинфламаторна, антиоксидативна и антиапоптоличка својства. Он се углавном сматра антиинфламаторним адипокином, који је у стању да индукује производњу IL10 и смањи синтезу TNF- $\alpha$  у макрофагима. Адипонектин је негативно повезан са метаболичким синдромом, инсулинском резистенцијом, T2DM, телесном тежином, крвним притиском и липидима (47, 280, 281, 282). Међутим, показано је да адипонектин припада породици протеина имунског комплемента C1q са проинфламаторним функцијама (283). Студије *Zhang и сарад.* показала је да адипонектин способан за иницирање проинфламаторних одговора и да је укључен у ране фазе реуматоидног артритиса (284). Интерлеукин 33(IL33) је алармни цитокин из породице IL-1, који игра кључну улогу у покретању Th2 имунског одговора (285). Производе га мезехимске ћелије у острвцима панкреаса и који подстиче лучење инсулина. Дакле, IL33 доприноси регулацији функције бета ћелија острваца панкреаса (286). Међутим, показало се да IL33 има различите заштитне ефекте код кардиоваскуларних болести, гојазности и T2DM. Смањени нивои IL33 могу повећати ризик од развоја инсулинске резистенције (287, 288). То је у складу са резултатима наше студије где је у групи са метаболичким синдромом биле су нешто ниже вредности IL-33 у односу на контролну групу (табела 20б).

### **5.3.6.3. Опште, клиничке и лабораторијске карактеристике подгрупа са ниским и високим концентрацијама адипонектина**

Наши резултати показују да је подгрупа пацијента са ниским адипонектином имала статистички значајно веће вредности IL33 у поређењу са подгрупом пацијената са високим адипонектином (табела 22).

Након поделе пацијената у 2 подгрупе према медијани адипонектина (80ng/ml), наши резултати су показали да су концентрације адипонектина били слични између подгрупе са ниским нивоом адипонектина и контролне групе. Штавише, анализа финих разлика је показала значајно већу инсулинемију и виши степен инсулинске резистенције у подгрупи са високим адипонектином. Истовремено, значајно смањење IL33 са повећањем концентрације адипонектина примећено је у истој подгрупи пацијената са високим адипонектином (табела 22).

Интерлеукин -33 је нуклеарни цитокин који припада породици IL-1 цитокина са важном улогом у одржавању хомеостазе ткива, активацијом мастоцита, ILC2s и Treg ћелија (280, 289). У масном ткиву мршаваг субјекта, IL-33 индукује ILC2s резидентне адипозе да производе Th2 цитокине и подржава акумулацију еозинофила и M2 макрофага. Алтернативно активирани производи макрофага, као што је IL-10, доприносе повећању у инсулинској осетљивости адипоцита и делују заштитно протим T2DM. Напротив, код гојазних испитаника, селективна акумулација и активација урођених лимфоидних ћелија групе 1 са пребивалиштем у адипози продукцијом IFN- $\gamma$ , промовише инсулинску резистенцију повезану са гојазношћу и T2DM (281, 290). У острвцима панкреаса код дијабетичара или гојазних особа, острвца су у стању хроничне инфламације ниског степена. Интерлеукин-33 који производе мезехимске ћелије, активирају острвца-резидентне ILC2s, који стимулишу капацитет мијелоидних ћелија да производе ретиноичну киселину. Повећана производња ретиноичне киселине појачава лучење инсулина у  $\beta$  ћелијама

острваца и штити од настанка T2DM. Другим речима, нормалне или повећане концентрације IL-33 спречавају настанак дијабетеса (281, 290).

#### **5.3.6.4. Повезаност адипонектина и интерлеукина 33 у подгрупи испитаника са ниским адипонектином и метаболичким синдромом**

Наши резултати су показали негативну корелацију између нивоа IL-33 и адипонектина код подгрупе пацијената са ниским адипонектином (табела 23). У поређењу са контролном групом, у подгрупи пацијената са ниским нивоом адипонектина, приметили смо нешто веће вредности IL-33 које су уследиле са нешто нижим адипонектином (али без довољно статистичке значајности). У подгрупи са високим адипонектином, имали смо значајно ниже IL-33, значајно већи ниво адипонектин и са израженијим карактеристикама MC (табела 22). Занимљиво је да у литератури нема података или има врло мало о међусобном односу између IL-33 и адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом или дијабетесом. Само у једној студији, *Tabak и сарад.*, је објављено нема повезаности између IL-33 и адипонектина код пацијената са метаболичким синдромом (291). Контрадикторни резултати између наше студије и других студија могу бити повезани са различитим фазама (стадијумима) MC у посматраној популацији. Због недевољно разјашњене улоге адипонектина, а посебно IL-33, и његове међусобне повезаности, циљ ове студије је био да испита њихов однос и улогу маркера у раној дијагнози пацијената са метаболичким синдромом.

Познато је да адипонектин, поред истог ефекта као IL-33, повећава секрецију инсулина. За разлику од IL-33, адипонектин има значајне додатне ефекте за одржавање инсулина осетљивост и спречи апоптозу  $\beta$  ћелија покушавајући да одржи хомеостазу глукозе током компензационог раста (286). Сходно томе, претпоставили смо да је повећан адипонектин секреција је главни компензациони механизам који покушава да спречи настанак поремећаја метаболизма глукозе након поремећаја односа Th1/Th2 узрокованог инфламацијом ниског степена. Појачавање Th1 одговора услед повећања инфламације ниског степена доводи до смањене производње и ефекта IL-33 (285). Ову хипотезу поткрепљују наши резултати да су нешто веће концентрације CRP-а и фибриногена у подгрупи са високом адипонектин у поређењу са другом подгрупом (табела 22). Погоршање метаболичког миљеа је било параћено повећањем Th1 одговора и смањењем концентрације IL-33. Ово смањење је праћено компензаторним повећавањем адипонектина као покушај да се побољшати осетљивост на инсулин, сачувати  $\beta$  ћелије и спречити развој тежих поремећаја на нивоу континуума глукозе и појаве T2DM. Главни ограничење наше студије је релативно мали број пацијената по подгрупи са MC. Главни разлог за то су логистичке потешкоће за анализе које нису дао рутинске праксе.

#### **5.4. Учесталост испољавања депресивних симптома код пацијената са метаболичким синдромом и пацијената без метаболичког синдрома**

У току нашег даљег истраживања смо испитивали да ли је повезан метаболички синдром са депресијом уз помоћ Бековог упитника за процену депресивности . Овај упитник је најчешће коришћена скала за процену јачине симптома депресије како у свакодневном клиничком раду, тако и у научним истраживањима (292, 293)

Резултати наше студије указују да је учесталост различитих степена депресивних испољавања чешћа кодо особа са метаболичким синдромом, али да та разлика није достигла статистичку значајност (Табела 25).

Гојазне особе и особе са МС имају више депресивних симптома у односу на негојазне особе и без МС (294)

*Skilton и сарад.* су показали да је код оба пола пацијената са МС повезан са симптомима депресије али не и са анксиозношћу. Са повећавањем броја компоненти МС повећава се и степен тежине депресије. МС је повезан са депресијом и симптомима депресије. Све ово указује на потенцијалну важност скрининга за депресију код пацијената са МС (295).

Студија у Јапану је показала да постоји статистички позитивна веза између МС и депресије, али не и између МС и анксиозности. Показано је код мушких јапанских радника, МС био значајно повезан са депресијом, док је обим струка значајно допринео тој повезаности.. Специфични фактори који чине МС, као што је обим струка, могу бити последица (одраз) депресије (296).

У ревијалном прегледу где је обухваћено 12 студија, дошло се до закључка да је депресија повезана са МС у већини студија код старијих људи. Међу компонентама МС, показано је да абдоминална гојазност најјаче повезана са депресијом. Прави узрок и механизам који лежи у основи везе још увек је непознат (297).

Тако да наш резултат можемо објаснити тиме што су у питању испитаници средњих година, те да елементи депресије још увек нису развијени код њих.

## **6. ЗАКЉУЧАК**

Спроведеним истраживањем добијени су резултати из којих се могу извести следећи закључци:

1. Анализом испитиваних параметара између групе пацијената са МС и контролне групе (пацијенти без МС) регистровано је:
  - Пацијенти са МС у односу на контролну групу су сличних година старости, полне дистрибуције, али је већа учесталост пацијената са нижом и средњом стручним спремом.
  - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности телесне масе, BMI, обима струка, односа обима струк/кук, систолног и дијастолног крвног притиска, израженије вредности антрополошких и клинички параметара карактеристичних као и параметара добијених анализом телесног састава: количина и процента укупне масти, количина андроидне масти, количина трупне масти, односа укупне и трупне масти.
  - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности биохемијских параметара карактеристичних за стазозу јетре (AST-a, ALT-a, GGT-a, ALP-a), мокраћне киселине.
  - У периферној крви пацијената са МС концентрација адипонектина и висфатина је статистички значајно већа у поређењу са групом пацијената без МС.
  - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности маркера инфламације (броја леукоцита, фибриногена и CRP-a) у односу на пацијенте без МС, док у концентрацијама интерлеукина 1 и интерлеукина 6 није било значајних разлика.
  - Пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности гликемије током OGTT-a, инсулинемије у свим тачкама OGTT-a (са изузетком 30 мин), као и више вредности HbA1c. У групи пацијената са МС регистроване су статистички значајно ниже вредности параметара који одсликавају резистенцију на инсулин (Matsuda индекс, Cederholm индекс, Quicki индекс, Gutt индекс, Stumvol индекс и индекса диспозиције) и значајно повећање HOMA IR, али није регистрована статистички значајна разлика у односу на вредност Homa beta.
  - Регистрована је статистички значајна разлика у концентрацији липидних параметара, пацијенти са МС имају статистички значајно више вредности укупног холестерола, LDL-холестерола, non-HDL холестерола, триглицерида, ремнант холестерола, а статистички значајно ниже вредности HDL холестерола. Учесталост атерогене дислипидемије је статистички значајно већа у групи пацијената са МС у односу на контролну групу.
2. Анализом корелације испитиваних параметара у студијској популацији, добијени су следећи резултати:
  - Концентрације адипонектина показује позитивну корелацију са вредностима гликемије у 0 минути током OGTT-a, али није уочена повезаност са другим параметрима гликорегулације, липорегулације, антрополошким и параметрима процене телесног састава.
  - Концентрације висфатина показују позитивну повезаност са вредностима триглицерида као и NonHDL холестерола, док није уочена повезаност са другим параметрима липорегулације, гликорегулације, антрополошким и параметрима процене телесног састава.



3. Анализом испитиваних параметара пацијената у зависности од фаза МС регистровано је:
- Анализа промена концентрације адипонектина и висфатина показала је да постоје значајне промене концентрације висфатина кроз фазе МС за разлику од адипонектина, где није забележен исти феномен. Концентрација висфатина кроз фазе МС показује да прогресивно расте у почетним и средњим фазама, док у задњој дисгликемијској фази опада.
  - Анализа антропометријских параметара и телесног састава кроз фазе МС је показала да постоји статистички значајно постепено повећање у свим фазама МС
  - Анализом параметара гликорегулације показано да постоји статистички значајан прогресиван пораст вредности гликемија током OGTT-а у свим фазама МС, док вредности инсулинемија најпре расту, а затим опадају у касним фазама МС; Вредност HbA1C расте у касним фазама МС.
  - Анализом индекса инсулинске сензитивности резистенције кроз развојне фазе МС долази до прогресивног смањења индекса који осликавају сензитивност инсулина, односно да пацијенти са поремећеном толеранцијом глукозе (у касним фазама МС) имају снижене вредности ових индекса (Matsuda, Cederholm, Gutt и Stumvoll индекса) у односу на ране фазе МС; Док како напредује МС кроз развојне фазе МС расту параметри инсулинске резистенције (НОМА-IR) и опада сензитивност инсулина (QUICKI). Индекси инсулинске секреције (НОМА beta, индекс диспозиције) статички значајно опада кроз развојне фазе МС, односно да пацијенти у касним фазама МС имају ниже индексе секреције инсулина у односу на ране фазе, односно да пацијенти у касним фазама МС имају дисфункцију бета ћелија и манифестовану дисгликемију.
  - Анализом биохемијских параметара и липорегулације кроз фазе МС је показано да постоји статистички значајан прогресиван пораст: мокраћне киселине, AST-а, ALP-а, GGT-а, укупног холестерола, TAG, nonHDL холестерола, remnant холестерола током свих фаза МС; док вредности мокраћне киселине, AST-а, ALT-а, GGT-а и ALP-а најпре расту у почетним фазама, а затим опадају у касним фазама МС .
  - Анализа односа концентрација адипонектина и IL-33 показује да се концентрација IL-33 може користити за детекцију компензаторног скока концентрације адипонектина у раној фази метаболичког синдрома, те да се могу користити као рани маркери поремећаја у метаболичком синдрому.
4. Учесталост испољавања депресивних симптома није била статистички значајна разлика између група пацијената са и без МС.

## 7. СКРАЋЕНИЦЕ

ALT	Аланин аминотрансфераза
AST	Аспартат аминотрансфераза
ALP	Алкална фосфатаза
AN	(енгл. <i>acanthosis nigricans</i> )
AdipoR -1(2)	(енгл. <i>Adiponectin receptors</i> ) Адипонектински рецептори
ADA	(American Diabetes Association) Америчко удружење за дијабетес
BMI	(енгл. <i>Body Mass Index</i> ) Индекс телесне масе
BDI	(енгл. Beck Depression Inventory) Бекова скала депресивности
CRP	(енгл. <i>C-reactive protein</i> ) С-реактивни протеин
CT	(енгл. <i>Computerized tomography</i> ) Компјутеризована томографија
DI	(енгл. <i>Disposition Index</i> ) Индекс диспозиције
DXA	(енгл. <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> ) Двоенергетска рендгенска апсорпциометрија X зрака
ELISA	(енгл. <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> ) Ензимски имуносорбентни тест
FAT %	(енгл. <i>Whole body fat</i> ) Укупна количина масног ткива
HbA1c	(енгл. <i>Hemoglobin A1c</i> ) Гликозирани хемоглобин
tHOL	(енгл. <i>Cholesterol total</i> ) Укупни холестерол
HDL	(енгл. <i>High-density lipoprotein</i> ) HDL- холестерол
HOMA	(енгл. <i>Homeostatis Model Assesment</i> ) Хомеостатски модел процене
IL	(енгл. <i>Interleukin</i> ) Интерлеукин
IFN	(енгл. <i>Interferon-gama</i> ) Интерферон гама
IDF	(енгл. <i>International Diabetes Federation</i> ) Међународна федерација за дијабетес
IR	(енгл. <i>Insulin resistance</i> ) Инсулинска резистенција
IFG	(енгл. <i>Impaired fasting glucose</i> ) Поремећена гликемија наше
КВБ	(енгл. <i>Cardiovascular disease</i> ) Кардиоваскуларне болести
LDH	(енгл. <i>Lactate dehydrogenase</i> ) Лактат дехидрогеназа
LDL	(енгл. <i>Low-density lipoprotein</i> ) LDL - холестерол
MRI	(енгл. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ) Магнетна резонанца
MC	(енгл. <i>Metabolic syndrome</i> ) Метаболички синдром
МДД	(енгл. <i>Major depressivum disease, MDD</i> ) велики депресивни поремећај
NAD	(енгл. <i>Nikotinamid- adenindinukleotid</i> ) никотинамид аденин динуклеотида
NAMPT	Никотинамид фосфорибозилтрансфераза
NAD	Никотинамид аденин динуклеотида
OGTT	(енгл. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> ) Орални тест глукозом
OK	(енгл. <i>Hip circumference</i> ) Обим кукова
OS	(енгл. <i>Waist circumference</i> ) Обим струка
OS/OK	(енгл. <i>Waist to Hip Ratio, WHR indeks</i> ) Однос обима струка и обима кукова
PAI	(енгл. <i>Plasminogen activator inhibitor</i> ) Инхибитор активатора плазминогена
ТА	(енгл. <i>Blood pressure</i> ) Крвни притисак
TAG	(енгл. <i>Tryglicerides</i> ) Триглицериди
TLR	(енгл. <i>Toll like receptor</i> ) Толични рецептори
Treg	(енгл. <i>T regulatory cells</i> ) Регулаторни Т лимфоцити
TNF- $\alpha$	(енгл. <i>Tumor necrosis factor</i> ) Фактор некрозе тумора

Th ћелије	(енгл. <i>T helper cells</i> ) Помагачи Т лимфоцита
TM	(енгл. <i>Body mass</i> ) Телесна маса
TV	(енгл. <i>Body height</i> ) Телесна висина
VLDL	(енгл. <i>Very low density lipoprotein</i> ) Липопротеин врло ниске густине
VAT	(енгл. <i>Visceral Adipose Tissue</i> ) Висцерално масно ткиво
WHO	(енгл. <i>World Health Organization</i> ) Светска здравствена организација
ХТА	(енгл. <i>Hypertension</i> ) Хипертензија
ХЛП	(енгл. <i>Hyperlipidaemia</i> ) Хиперлипидемија
ДМТ2	(енгл. <i>Diabetes mellitus</i> ) Дијабетес мелитус тип 2 (шећерна болест)
ПТГ	Патолошка толеранција глукозе
НТГ	Нормална толеранција глукозе
НИ	Нормоинсулинемија
ХИ	Хиперинсулинемија

## **8. ЛИТЕРАТУРА**

1. Reaven, G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition* **1997**, 13, 65.
2. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998, 15:539-553.
3. Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999, 16:442-443.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366:1059-1062.
6. Ross, R.; Neeland, I.J.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsenault, B.; Cuevas, A.; Hu, F.B.; et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020, 16, 177–189.
7. Al-Sendi, A.M.; Shetty, P.; Musaiger, A.O. Anthropometric and body composition indicators of Bahraini adolescents. *Ann. Hum. Biol.* **2003**, 30, 367–379.
8. Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* **2009**, 120, 1640–1645.
9. Moore, J.X.; Chaudhary, N.; Akinyemiju, T. Peer reviewed: Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev. Chronic Dis.* **2017**, 14, E24.
10. Samarghandian, S.; Borji, A.; Farkhondeh, T. Evaluation of antidiabetic activity of carnosol (phenolic diterpene in rosemary) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets* **2017**, 17, 11–17.
11. Fathi Dizaji, B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* **2018**, 12, 783–789.
12. Pekgor, S.; Duran, C.; Berberoglu, U.; Eryilmaz, M.A. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2019**, 17, 296–302.
13. Boden G and Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl. 3): 14–23.
14. Patel, P.; Abate, N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* **2013**, 5, 2019–2027.

15. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003; 52(12): 2882–2887.
16. Rijks, J.; Karnebeek, K.; van Dijk, J.-W.; Dorenbos, E.; Gerver, W.-J.; Stouthart, P.; Plat, J.; Vreugdenhil, A. Glycaemic profiles of children with overweight and obesity in free-living conditions in association with cardiometabolic risk. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 1–9.
17. Trayhurn, P.; Wood, I.S. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* **2004**, 92, 347–355.
18. Scheja, L.; Heeren, J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2019**, 15, 507–524.
19. Obradovic, M.; Sudar-Milovanovic, E.; Soskic, S.; Essack, M.; Arya, S.; Stewart, A.J.; Gojobori, T.; Isenovic, E.R. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2021**, 12, 585887.
20. Esteve, E.; Ricart, W.; Fernandez-Real, J.M. Adipocytokines and insulin resistance: The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care* **2009**, 32, S362–S367.
21. Bozaoglu, K.; Bolton, K.; McMillan, J.; Zimmet, P.; Jowett, J.; Collier, G.; Walder, K.; Segal, D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* **2007**, 148, 4687–4694.
22. Vanecková I, Maletínská L, Behuliak M, et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol* 2014; 223(3): R63–R78.
23. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19(2): 170–178.
24. Zhang, H.H.; Halbleib, M.; Ahmad, F.; Manganiello, V.C.; Greenberg, A.S. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes* **2002**, 51, 2929–2935.
25. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2792–2800.
26. Kawai, T.; Akira, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* **2010**, 11, 373–384.
27. Lim, P.S.; Chang, Y.K.; Wu, T.K. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* **2019**, 47, 28–36.
28. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3-19.
29. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest.* 1981;68(6):1456-1467.
30. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S127-S138.

31. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215–219.
32. Hannon TS, Bacha F, Lin Y, Arslanian SA. Hyperinsulinemia in AfricanAmerican adolescents compared with their American white peers despite similar insulin sensitivity: a reflection of upregulated b-cell function? *Diabetes Care* 2008; 31:1445–1447.
33. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, et al. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:435–441.
34. Polonsky KS, Pugh W, Jaspan JB, et al. C-peptide and insulin secretion. Relationship between peripheral concentrations of C-peptide and insulin and their secretion rates in the dog. *J Clin Invest* 1984;74:1821–1829.
35. Corkey BE. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes* 2012;61:4–13.
36. Polidori DC, Bergman RN, Chung ST, Sumner AE. Hepatic and extrahepatic insulin clearance are differentially regulated: results from a novel model-based analysis of intravenous glucose tolerance data. *Diabetes* 2016;65:1556–1564.
37. Lee CC, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Insulin clearance and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans: the IRAS Family Study. *Diabetes Care* 2013;36:901–907.
38. Weiss R, Dziura JD, Burgert TS, Taksali SE, Tamborlane WV, Caprio S. Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescents. *Diabetologia* 2006;49:571–579.
39. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):439-444.
40. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-2012.
41. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1992;326(1):22-29.
42. Ramachandran A. Epidemiology of diabetes in India--three decades of research. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:34-38.
43. Praveen EP, Chouhan S, Sahoo J, et al. Changes in  $\beta$ -Cell Function in Offspring of Type-2 Diabetic Patients, as per Fasting and Two-Hour Plasma Glucose Levels. *Cureus*. 2021;13(5):e15056. Published 2021 May 16.
44. Tian, Q.P.; Liu, M.L.; Tang, C.S.; Xue, L.; Pang, Y.Z.; Qi, Y.F. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Int. Heart J.* **2019**, *60*, 45–49.

45. Dhawan, D.; Sharma, S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non communicable Diseases. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2020**, 203, 105737.
46. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 2020 Nov 9;25(21):5218.
47. Fasshauer, M.; Blüher, M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharm. Sci.* **2015**, 36, 461–470.
48. Wang, B.; Wood, I.S.; Trayhurn, P. Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflug. Arch.* **2007**, 455, 479–492.
49. Pasarica, M.; Sereda, O.R.; Redman, L.M.; Albarado, D.C.; Hymel, D.T.; Roan, L.E.; Rood, J.C.; Burk, D.H.; Smith, S.R. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: Evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* **2009**, 58, 718–725.
50. Hada, Y.; Yamauchi, T.; Waki, H.; Tsuchida, A.; Hara, K.; Yago, H.; Miyazaki, O.; Ebinuma, H.; Kadowaki, T. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, 356, 487–493.
51. Yamauchi, T.; Kadowaki, T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* **2013**, 17, 185–196.
52. de Oliveira Leal, V.; Mafra, D. Adipokines in obesity. *Clin. Chimica Acta* **2013**, 419, 87–94.
53. Yokota, T.; Meka, C.S.; Medina, K.L.; Igarashi, H.; Comp, P.C.; Takahashi, M.; Nishida, M.; Oritani, K.; Miyagawa, J.; Funahashi, T.; et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J. Clin. Investig.* **2002**, 109, 1303–1310.
54. Fu, Y.; Luo, N.; Klein, R.L.; Garvey, W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid Res.* **2005**, 46, 1369–1379.
55. Kadowaki, T.; Yamauchi, T.; Kubota, N.; Hara, K.; Ueki, K.; Tobe, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Investig.* **2006**, 116, 1784–1792.
56. Ouchi, N.; Kihara, S.; Arita, Y.; Nishida, M.; Matsuyama, A.; Okamoto, Y.; Ishigami, M.; Kuriyama, H.; Kishida, K.; Nishizawa, H.; et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* **2001**, 103, 1057–1063.
57. Matsuda, M.; Shimomura, I.; Sata, M.; Arita, Y.; Nishida, M.; Maeda, N.; Kumada, M.; Okamoto, Y.; Nagaretani, H.; Nishizawa, H.; et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 37487–37491.
58. Fang, F.; Liu, G.C.; Kim, C.; Yassa, R.; Zhou, J.; Scholey, J.W. Adiponectin attenuates angiotensin II-induced oxidative stress in renal tubular cells through AMPK and cAMP-Epac signal transduction pathways. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2013**, 304, F1366–F1374.



59. Chow, W.S.; Cheung, B.M.; Tso, A.W.; Xu, A.; Wat, N.M.; Fong, C.H.; Ong, L.H.; Tam, S.; Tan, K.C.; Janus, E.D.; et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: A 5-year prospective study. *Hypertension* **2007**, *49*, 1455–1461.
60. Samal, B.; Sun, Y.; Stearns, G.; Xie, C.; Suggs, S.; McNiece, I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol.* **1994**, *14*, 1431–1437.
61. Martin, P.R.; Shea, R.J.; Mulks, M.H. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 1168–1174.
62. Rongvaux, A.; Shea, R.J.; Mulks, M.H.; Gigot, D.; Urbain, J.; Leo, O.; Andris, F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur. J. Immunol.* **2002**, *32*, 3225–3234.
63. Revollo, J.R.; Grimm, A.A.; Imai, S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 50754–50763.
64. Losano G, Folino A, Rastaldo R. Role of three adipokines in metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Apr 29;126(4):219-21.
65. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307: 426-430.
66. Dahl, T.; Ranheim, T.; Holm, S.; Berge, R.; Aukrust, P.; Halvorsen, B. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and lipid accumulation in macrophages. *Eur. J. Clin. Investig.* **2011**, *41*, 1098–1104.
67. De Luis, D.A.; Aller, R.; Gonzalez Sagrado, M.; Conde, R.; Izaola, O.; de la Fuente, B. Serum visfatin levels and metabolic syndrome criteria in obese female subjects. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **2013**, *29*, 576–581.
68. Nourbakhsh, M.; Nourbakhsh, M.; Gholinejad, Z.; Razzaghy-Azar, M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **2015**, *75*, 183–188.
69. Chang, Y.H.; Chang, D.M.; Lin, K.C.; Shin, S.J.; Lee, Y.J. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: A meta-analysis and systemic review. *Diabetes/Metab. Res. Rev.* **2011**, *27*, 515–527.
70. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel 'alarmin'? *PloS One* (2008) 3(10):e3331.
71. Momen T, Ahanchian H, Reisi M, Shamsdin SA, Shahsanai A, Keivanfar M. Comparison of interleukin-33 serum levels in asthmatic patients with a control group and relation with the severity of the disease. *Int J Prev Med.* 2017.
72. Drake LY, Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. *Immunol Rev* (2017) 278(1):173–84.

73. Zhao W, Hu Z. The enigmatic processing and secretion of interleukin- 33. *Cell Mol Immunol.* 2010;7:260–2.
74. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Thome JJ, Farber DL, Lutfy K, Saele P, Artis D. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature.* 2015;519:242–6.
75. Han JM, Wu D, Denroche HC, Yao Y, Verchere CB, Levings MK. IL-33 reverses an obesity-induced deficit in visceral adipose tissue ST2+ T regulatory cells and ameliorates adipose tissue inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2015;194:4777–83.
76. Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, Kaun C, Hammerle M, Hantusch B, Schranz M, Neuhofer A, Iitariu BK, Keck M, Prager G, Wojta J, Stulnig TM. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes.* 2013;37:658–65.
77. Miller AM, Purves D, McConnachie A, Asquith DL, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, Ford I, McLean JS, Packard CJ, Shiels PG, Turner H, Velupillai YN, Deans KA, Welsh P, McInnes IB, Sattar N. Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors: a new inflammatory pathway of relevance to diabetes? *PLoS One.* 2012;7:1–7.
78. Alkhouri N, Gornicka A, Berk MP, Thapaliya S, Dixon LJ, Kashyap S, Schauer PR, Feldstein AE. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 2010;285:3428–48.
79. Molofsky AB, Gool FV, Liang H, Van Dyken SJ, Nussbaum JC, Lee J, Bluestone JA, Locksley RM. Interleukin-33 and interferon conter-regulate group 2 innate lymphoid cell activation during immune pertubation. *Immunity.* 2015;34:161–74.
80. Mildner M, Storka A, Lichtenauer M, Mlitz V, Ghannadan M, Hoetzenecker K, Nickl S, Dome B, Tschachler E, Ankersmit HJ. Primary sources and immunological prerequisites for sST2 secretion in humans. *Cardiovasc Res.* 2010;87(4):769–77.
81. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Investig.* 2004;114:1752–61.
82. Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, Mckenzie AN, Xu D, Sattar N, Mcinnes IB, Liew FY. IL-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res.* 2010;107:650–8.
83. Hasan A, Al-Ghimlas F, Warsame S, Al-Hubail A, Ahmad R, Bennakhi A, Al-Arouj M, Behbehani K, Dehbi M, Dermime S. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol.* 2014;15:1–9.
84. M, Li P, Yan Q, Zhu Y, Ofrecio J, Lin M, Brenner MB, Olefsky JM. Neutrophils mediate insulin resistance in high fat diet fed mice via secreted elastase. *Nat Med.* 2012;18:1407–12.

85. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
86. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 1, 2022.
87. Kim S, Thibodeau R, Jorgensen RS. Shame, guilt, and depressive symptoms: a meta-analytic review. *Psychol Bull*. 2011;137(1):68-96.
88. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457.
89. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun*. 2012;26(7):1180-1188.
90. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):445-450.
91. Koonsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*. 2002;25(3):154-159.
92. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297-306.
93. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774-815.
94. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet. Med*. 2006;23:469–480.
95. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
96. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E804-12.
97. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Rewers MJ, Karter AJ, Bergman RN, Hanley AJ, Haffner SM. Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2098-103.
98. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
99. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:167-75.
100. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB et al (2000) Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 47:177–184.
101. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med* 2001;21:31-51.

102. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ, Chumlea WC, Earthman CP, Fuerst T, Harris TB, Heymsfield SB, Horlick M, Lohman TG, Lukaski HC, Shepherd J, Siervogel RM, Borrud LG. QDR 4500A dual-energy X-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81(5):1018-25.
103. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
104. Novović, Z., Mihić, Lj., Tovilović, S., Jovanović, V., & Biro, M. (2011). Psihometrijske karakteristike Bekove skale depresivnosti na uzorku studenata u Srbiji. *Psihologija*, 44(3), 225-243.
105. Chang X, Jiao Y, Lu J, Wang Y, Abudureyimu K, Zhang C, Nuermaimaiti N, Gong X, Aisa Y, Guan Y. Adiponectin and visfatin may serve as diagnosis markers for metabolic syndrome in Uygur population. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Nov 15;7(11):4322-6.
106. Matthews KA, Rääkkönen K, Gallo L, Kuller LH. Association between socioeconomic status and metabolic syndrome in women: testing the reserve capacity model. *Health Psychol.* 2008;27(5):576-83.
107. Gallo LC, Bogart LM, Vranceanu A, Matthews KA. Socioeconomic status, resources, psychological experiences, and emotional responses: A test of the reserve capacity model? *Journal of Personality and Social Psychology.* 2005;88:386–399.
108. Blanquet M, Legrand A, Pélissier A, Mourgues C. Socio-economics status and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* (2019) 13:1805–12.
109. Kurukulasuriya, L.R.; Stas, S.; Lastra, G.; Manrique, C.; Sowers, J.R. Hypertension in obesity. *Med. Clin. N. Am.* **2011**, 95, 903–917.
110. Franklin SS. Hypertension in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006 Winter;4(4):287-98.
111. DiNicolantonio, J.J.; Mehta, V.; Onkaramurthy, N.; O’Keefe, J.H. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2018**, 61, 3–9.
112. Lee, M.; Sorn, S.R.; Lee, Y.; Kang, I. Salt Induces Adipogenesis/Lipogenesis and Inflammatory Adipocytokines Secretion in Adipocytes. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 160.
113. Lu, X.; Crowley, S.D. Inflammation in Salt-Sensitive Hypertension and Renal Damage. *Curr. Hypertens. Rep.* **2018**, 20, 103.
114. Gadekar T, Dudeja P, Basu I, Vashisht S, Mukherji S. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study. *Med J Armed Forces India.* 2020 Jan;76(1):41-46.
115. Den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, Van Den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:25.
116. Wei Shen, Mark Punyanitya, Jun Chen, Dymphna Gallagher, Jeanine Albu, Xavier Pi-Sunyer, Cora E Lewis, Carl Grunfeld, Stanley Heshka, Steven B Heymsfield Waist

- circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity*. 2006 Apr;14(4):727-36.
117. Benjamin Lechner, Alexander Crispin, Peter E. H. Schwarz & Helene von Bibra Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance. *Scientific Reports* volume 11, Article number: 8224 (2021).
  118. Kobo O, Leiba R, Avizohar O, Karban A. Normal body mass index (BMI) can rule out metabolic syndrome: An Israeli cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14712.
  119. Hollman G, Kristenson M: The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight?. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2008, 7 (1): 21-26.
  120. Ford ES, Giles WH: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003, 26 (3): 575-581.
  121. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:502–8.
  122. Shah, Nirali Girish; Khatu, Swapna S.; Gokhale, Neeta R.; More, Yuvraj E.; Khismatrao, Deepak1. Acanthosis Nigricans: A Cutaneous Marker for Metabolic Syndrome. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth* 12(1):p 16-21, Jan–Feb 2019.
  123. Benjamin M. Meister, Soon-Gook Hong, Junchul Shin, Meghan Rath, Jacqueline Sayoc, Joon-Young Park *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 2022;31:37-50.
  124. Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Warnberg J, Salaverria I, et al. White blood cells counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *PLoS One* 2013; 8:e58354.
  125. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-1454.).
  126. Jiang H, Yan WH, Li CJ, Wang AP, Dou JT, Mu YM. Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11:5497-5509
  127. Fritsche A, Haring H, Stumvoll M. White blood cell count as a predictor of glucose tolerance and insulin sensitivity. The role of inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2004; 129:244-248
  128. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7:205-210.
  129. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002; 45:42-48.
  130. Mirhafez SR, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, Avan A, Tayefi M, Heidari-Bakavoli A, Parizadeh MR, Moohebaty M, Azarpazhooh MR, Esmaily H, Nematy M, Safarian M, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in

- patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(11):1298-1304.
131. Lijie Ding, Chengqi Zhang, Guang Zhang, Tao Zhang, Min Zhao, Xiaokang Ji, Zhongshang Yuan, Ruihong Liu, Fang Tang & Fuzhong Xue . A new insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population. *Diabetology & Metabolic syndrome* volume 7, Article number: 110 (2015) ).
  132. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2002 Nov;4(6):494-500.
  133. Blaton VH, Korita I, Buló A. How is a metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Med.* 2008;18(1):14–24.
  134. Kolovou G, Cardiac O, Anagnostopoulou KK. Pathophysiology of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):358–366.
  135. Mccracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14–20.
  136. Haile K, Haile A, Timerga A. Predictors of Lipid Profile Abnormalities Among Patients with Metabolic Syndrome in Southwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:461-469
  137. Victor S, Lydia K, Jemimah K, Drusilla M. Prevalence of dyslipidemia and the associated factors among type 2 diabetes patients in Turbo Sub- County, Kenya. *J Endocrinol Diabetes.* 2017;4(5):1–9.
  138. Bello-ovosi BO, Ovosi JO, Ogunsina MA, Asuke S, Ibrahim MS. Prevalence and pattern of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus in Zaria, Northwestern Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2019;34(123):1–9.
  139. Mohammadbeigi A, Farahani H, Moshiri E, Sajadi M, Ahmadli R. Prevalence of metabolic syndrome and associations with lipid profiles in Iranian men: a population-based screening program. *World J Mens Health.* 2018;36(1):50–56.
  140. Yang Z, Ding X, Liu J, Duan P, Si L, Binghua Wan PT. Associations between anthropometric parameters and lipid profiles in Chinese individuals with age >40 years and BMI < 28kg/m<sup>2</sup>. *PLoS One.* 2017;12(6):1–11.
  141. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.
  142. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;5:881–887.
  143. Wilson PW, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;5:3066–3072.
  144. Meigs JB, Williams K, Sullivan LM, Hunt KJ, Haffner SM, Stern MP, Villalpando CG, Perhanidis JP, Nathan DM, D’Agostino RB Jr, D’Agostino RB, Wilson PW. Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004;5:1417–1426.

145. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:242-58. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:30.
146. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094-101.
147. Zeng, P., Zhu, X., Zhang, Y. *et al.* Metabolic syndrome and the early detection of impaired glucose tolerance among professionals living in Beijing, China: a cross sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 5, 65 (2013).
148. Cat H, Ozturk AO, Karadag B, Altuntas Y. Metabolic syndrome and glucose tolerance status. *Med Glas (Zenica)*. 2013 Aug;10(2):225-8.)
149. Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Álvarez-Bueno C, Agudo-Conde C, Lugones-Sánchez C, García-Ortiz L. Metabolic Syndrome Including Glycated Hemoglobin A1c in Adults: Is It Time to Change? *J Clin Med*. 2019 Dec 1;8(12):2090.
150. Annani-Akollor ME, Laing EF, Osei H, Mensah E, Owiredu EW, Afranie BO, et al. Prevalence of metabolic syndrome and the comparison of fasting plasma glucose and HbA1c as the glycemic criterion for MetS definition in non-diabetic population in Ghana. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:26.
151. Park SH, Yoon JS, Won KC, Lee HW. Usefulness of glycated hemoglobin as diagnostic criteria for metabolic syndrome. *J Korean Med Sci*. 2012 Sep;27(9):1057-61.
152. Zhang L , Ma X, Jiang Z, Zhang K, Zhang M, Li Y, et al. Liver enzymes and metabolic syndrome: a large-scale case-control study. *Oncotarget* 2015; 6:26782- 26788.
153. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29:3-8.
154. Elena Raya-Cano, Manuel Vaquero-Abellán, Rafael Molina-Luque, Domingo De Pedro-Jiménez, Guillermo Molina-Recio & Manuel Romero-Saldaña Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* volume 12, Article number: 18412 (2022).
155. Mee Kyoung Kim<sup>1</sup>, Ki Hyun Baek, Moo Il Kang, Se Eun Park, Eun-Jung Rhee, Cheol Young Park, Won Young Lee, Ki Won Oh. Serum alkaline phosphatase, body composition, and risk of metabolic syndrome in middle-aged Korean. *Endocr J* 2013 60:321-328.
156. Kim JH, Lee HS, Park HM, Lee YJ. Serum alkaline phosphatase level is positively associated with metabolic syndrome: A nationwide population-based study. *Clin Chim Acta*. 2020 Jan;500:189-194.
157. Greenberg, A.S., Obin, M.S., 2006. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 83(2):461–465.
158. Febriza, A.; Ridwan, R.; As'ad, S.; Kasim, V.N.; Idrus, H.H. Adiponectin and Its Role in Inflammatory Process of Obesity. *Mol. Cell. Biomed. Sci.* 2019, 3, 60–66
159. Sheng, T.; Yang, K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Genet. Genom.* 2008, 35, 321–326.

160. Kern, P.A.; Di Gregorio, G.B.; Lu, T.; Rassouli, N.; Ranganathan, G. Adiponectin expression from human adipose tissue: Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes* 2003, 52, 1779–1785.
161. Lindberg, S.; Jensen, J.; Bjerre, M.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A.; Jeppesen, J.; Mogelvang, R. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2017, 43, 134–139.
162. Yamauchi, T.; Kamon, J.; Waki, H.; Terauchi, Y.; Kubota, N.; Hara, K.; Mori, Y.; Ide, T.; Murakami, K.; Tsuboyama-Kasaoka, N. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat. Med.* 2001, 7, 941–946.
163. Li, S.; Shin, H.J.; Ding, E.L.; van Dam, R.M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009, 302, 179–188.
164. Lindberg, S.; Jensen, J.; Bjerre, M.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A.; Jeppesen, J.; Mogelvang, R. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2017, 43, 134–139.
165. Jang-Young Kim, Song Vogue Ahn, Jin-Ha Yoon, Sang-Baek Koh, Junghan Yoon, Byung-Su Yoo, Seung-Hwan Lee, Jong-Ku Park, Kyung-Hoon Choe, Eliseo Guallar; Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG study. *Diabetes Care* 1 June 2013; 36 (6): 1547–1553.
166. Seino Y, Hirose H, Saito I, Itoh H. High-molecular-weight adiponectin is a predictor of progression to metabolic syndrome: a population-based 6-year follow-up study in Japanese men. *Metabolism* 2009;58:355–360.
167. Nakashima R, Yamane K, Kamei N, Nakanishi S, Kohno N. Low serum levels of total and high-molecular-weight adiponectin predict the development of metabolic syndrome in Japanese-Americans. *J Endocrinol Invest* 2011;34:615–619.
168. Leth, H.; Andersen, K.K.; Frystyk, J.; Tarnow, L.; Rossing, P.; Parving, H.-H.; Flyvbjerg, A. Elevated levels of high-molecular-weight adiponectin in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 3186–3191.
169. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica chimica acta.* 2007; 380: 24-30.
170. Garten A, Schuster S, Penke M, Gorski T, de Giorgis T, Kiess W. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 535-546. 12
171. McGee KC, Harte AL., da Silva NF et al. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus and influenced by NF $\kappa$ B and JNK in Human Abdominal Subcutaneous Adipocytes. *PLoS one* 2011; 6: e 20287
172. Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin--a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(1): 9-14.
173. Ahmed MB, Ismail MI, Meki AR. Relation of Osteoprotegerin, Visfatin and Ghrelin to Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetic Patients. *Int J Health Sci (Qassim).* 2015 Apr;9(2):127-39.



174. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:295–299.
175. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2007;38:71–72.
176. Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Horm Metab Res.* 2010;42:268–273.
177. Haider DG, Schindler K, Schaller G et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1578–1581.
178. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.
179. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutr Metab Insights.* 2019.
180. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019 Mar;16(2):118-127.
181. Deacon CF. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:80.
182. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc.* 2019 Sep 01;3(9):1727-1747.
183. Hossan T, Kundu S, Alam SS, Nagarajan S. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(6):775-786.
184. Bothou C, Beuschlein F, Spyroglou A. Links between aldosterone excess and metabolic complications: A comprehensive review. *Diabetes Metab.* 2020 Feb;46(1):1-7.
185. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for qualifying insulin secretion and resistance. *Am J Physio.* 1979; 273: E214-E223.
186. Mari A, Pacini G, Murphy E et al: A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-548.
187. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998 Dec;21(12):2191-2.
188. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA (2007) Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 30:89–94
189. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010; 1(2): 36-47.
190. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402–2410.

191. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 144–147.
192. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096-101.
193. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P et al: Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance. Lessons from the Botnia study. *Diabetes* 2000; 49: 975-980
194. Bonora E, 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; 23: 57–63
195. Yin J, Li M, Xu L, Wang Y, Cheng H, Zhao X, et al. Insulin resistance determined by homeostasis model assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among Chinese children and teenagers. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:71.
196. Ying X, Song Zh, Zhao Ch, Jiang Y. Association between homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and components of metabolic syndrome in young Chinese men. *Iran J Public Health*, 2011;40:1–5.
197. Yamada C, Moriyama K, Takahashi E. Association between insulin resistance and metabolic syndrome risk factors in Japanese. *J Diabetes Investig*. 2012;28:185-190.
198. Gobato AO, Vasques AC, Zambon MP, Barros Filho Ade A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:55–62.
199. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, Venkat Narayan KM, Roumain JML, Imperatore G, Fagot-Campagna A, Pettitt D, Bennett PH, Knowler WC: Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190–198.
200. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study; Mexico City Diabetes Study; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):463-9. doi: 10.2337/diabetes.52.2.463. Erratum in: *Diabetes*. 2003 May;52(5):1306. PMID: 12540622.
201. Julia Otten<sup>1</sup>, Bo Ahrén, Tommy Olsson. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1781-8.
202. Cohrs CM, Panzer JK, Drotar DM, et al. Dysfunction of persisting  $\beta$ -cells is a key feature of early type 2 diabetes pathogenesis. *Cell reports*. 2020; 31: 107469.
203. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(1):28-34.

204. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia*. 2009; 52(6):1003-12.
205. Deng S, Vatamaniuk M, Huang X, Doliba N, Lian MM, Frank A, et al. Structural and functional abnormalities in the islets isolated from type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2004;53:624–632.
206. Gunton JE, Kulkarni RN, Yim S, Okada T, Hawthorne WJ, Tseng YH, et al. Loss of ARNT/HIF1 beta mediates altered gene expression and pancreatic islet dysfunction in human type 2 diabetes. *Cell*. 2005;122:337–349.
207. Baez-Duarte BG, Sánchez-Guillén MDC, Pérez-Fuentes R, Zamora-Ginez I, Leon-Chavez BA, Revilla-Monsalve C, et al.  $\beta$ -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:309–311.
208. Robertson RP, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007;48:139–146.
209. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic  $\beta$ -cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev*. 2014; 10(1):2-42.
210. Pacini G and M. A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(3): 305-22.
211. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. *NMCD* 2006; 16 (Suppl 1):S22–S27
212. Hyun Yoon. Relationship between Metabolic Syndrome, Metabolic Syndrome Score, Insulin Resistance and Beta Cell Function in Korean Adults with Obesity. *Korean J Clin Lab Sci*. 2020;52(4):327-334
213. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(Suppl 1):S44-9.
214. Endukuru CK, Gaur GS, Yerrabelli D, Sahoo J, Vairappan B. Cut-off Values and Clinical Utility of Surrogate Markers for Insulin Resistance and Beta-Cell Function to Identify Metabolic Syndrome and Its Components among Southern Indian Adults. *J Obes Metab Syndr*. 2020 Dec 30;29(4):281-291
215. Solomon TP, Malin SK, Karstoft K, et al. Determining pancreatic  $\beta$ -cell compensation for changing insulin sensitivity using an oral glucose tolerance test. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2014; 307: E822-E829
216. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1-17.
217. Toomey CM, Cremona A, Hughes K, Norton C, Jakeman P. A Review of Body Composition Measurement in the Assessment of Health. *Topics in Clinical Nutrition*. 2015; 30(1): 16–32.
218. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for Quantification of Visceral Fat. *Obesity*. 2012; 20: 1313–1318.

219. Silver HJ, Niswender KD, Kullberg J, Berglund J, Johansson L, Bruvold M, et al. Comparison of gross body fat-water magnetic resonance imaging at 3 Tesla to dual-energy X-ray absorptiometry in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Apr;21(4):765–74.
220. Bi X, Seabolt L, Shibao C, Buchowski M, Kang H, Keil CD, Tyree R, Silver HJ. DXA-measured visceral adipose tissue predicts impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in obese Caucasian and African-American women. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Mar;69(3):329-36.
221. Apurv Singhal, Vedpal Singh Punia, Akash Bharti, Shaavi Mittal, Praveen Raman Mishra, Prem Kumar. A Study of Correlation of Adiponectin Levels in Metabolic Syndrome 14th November 2022 .
222. Y. Premchandra singh, L. Tilakeswari Devi ,L. Joshita, Th. Romola Devi, S. Ranabir, M. Amuba , Th. Premchand, W. Gyaneshwar Singh. Plasma Adiponectin Is An Independent Predictor Of Metabolic Syndrome. *JDMS.* 2012;2(4):34-43.
223. Taniguchi A et al. Adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism.* 2006;55(2):258-62.
224. Isa FI et al. Association of serum adiponectin levels with metabolic syndrome risk factors in Malay adults. *World Nutrition Journal.* 2017; 1(1):17-22.
225. Widjaja, N.A., Prihaningtyas, R.A., Hanindita, M.H., Handajani, R., Ugrasena, I.D.G. (2023) ‘Metabolic syndrome, HOMA-IR and adiponectin in obese adolescents, *Surabaya Medical Journal,* 1(1), p. 20-31.
226. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, et al. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 2008; 24:517–521
227. Legakis I, Mantzouridis T, Bouboulis G, et al. Reciprocal changes of serum adiponectin and visfatin levels in patients with type2 diabetes after an overnight fast. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60:76–78.
228. Wafa, Alaa, et al. "Plasma visfatin level in adult Egyptians with android obesity." *Egyptian Journal of Obesity, Diabetes and Endocrinology,* vol. 3, no. 1, Jan.-Apr. 2017, p. 10.
229. Kim JJ, Choi YM, Hong MA, Kim MJ, Chae SJ, Kim SM, Hwang KR, Yoon SH, Ku SY, Suh CS, Kim SH. Serum visfatin levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome and matched controls. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 253-260.
230. Gursoy G, Akcayoz SS, Acar Y, Demirbas B. Visfatin in hyperlipidemic female patients. *J Med Med Sci* 2010; 1:120–125.
231. Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D, Fitzpatrick D, Randall E, Xie Y, Zhang H (2007). Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down regulated by overfeeding in healthy young men. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:399- 404
232. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Janowska J et al. Plasma visfatin and tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) levels in metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2011; 69: 802–807
233. Shelbaya S, Shoeib N, Seddik S, Makboul K, Abd El Baki R, Fahmy E, El-ghohary E. Study of the adipocytokine visfatin in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine* 2011; 25:P160

234. Berndt J, Kloting N, Kralish S, Kovacs P, Fasshauer M, Michael R, et al. Plasma visfatin concentration and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54:2911–2916
235. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V (2007). Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metab.* 56:565-570.
236. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K (2006). Changes and relations of circulating visfatin, apelin and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 114:544- 548.
237. Pagano C, Pilon C, Olivieri M et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3165–3170.
238. Garcia-Fuentes E, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity* 2007; 15: 2391–2395.
239. Jian WX, Luo TH, Gu YY. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23: 967–973.
240. Lopez-Bermejo A, Chci-Julia B, Fernandez-Balsells M et al. Serum visfatin increases with progressive b-cell deterioration. *Diabetes* 2006; 55: 2871–2875.
241. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Sopasakis VR et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1181–1184.
242. Kamińska A, Kopczyńska E, Bieliński M, Borkowska A, Junik R. Visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):108-13.
243. Dogru T, Sonmez A, Tasci I et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 2007; 76: 24–29.
244. Ersoy C, Sadikoglu G, Orhan H, et al. Body fat distribution has no effect on serum visfatin levels in healthy female subjects. *Cytokine* 2010; 49:275–278.
245. Anna Kamińska, Ewa Kopczyńska, Agata Bronisz, Małgorzata Żmudzińska, Maciej Bieliński, Alina Borkowska, Tomasz Tyrakowski, Roman Junik. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Endokrynol Pol* 2010;61(2):169-173.
246. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation.* 2019; 129: 3990-4000.
247. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J.* 2014 Jul;61(7):B4890. PMID: 25123125.
248. Steinberg GR. Inflammation in obesity is a common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. *Cell Cycle.* 2007; 6: 888-894.
249. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology.* 2013; 4: 37.

250. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46: 2082-2095.
251. Boyko, E. J., Fujimoto, W. Y., Leonetti, D. L., i Newell-Morris, L. (2000). Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes care*, 23(4), 465–71.
252. Steinvil A, Shapira I, Ben-Bassat OK, Cohen M, Vered Y, Berliner S, Rogowski O. The association of higher levels of within-normal-limits liver enzymes and the prevalence of the metabolic syndrome. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9.
253. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase Levels and 20-Year Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Gastroenterology*. 2008;**135**(6):1935–44.
254. Ming-Feng Xia<sup>1</sup>, Hong-Mei Yan, Huan-Dong Lin, Hua Bian, Bai-Shen Pan, Xiu-Zhong Yao, Ruo-Kun Li, Meng-Su Zeng, Xin Gao. Elevation of liver enzymes within the normal limits and metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Jun;**38**(6):373-9.
255. Kabadi UM. Major pathophysiology in prediabetes and type 2 diabetes: decreased insulin in lean and insulin resistance in obese. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1: 742-750.
256. Hung CC, Zhen YY, Niu SW, Lin KD, Lin HY, Lee JJ, Chang JM, Kuo IC. Predictive Value of HbA1c and Metabolic Syndrome for Renal Outcome in Non-Diabetic CKD Stage 1-4 Patients. *Biomedicines*. 2022 Aug 2;**10**(8):1858. doi: 10.3390/biomedicines10081858. PMID: 36009406; PMCID: PMC9404918.
257. Warren B., Pankow J.S., Matsushita K., Punjabi N.M., Daya N.R., Grams M., Woodward M., Selvin E. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: A prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;**5**:34–42. ).
258. Chen ME, Aguirre RS, Hannon TS. Methods for measuring risk for type 2 diabetes in youth: the oral glucose tolerance test (OGTT). *Current diabetes reports*. 2018; 18: 1-9.
259. Buchmann, Nikolaus, Norman, Kristina, Demuth, Ilja and Steinhagen-Thiessen, Elisabeth. "Surrogate markers of insulin resistance in subjects with metabolic syndrome – data of the Berlin Aging Study II" *LaboratoriumsMedizin*, vol. 40, no. s1, 2016,
260. Lee S, Choi S, Kim HJ, Chung YS, Lee KW, Lee HC, Huh KB, Kim DJ. Cutoff Values of Surrogate Measures of Insulin Resistance for Metabolic Syndrome in Korean Non-diabetic Adults. *J Korean Med Sci*. 2006 Aug;**21**(4):695-700.
261. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346(11): 802 – 810.
262. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity* (Silver Spring). 2022 Aug;**30**(8):1549-1563.
263. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocr Metab* 2015;**19**:160-4.)
264. Paredes, S., Fonseca, L., Ribeiro, L. *et al.* Novel and traditional lipid profiles in Metabolic Syndrome reveal a high atherogenicity. *Sci Rep* **9**, 11792 (2019).

265. Ghodsi S, Meysamie A, Abbasi M, Ghalehtaki R, Esteghamati A, Malekzadeh MM, Asgari F, Gouya MM. Non-high-density lipoprotein fractions are strongly associated with the presence of metabolic syndrome independent of obesity and diabetes: a population-based study among Iranian adults. *J Diabetes Metab Disord*. 2017 Jun 7;16:25.
266. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. *Int J Cardiol*. 2013;168:2678–2683.
267. Gasevic D, Jiri F, John Mancini GB, Lear SA. Clinical usefulness of lipid ratios to identify men and women with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:159.
268. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, et al. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults. *Lipids Health Dis*. 2011;10:79.
269. Tingting D, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:146.
270. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Al-Rubeaan K. The atherogenic and metabolic impact of non-HDL cholesterol versus other lipid sub-components among non-diabetic and diabetic Saudis. *Lipids Health Dis*. 2007;6:9.
271. Ferrer R, Mansilla A, Tondo M, Blanco-Vaca F. Remnant cholesterol: new outcomes highlight its potential as a clinically useful cardiovascular risk factor. *J Lab Precis Med* 2023;8:11.
272. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42:4791-806.
273. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2712-24.
274. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Molecular metabolism*. 2017; 6: 267-275.
275. Long J, Su Y, Deng H. Lipoapoptosis pathways in pancreatic  $\beta$ -cells and the anti-apoptosis mechanisms of adiponectin. *Hormone and Metabolic Research*. 2014; 46: 722-727.
276. Shand B, Scott R, Lewis J, et al. Comparison of indices of insulin resistance with metabolic syndrome classifications to predict the development of impaired fasting glucose in overweight and obese subjects: a 3-year prospective study. *International journal of obesity*. 2009; 33: 1274-1279.
277. Thamer C, Haap M, Heller E, et al. Beta cell function, insulin resistance and plasma adiponectin concentrations are predictors for the change of postprandial glucose in non-diabetic subjects at risk for type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research*. 2006; 38: 178-182.

278. Kuryłowicz A, Koźniewski K. Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. *Molecules*. 2020; 25: 2224.
279. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ, Randeve HS. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol*. 2010 Mar;44(3):171-8. doi: 10.1677/JME-09-0071. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19906834.
280. Kim, S.-H.; Chung, J.-H.; Song, S.-W.; Jung, W.S.; Lee, Y.-A.; Kim, H.-N. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: A case control study. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2016, 8, 10.
281. Esfahani, M.; Movahedian, A.; Baranchi, M.; Goodarzi, M.T. Adiponectin: An adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2015, 18, 430–442.
282. Turer, A.; Scherer, P. Adiponectin: Mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012, 55, 2319–2326.
283. Davis, K.E.; Scherer, P.E. Adiponectin: No longer the lone soul in the fight against insulin resistance? *Biochem. J*. 2008, 416, e7–e9.
284. Zhang, Y.; Aldridge, J.; Vasileiadis, G.K.; Edebo, H.; Ekwall, A.-K.H.; Lundell, A.-C.; Rudin, A.; Maglio, C. Recombinant Adiponectin Induces the Production of Pro-Inflammatory Chemokines and Cytokines in Circulating Mononuclear Cells and Fibroblast-Like Synoviocytes From Non-Inflamed Subjects. *Front. Immunol*. 2021, 11, 569883.
285. Cayrol, C.; Girard, J.-P. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin. Immunol*. 2014, 31, 31–37.
286. Dalmas, E.; Lehmann, F.M.; Dror, E.; Wueest, S.; Thienel, C.; Borsigova, M.; Stawiski, M.; Traunecker, E.; Lucchini, F.C.; Dapito, D.H. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity* 2017, 47, 928–942.e7.
287. Hasan, A.; Al-Ghimlas, F.; Warsame, S.; Al-Hubail, A.; Ahmad, R.; Bennakhi, A.; Al-Arouj, M.; Behbehani, K.; Dehbi, M.; Dermime, S. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol*. 2014, 15, 19.
288. Miller, A. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J. Inflamm*. 2011, 201, 8.
289. Cayrol, C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family Involved in allergic and non allergic inflammation: Focus on the mechanisms of regulation of its activity. *Cells* 2021, 11, 107.
290. Shi, S.; Ye, L.; Jin, K.; Xiao, Z.; Yu, X.; Wu, W. Innate Lymphoid Cells: Emerging Players in Pancreatic Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 3748.
291. Tabak, O.; Simsek, G.; Erdenen, F.; Sozer, V.; Hasoglu, T.; Gelisgen, R.; Altunoglu, E.; Muderrisoglu, C.; Senyigit, A.; Uzun, H. The relationship between circulating irisin, retinol binding protein-4, adiponectin and inflammatory mediators in patients with metabolic syndrome. *Arch. Endocrinol. Metab*. 2017, 61, 515–523.
292. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.



293. Wu PC. Longitudinal Measurement Invariance of Beck Depression Inventory-II in Early Adolescents. *Assessment*. 2017 Apr;24(3):337-345.
294. Kohn JN, Cabrera Y, Dimitrov S, Guay-Ross N, Pruitt C, Shaikh FD, Hong S. Sex-specific roles of cellular inflammation and cardiometabolism in obesity-associated depressive symptomatology. *Int J Obes (Lond)*. 2019 Oct;43(10):2045-2056.
295. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1251-7.
296. Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Yano E. Association of metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men. *Diabetes Metab*. 2009 Feb;35(1):32-6.
297. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A, Haro JM, Tyrovolas S. Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence. *J Affect Disord*. 2018 Sep;237:56-64.

## 9. ПРИЛОЗИ

### 9.1 БЕКОВА СКАЛА ДЕПРЕСИВНОСТИ (BDI)

У овом упитнику дате су групе различитих стања. Пажљиво прочитајте сваку, а затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље описује како сте се осећали током последње две недеље, укључујући и данас. Заокружите број испред стања које сте изабрали. Уколико вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али обавезно детаљно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

- 1) 0 Нисам тужан.  
1 Прилично сам тужан  
2 Увек сам тужан и не могу да се орасположим  
3 Толико сам тужан или несрећан да то не могу да поднесем
- 2) 0 Нисам нешто посебно обесхрабрен у погледу на будућност  
1 Обехрабрен сам у односу на будућност  
2 Осећам да немам чему да се надам  
3 Осећам да ми је будућност безнадежна и и да ништа неће бити боље
- 3) 0 Не осећам се неуспешно.  
1 Осећам се неуспешније од других људи  
2 Сагледам свој живот и видим само много неуспеха  
3 Осећам да сам потпуно неуспешан човек.
- 4) 0 Могу да уживам у животу као и раније

- 1 Не уживам у животу као и раније.  
2 Не могу више ни у чему да уживам  
3 Осећам незадовољство и досаду у свему што радим
- 5)  
0 Не осећам неку посебну кривицу  
1 Понекад ме мучи осећај кривице  
2 Често ме мучи осећај кривице  
3 Осећам кривицу стално
- 6)  
0 Не осећам се кажњено  
1 Имам осећај да ћу бити кажњен  
2 Имам осећај да је казна јако близу  
3 Имам осећај да сам већ кажњен
- 7)  
0 Не осећам да сам разочаран самим собом  
1 Ја сам разочаран у себе  
2 Гадим се сам себи  
3 Мрзим самог себе
- 8)  
0 Не осећам да сам гори од било кога другог  
1 Ја сам критичан према себи због неких својих грешака  
2 Стално кривим себе због грешака које сам сам направио  
3 Било шта лоше да се деси ја кривим себе
- 9)  
0 Не пада ми напамет мисли о самоубиству  
1 Падају ми на памет мисли о самоубиству, али то не бих учинио  
2 Хтео бих да се убијем  
3 Убио бих се да имам прилике
- 10)  
0 Не плачем ништа чешће него обично  
1 Сада плачем више него раније  
2 Стално плачем  
3 Некада сам могао да заплачем, али сада више не могу иако осећам потребу
- 11)  
0 Нисам ништа раздражљивији него обично  
1 Мало сам раздражљив него обично  
2 Већи део времена сам раздражљив  
3 Стално сам раздражљив
- 12)  
0 Нисам изгубио интересовање за друге људе

- 1 Мање сам заинтересован за друге људи него обично  
2 Прилично сам изгубио интересовање за друге људе  
3 Потпуно сам изгубио интересовање за друге људе
- 13)  
0 Доносим одлуке исто као раније  
1 Одустајем од доношење одлука чешће него обично  
2 Сада имам много веће проблеме да донесем одлуку него раније  
3 Више уопште не могу да донесем никакву одлуку.
- 14)  
0 Не мислим да изгледам лошије него обично  
1 Мислим да у последње време изгледам непривлачније  
2 Мислим да сваким даном постајем све непривлачнији  
3 Уверен сам да сам ружан и непријатан
- 15)  
0 Могу да радим једнако добро као и обично  
1 Тешко ми је када нешто почињем да радим  
2 Морам себе јако да терам да бих било шта урадио  
3 Више уопште не могу ништа да радим
- 16)  
0 Спавам једнако добро као и обично  
1 Не спавам више тако добро као што сам навикао  
2 Будим се пар сати раније и тешко ми је да наставим да спавам  
3 Будим се пар сати раније и више уопште не могу да спавам
- 17)  
0 Не умарам се ништа више него обично  
1 Умарам се лакше него обично  
2 Уморим се од готово било чега што радим  
3 Толико се осећам уморно да више ништа не могу да радим
- 18)  
0 Мој апетит се ништа није променио  
1 Мој апетит је нешто слабији него обично  
2 Мој апетит је много слабији него обично  
3 Уопште више немам апетит
- 19)  
0 Нисам уопште изгубио или добио на тежини мимо своје воље  
1 Изгубио сам/добио сам више од 2,5 кг, иако то нисам желео  
2 Изгубио сам /добио сам више од 4,5 кг, иако то нисам желео  
3 Изгубио сам /добио сам више од 7,5 кг, иако то нисам желео
- 20)

- 0 Не бринем о здрављу ништа више него обично
- 1 Брину ме физичка тегобе, болови, напет стомак, затвор
- 2 Бринем око физичких тегоба и тешко ми је да мислим на друге ствари
- 3 Толико бринем око физичка тегоба да ни о чему другом не размишљам

21)

- 0 Нисам приметио никакву промену у свом интересовању за секс
- 1 Мање сам заинтересован за секс него раније
- 2 Много мање сам заинтересован за секс него обично
- 3 Потпуно сам изгубио интересовање за секс

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

„Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома“ представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу 2024. године,



потпис аутора

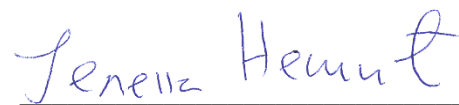
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од  
метаболичког синдрома

истоветне.

У Крагујевцу 2024. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја,                    Јелена Нешић

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Концентрација адипоцитокина и дистрибуција масног ткива код пацијената оболелих од метаболичког синдрома

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

1) Ауторство

2) Ауторство - делити под истим условима

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ⑥ Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу 2024. године,



потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>