

Insulinooporność i jej laboratoryjne korelaty u mężczyzn z zespołem metabolicznym

Insulin resistance and its laboratory correlates in males with metabolic syndrome

Wiesław Piechota,¹ Paweł Krześciński,² Katarzyna Piotrowicz,² Adam Stańczyk,²
Alicja Rączka,¹ Magdalena Wójtowicz,¹ Agnieszka Woźniak-Kosek, Sławomir Literacki,¹
Małgorzata Dzierżanowska¹

¹Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka Woźniak-Kosek

²Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: ppłk dr hab. n. med. Paweł Krześciński

Streszczenie. Zespół metaboliczny (ZM) występuje z dużą częstością w populacji ogólnej. Większość definicji ZM nie uwzględnia oporności na insulinę (IR), dlatego też występowanie IR w ZM nie zostało wyczerpująco zbadane. Celem naszego badania było określenie częstości występowania IR u mężczyzn z ZM oraz związku IR ze stężeniami adipokin i kardiometabolicznych czynników ryzyka. U 86 mężczyzn z MS oznaczono stężenie insuliny oraz glukozy na czczo (FG) i obliczono IR metodą oceny homeostazy HOMA-IR. Oznaczono również stężenia trzech adipokin (adiponektyna, leptyna, adipocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe [A-FABP]) i kilka kardiometabolicznych czynników ryzyka (stężenie cholesterolu całkowitego [TC], cholesterolu frakcji LDL [LDL-C], cholesterolu frakcji HDL [HDL-C], triglicerydów [TG], apolipoproteiny B [apoB], apolipoproteiny A-I [apoA-I]) oraz odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c). IR (HOMA-IR $\geq 3,4$) stwierdzono u niemal połowy naszych pacjentów. Stężenie insuliny na czczo było silnie skorelowane z HOMA-IR (Spearman $R = 0,973$, $p < 0,001$) i równocześnie było najsilniejszym predyktorem IR: punkt odcięcia 13,4 mIU/l przewidywał HOMA-IR $\geq 3,4$ z 96% czułością i 94% swoistością, AUC 0,993, $p < 0,0001$). Stężenie leptyny było wyraźnie skorelowane z HOMA-IR ($R = 0,482$, $p < 0,001$) i niezależnie przewidywało IR dla punktu odcięcia 9,02 ng/ml z 79% czułością i 59% swoistością, AUC = 0,728, $p = 0,0001$. Stężenia insuliny na czczo i w pewnym stopniu leptyny są cennym uzupełnieniem zespołu metabolicznego do przewidywania IR u mężczyzn z tym zespołem.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, insulinooporność, leptyna, kardiometaboliczne czynniki ryzyka

Abstract. Metabolic syndrome (MS) occurs with high frequency in general population. Most of the definitions of MS do not include insulin resistance (IR), therefore, IR occurrence in MS is not extensively examined. The aim of our study was to determine the frequency of IR in males with MS, association of IR with adipokines and cardiometabolic risk factors. In 86 males with MS, we determined serum fasting insulin and glucose (FG) and calculated IR using homeostatic model assessment (HOMA-IR). Three adipokines (adiponectin, leptin, adipocyte fatty acid binding protein [A-FABP]) and several cardiometabolic risk factors (total cholesterol TC, LDL-cholesterol [LDL-C], HDL-cholesterol [HDL-C], triglycerides [TG], apolipoprotein B [apoB], apolipoprotein A-I [apoA-I]), glycated hemoglobin (HbA1c) were also determined. IR (HOMA-IR ≥ 3.4) was found in nearly half of the patients. Fasting insulin was strongly correlated with HOMA-IR (Spearman $R = 0.973$, $p < 0.001$) and was also the strongest IR predictor: insulin cut-off 13.4 mIU/L predicted HOMA-IR ≥ 3.4 with 96% sensitivity and 94% specificity, AUC 0.993, $p < 0.0001$. Leptin was significantly correlated with HOMA-IR ($R = 0.482$, $p < 0.001$) and independently predicted IR at cut-off 9.02 ng/ml with 79% sensitivity and 59% specificity, AUC = 0.728, $p = 0.0001$. Fasting insulin and to some extent leptin are worthwhile addition to MS predicting IR in males with this syndrome.

Key words: cardiometabolic risk factors, insulin resistance, leptin, metabolic syndrome

Nadesłano: 29.04.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 228–236

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Wiesław Piechota

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej CSDK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 665 707 103

e-mail: wpiechota@wim.mil.pl

Wstęp

Nadwaga i otyłość są nadzwyczaj częstymi zjawiskami zarówno w populacjach krajów rozwiniętych, jak i w skali globalnej, sięgając niekiedy nawet 30% populacji ogólnej [1,2]. Tymczasem mianem zespołu metabolicznego (ZM) określa się otyłość z towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej, węglowodanowej i kontroli ciśnienia tętniczego [3,4]. Zaburzenia te prowadzą przede wszystkim do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, niewydolności nerek, cukrzycy, neuropatii i innych patologii [5-7]. Zespół metaboliczny, jako zespół kliniczny, jest definiowany różnorako. Jedną z definicji – Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (International Federation of Diabetes – IDF) – jest prosta w stosowaniu i wykorzystywana najczęściej [8]. Obejmuje nadciśnienie tętnicze, otyłość centralną, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Definicja Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organisation – WHO) [9] uwzględnia ponadto insulinooporność i to jako najistotniejsze kryterium rozpoznania. Europejska Grupa Badań Insulinooporności (European Group for the study of Insulin Resistance – EGIR) potwierdziła wagę insulinooporności w ZM, określając ją jako występowanie stężenia insuliny w osoczu >75. percentyla w zbiorowości osób bez cukrzycy [10]. Badanie RISC zakwestionowało jednak utożsamianie zwiększonych stężeń insuliny z opornością na insulinę [11].

Insulinooporność jest stanem upośledzenia odpowiedzi biologicznej tkanek na insulinę w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek uwarunkowanym współdziałaniem wielu różnych genów (poligenowość) z czynnikami środowiska (głównie dietą i aktywnością fizyczną) [12]. Dokładne ustalenie częstości występowania oporności na insulinę w ZM jest utrudnione z powodu niejednoznaczności kryteriów rozpoznania oraz różnic populacyjnych (środowiskowych i genetycznych).

Badania oporności na insulinę obejmują wiele metod. Są na ogół pracochłonne i uciążliwe dla pacjenta. Najbardziej miarodajne wyniki uzyskuje się metodą kłamry metabolicznej (w teście tym podaje się insulinę w postaci ciągłego wlewu, uzupełniając równocześnie glukozę, tak by zapewnić stałą euglikemię) [13]. Innym sposobem szacowania insulinooporności na podstawie stężeń insuliny i glukozy na czczo jest metoda oceny homeostazy HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) opracowana przez Matthewsą i wsp. [14], w której wykorzystuje się następujący wzór: $HOMA-IR = (\text{insulina } [\mu\text{U/ml}] \times \text{glukoza } [\text{mg/dl}]) / 405$. U zdrowych osób z prawidłową tolerancją glukozy wskaźnik ten nie przekracza wartości 3,2 [15]. W dużym badaniu epidemiologicznym dotyczącym insulinooporności i ZM w Polsce określono wartość HOMA-IR dla górnej granicy trzeciego kwartyla [16] wynoszącą 3,4.

Wydaje się, że insulinooporność jest jednym z głównych mechanizmów zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej w ZM i może wyprzedzać ich kliniczną manifestację o wiele lat [17]. Oporność na insulinę i hiperinsulinemia uważane są za niezależne czynniki ryzyka cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowych ze względu na związane z nią zmiany w tkance tłuszczowej, wątrobie i mięśniach prążkowanych, wyrażające się zmianami we krwi stężeń adipokin, lipoprotein, enzymów wątrobowych, markerów zapalnych i czynników układu hemostazy [5].

Powiązanie insulinooporności z klasycznymi czynnikami ryzyka kardiometabolicznego nie jest dokładnie zbadane, dlatego wnioskowanie o insulinooporności na podstawie kryteriów IDF jest ograniczone. Może to skutkować niedoszacowaniem ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z ZM.

Cel pracy

Celem podjętej pracy było określenie częstości występowania i nasilenia insulinooporności u mężczyzn zespołem metabolicznym oraz korelacji jej miar z wybranymi parametrami laboratoryjnymi mającymi charakter czynników ryzyka kardiometabolicznego lub czynników modyfikujących to ryzyko. W badaniu zaplanowano oznaczenia następujących analitów: stężeń białek adypocytów (adiponektyny, leptyny i adypocytowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe [A-FABP]), glukozy, odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężeń cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL (LDL-C) i HDL (HDL-C), triglicerydów (TG), apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny A-I (apoA-I), aminotransferaz i białka C-reaktywnego o dużej czułości (hs-CRP). Cel podjętej pracy można też rozpatrywać jako próbę uzyskania pośredniej odpowiedzi na pytanie, czy występują przesłanki patobiochemiczne do włączenia oznaczeń stężenia insuliny do różnicowania ryzyka cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn z zespołem metabolicznym, czy też wystarczą dotychczasowe rutynowe pomiary. Dodatkowym, pobocznym celem była próba ustalenia, czy należy włączyć do takiej oceny jakiś inny marker biochemiczny, który byłby wysoce skorelowany z miarami insulinooporności (marker surogatowy tych miar). Najbardziej z tymi miarami związane mogą być stężenia niektórych adipokin, których związek z insulinoopornością w ZM jest niezbyt często opisywany, z wyjątkiem adiponektyny, i niejednoznaczny.

Materiały i metody

Do analizy zostało włączonych 86 mężczyzn ze zdiagnozowanym w Wojskowym Instytucie Medycznym ZM według kryteriów IDF [8]. Charakterystykę pacjentów

przedstawiono w tabeli 1. Pośród badanych nie było chorych na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek, z zaburzeniami czynności tarczycy ani chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Niemal wszyscy badani ($n = 80$, 93%) chorowali na nadciśnienie tętnicze, a 55 (68,8%) z nich przyjmowało leki hipotensyjne.

Badanie przedmiotowe i podmiotowe przeprowadzono ze szczególnym uwzględnieniem czynników konstytucyjnych: wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), obwodu talii, wartości tętna spoczynkowego (*heart rate* – HR) oraz skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (*diastolic blood pressure* – DBP). Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i wyników wcześniejszych lub aktualnych badań laboratoryjnych obliczono dla każdego pacjenta ryzyko sercowo-naczyniowe wg skali SCORE (10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem).

Badania laboratoryjne wykonano z obwodowej krwi żyłnej pobranej na czczo w godzinach porannych (7.00–9.00). Ocenie poddano stężenie: mocznika, kreatyniny, glukozy na czczo (*fasting glucose* – FG), cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC), frakcji LDL (*low density lipoprotein* – LDL-C) i HDL (*high density lipoprotein* – HDL-C) cholesterolu, triglicerydów (*triglycerides* – TG), apolipoprotein B i A-I, hemoglobiny glikowanej (HbA1c), insuliny, białek adypocytów: adiponektyny, leptyny, adypocytowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe. Stan przedcukrzycowy na podstawie odsetka HbA1c rozpoznawano według kryterium ADA $\geq 5,7\%$ [18].

Rutynowe oznaczenia biochemiczne wykonane zostały standardowymi metodami z wykorzystaniem odczynników i analizatora Integra 800 firmy Roche. Stężenie cholesterolu frakcji LDL-C obliczano ze wzoru Friedewalda [19]. HbA1c, stężenie apoA-I i apoB oznaczane były metodą immunoturbidymetryczną za pomocą zestawów odczynnikowych firmy Roche Diagnostics i analizatora Cobas 501, a stężenie insuliny metodą immunoelektrochemiluminescencyjną (ECLIA) za pomocą analizatora Cobas 6000. Stężenie białka C-reaktywnego (hs-CRP) oznaczano wysoce czułą metodą immunonefelometryczną za pomocą odczynników firmy Siemens (CardioPhase® hsCRP) i analizatora BN2 tej firmy. Górna granica wartości referencyjnych stężenia insuliny wynosi 24,9 mU/l. Oporność na insulinę określano za pomocą wzoru: $HOMA-IR = (\text{insulina } [\mu\text{U/ml}] \times \text{glukoza } [\text{mg/dl}]) / 405$.

Stężenia białek adypocytowych oznaczano metodami ELISA. Stężenie adiponektyny w surowicy krwi oznaczano za pomocą gotowych do użycia zestawów odczynnikowych Human Adiponectin Platinum ELISA firmy eBioscience. Zakres stężeń adiponektyny u zdrowych krwiodawców wynosił 1309–13 928 ng/ml (dane producenta). Stężenie adypocytowych białek wiążących kwasy tłuszczowe (A-FABP) oznaczano w surowicy za pomocą zestawów Human Adipocyte FABP ELISA firmy

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna i częstość występowania cech ZM według IDF w badanej grupie

Table 1. Clinical characteristics and incidence of MS components according to IDF in the studied group

parametr	średnia \pm SD
wiek (lata)	43,5 \pm 9,6
obwód talii (cm)	111,7 \pm 8,9
BMI (kg/m ²)	32,4 \pm 3,7
SBP (mm Hg)	142,3 \pm 16,4
DBP (mm Hg)	90,5 \pm 10,1
TG (mg/dl)	240,5 \pm 124,7
HDL-C (mg/dl)	41,2 \pm 8,7
FG (mg/dl)	100,0 \pm 10,0
cecha ZM	% (n)
obwód talii	100 (86)
nadciśnienie tętnicze	93 (80)
zwiększone stężenie triglicerydów	77,9 (67)
zmniejszone stężenie cholesterolu HDL	51 (44)
nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo	47,7 (41)
leczeni hipotensyjnie	63,9 (55)
leczenie hipolipemizujące	27,9% (24)
wystąpienie 3 cech zespołu	39,5% (34)
wystąpienie 4 cech zespołu	34,9% (30)
wystąpienie 5 cech zespołu	25,6% (22)

BMI – wskaźnik masy ciała, DBP – ciśnienie rozkurczowe, FG – stężenie glukozy na czczo, HDL-C – cholesterol frakcji HDL, SBP – ciśnienie skurczowe, TG – triglicerydy, ZM – zespół metaboliczny

BioVendor. Wartości prawidłowe AFABP wynoszą według producenta $9,58 \pm 16,32$ ng/ml (średnia \pm 2 SD). Stężenie leptyny oznaczano w surowicy za pomocą zestawów odczynnikowych Leptin (Sandwich) ELISA firmy DRG. Zakres wartości prawidłowych wynosi dla mężczyzn $3,84 \pm 1,79$ ng/ml.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną danych przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 12.0 (StatSoft Inc.). Rozkład danych oceniono wzrokowo na histogramach oraz testem Shapiro-Wilka. Wyniki dla zmiennych jakościowych wyrażono jako licznosci i odsetki procentowe, a dla zmiennych ciągłych jako średnią \pm SD (odchylenie standardowe). W przypadku oznaczeń składników lipoprotein pominięto wyniki od osób leczonych hipolipemizująco. Ze względu na niesymetryczność rozkładów wartości stężeń kilku analitów (insuliny, leptyny, adiponektyny, aminotransferaz) do określania korelacji stężeń badanych składników zastosowano

Tabela 2. HOMA-IR i parametry laboratoryjne nie objęte definicją ZM wg IDF w badanej grupie
Table 2. HOMA-IR and laboratory parameters not included in the IDF definition in the studied group

	średnia \pm SD (mediana)
HOMA-IR ⁸⁰	4,10 \pm 2,49 (3,27)
insulina na czczo ⁸⁰ (mIU/l)	16,31 \pm 9,49 (13,60)
adiponektyna ⁸⁴ (ng/ml)	7565 \pm 5274 (6041)
leptyna ⁸⁴ (ng/ml)	12,42 \pm 8,78 (9,77)
A-FABP ⁸⁵ (ng/ml)	27,46 \pm 13,37 (24,9)
HbA1c ⁸⁶ (%)	5,81 \pm 0,36 (5,75)
ALT ⁸⁵ (U/l)	44,3 \pm 20,0 (39,0)
AST ⁸⁶ (U/l)	29,75 \pm 10,72 (28,00)
TC ⁶² (mg/dl)	234,7 \pm 44,8 (232,0)
LDL-C ⁶² (mg/dl)	140,2 \pm 38,4 (139,5)
apoB ⁶² (g/l)	1,15 \pm 0,25 (1,17)
apoA-I ⁶² (g/l)	1,54 \pm 0,26 (1,52)
hs-CRP ⁶² (mg/l)	2,29 \pm 2,19 (1,25)
wynik SCORE ⁸⁶ (%)	2,77 \pm 3,30 (1,00)

A-FABP – adypocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, ALT – aminotransferaza alaninowa, apoA-I – apolipoproteina A-I, apoB – apolipoproteina B, AST – aminotransferaza asparaginianowa, HbA1c – hemoglobina glikowana, HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności, LDL-C – stężenie cholesterolu lipoprotein o małej gęstości, hs-CRP – wysoko czułe białko C-reaktywne, SCORE – wskaźnik ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat, TC – stężenie cholesterolu całkowitego, liczby w indeksie górnym – liczba przypadków

(dla wszystkich) nieparametryczną metodę Spearmana, a w metodzie regresji wielorakiej transformację logarymiczną. W ocenie korelacji stężeń lipidów z innymi parametrami laboratoryjnymi uwzględniano tylko pomiary niezależne od terapii hipolipemizującej (n = 62).

Wyniki

Sześćdziesięciu siedmiu badanych (78%) charakteryzowało się zwiększonymi stężeniami TG, a 44 (51%) zmniejszonymi stężeniami HDL-C. Nieprawidłowe stężenie FG wystąpiło u blisko połowy pacjentów. Wyniki badań laboratoryjnych nieobjętych definicją ZM zebrano w tabeli 2.

Wyniki zamieszczone w tabeli 2. (mediany) wskazują, iż niemal u połowy pacjentów wystąpiła oporność na insulinę (HOMA-IR \geq 3,4), u nieco ponad połowy wystąpił stan przedcukrzycowy (HbA1c \geq 5,7%), u niemal co drugiego pacjenta odnotowano zwiększoną aktywność ALT, a u 2/3 hipercholesterolemię (LDL-C >100 mg/dl). Stężenie apoB było zwiększone (\geq 1,33 g/l) u 15 (24,2%)

Tabela 3. Korelacje HOMA-IR i insuliny z glikemią, stężeniami adipokin i innymi markerami laboratoryjnymi związanymi z ryzykiem kardiometabolicznym oraz skalą SCORE
Table 3. Correlations of HOMA-IR and insulin with glycemia, concentrations of adipokins and other laboratory markers of cardiometabolic risk, and SCORE risk assessment

parametr	HOMA-IR R _s	insulina R _s	glukoza R _s	HbA1c R _s
wiek (lata)	0,006	0,095	0,320**	0,215*
obwód talii (cm)	0,353**	0,358**	0,130	0,192
BMI (kg/m ²)	0,398***	0,404***	0,108	0,141
HOMA-IR	–	0,973***	0,417***	0,222*
FG (mg/dl)	0,417**	0,244*	–	0,339**
insulina na czczo (mIU/l)	0,973***	–	0,244*	0,178
adiponektyna (ng/ml)	0,127	0,139	0,031	0,218*
leptyna (ng/ml)	0,482***	0,501***	0,049	0,246*
A-FABP (ng/ml)	0,209	0,234*	0,012	0,046
HbA1c (%)	0,222*	0,177	0,339**	1,000
ALT (U/l)	0,293**	0,344**	0,039	0,160
AST (U/l)	0,272*	0,279*	0,129	0,173
hs-CRP (mg/l)	0,119	0,050	0,208	0,097
TG (mg/dl)	0,103	0,163	0,156	0,066
HDL-C (mg/dl)	0,142	0,229	0,288*	0,017
TC (mg/dl)	0,178	0,127	0,317*	0,073
LDL-C (mg/dl)	0,139	0,084	0,316*	0,065
apoB (g/l)	0,237	0,204	0,211	0,032
apoA-I (g/l)	0,123	0,192	0,167	0,079
liczba cech zespołu	0,307*	0,231*	0,436***	0,216*
skala SCORE	0,082	0,125	0,164	0,175

A-FABP – adypocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, ALT – aminotransferaza alaninowa, apoA-I – apolipoproteina A-I, apoB – apolipoproteina B, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – wskaźnik masy ciała, FG – stężenie glukozy na czczo, HDL – cholesterol frakcji HDL, HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności, hs-CRP – wysoko czułe białko C-reaktywne, LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości, TG – triglicerydy, R_s – współczynnik korelacji wg Spearmana, *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001 (kursywą zaznaczono współczynniki korelacji z parametrami zawartymi we wzorze modelu HOMA-IR), SCORE – wskaźnik ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat, TC – cholesterol całkowity

badanych. Stężenie apoA-I u pacjentów nieleczonych lekami hipolipemizującymi mieściło się w granicach referencyjnych dla zdrowych mężczyzn (>1,04 g/l). Zwiększone stężenia A-FABP (>25,9 ng/ml) stwierdzono u 37 pacjentów (43,5%). Hiperleptynemia (stężenie leptyny

Tabela 4. Czulość i swoistość wykrywania oporności na insulinę (HOMA-IR $\geq 3,4$) z wykorzystaniem parametrów związanych z zespołem metabolicznym
Table 4. Sensitivity and specificity of insulin resistance diagnosis (HOMA-IR $\geq 3,4$) using parameters associated with metabolic syndrome

	punkt odcięcia	czulość (%)	swoistość (%)	AUC	p
obwód (cm)	113	72	65	0,714	0,0002
BMI (kg/m ²)	32,1	76	71	0,742	0,0000
leptyna (ng/ml)	9,02	79	59	0,728	0,0001
A-FABP (ng/ml)	19,7	84	42	0,644	0,0195
FG (mg/dl)	106	44	90	0,697	0,0009
insulina (mIU/l)	13,4	96	94	0,993	0,0000
ALT (U/l)	47	58	76	0,712	0,0002
czynniki (liczba)	4	77	52	0,637	0,0288

A-FABP – adypocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, ALT – aminotransferaza alaninowa, AUC – pole pod krzywą, ROC – receiver operating characteristics, BMI – wskaźnik masy ciała, FG – stężenie glukozy na czczo

>5,63 ng/ml) wystąpiła u ponad 3/4 pacjentów. Stężenie hs-CRP w surowicy krwi odpowiadające zwiększonemu ryzyku sercowo-naczyniowemu ($\geq 3,0$ mg/l) wystąpiło u 18 (29%) pacjentów nieleczonych hipolipemizująco. Duże ryzyko sercowo-naczyniowe (wynik SCORE $\geq 5\%$) odnotowano u 18,6% całej grupy.

Stwierdzono bardzo silną korelację między HOMA-IR i stężeniem insuliny, a umiarkowaną między HOMA-IR i FG, co było wynikiem oczekiwanym, gdyż parametry te są zawarte we wzorze matematycznym. Zwraca jednak uwagę zdecydowanie większa zgodność insulinooporności ze stężeniem insuliny niż z FG (tab. 3.–4.).

Wśród uzyskanych wyników wyróżnia się siła korelacji stężeń leptyny z HOMA-IR, samym stężeniem insuliny oraz BMI i obwodem talii (tab. 3.). Miary otyłości były silniej skorelowane z leptyną niż z HOMA-IR i stężeniem insuliny. Nieco słabsza, ale również istotna korelacja wystąpiła między stężeniem leptyny i HbA1c (tab. 6.). Analiza wartości predykcyjnej wybranych parametrów potwierdziła wiodące znaczenie dla insulinooporności stężenia insuliny. Glikemia zaś, choć powiązana z HOMA-IR, matematycznie okazała się mieć jedynie dużą swoistość przy relatywnie małej czulości (tab. 4.).

W modelu regresji wielorakiej, uwzględniającej parametry skorelowane z HOMA-IR (poza insuliną), stężenie leptyny było najsilniej skorelowane z tą

Tabela 5. Parametry wpływające na HOMA-IR (poza stężeniem insuliny) – modele regresji wielorakiej
Table 5. Parameters affecting HOMA-IR (except of insulin concentration) – multiple regression models

parametr	B	błąd standardowy b	β	p
model 1.				
wyraz wolny			4,0800	0,0008
obwód	0,0159	0,1059	0,0004	0,8805
Log[Glu]	0,3662	0,1053	2,0776	0,0008
Log[Lept]	0,4763	0,1011	0,3719	0,0000
Log[ALT]	0,2677	0,0940	0,3196	0,0058
Log[HbA1c]	0,8255	0,1001	0,7024	0,4126
liczba czynników	0,1003	0,0940	0,0251	0,3367
	R	R²	R² poprawiony	
korelacja	0,6879	0,4732	0,4267	0,0000
model 2.				
wyraz wolny			4,919	0,0000
obwód	0,2402	0,1026	0,0062	0,0220
Log[Glu]	0,3982	0,0975	2,1715	0,0001
Log[ALT]	0,2213	0,1019	0,2656	0,0333
	R	R²	R² poprawiony	
korelacja	0,5693	0,3242	0,2960	0,0000

β – standaryzowany współczynnik regresji, B – współczynnik regresji, Log[ALT] – logarytm aktywności aminotransferazy alaninowej, Log[Glu] logarytm stężenia glukozy, Log[Lept] – logarytm stężenia leptyny, R – współczynnik korelacji, R² – współczynnik determinacji,

miarą insulinooporności, czyniąc obwód talii nieistotnym w tym modelu (tab. 5.). Stężenie leptyny odpowiadało za około 40% zmienności HOMA-IR. Obwód talii stał się istotnym predyktorem HOMA-IR po eliminacji leptyny z modelu 1.

Stężenie adiponektyny, wbrew oczekiwaniom, nie było skorelowane istotnie z opornością na insulinę ani samym stężeniem insuliny. Ujemna korelacja wystąpiła natomiast pomiędzy stężeniem adiponektyny i odsetkiem hemoglobiny glikowanej ($R_s = -0,218$, $p = 0,024$). Odnotowano natomiast silną korelację stężenia adiponektyny z HDL-C i stężenia apolipoproteiny A-I (tab. 6.).

Stężenie A-FABP wykazywało wyraźny związek ze wskaźnikami masy ciała, ale nieco słabiej wyrażony niż korelacje leptyny z tymi wskaźnikami. Na uwagę zasługuje także wyraźna korelacja aktywności aminotransferaz, a zwłaszcza ALT (aktywność zwiększona >41 U/l u 40% badanych), ze stężeniem insuliny i insulinoopornością.

Tabela 6. Korelacje między stężeniami adipokina, miarami otyłości, składnikami frakcji HDL oraz wiekiem (metoda wg Spearmana)
Table 6. Correlations between concentrations of adipokins, measures of obesity, HDL components, and age (Spearman's method)

	wiek	adiponektyna	leptyna	A-FABP	ApoA-I	HDLC
wiek (lata)		0,151	0,162	0,112	0,213	0,272*
obwód (cm)	0,098	0,090	0,395***	0,357***	0,027	0,063
BMI (kg/m ²)	0,023	0,031	0,466***	0,326*	0,022	0,057
adiponektyna (ng/ml)	0,151	–	0,208	0,022	0,523***	0,424***
leptyna (ng/ml)	0,162	0,209	–	0,442***	0,181	0,260*
A-FABP (ng/ml)	0,113	0,022	0,442***	–	0,031	0,163
ApoA-I, (ng/ml)	0,213	0,523***	0,181	0,104	–	0,793***

A-FABP – adypocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, ApoA-I – apolipoproteina A-I, BMI – wskaźnik masy ciała

Aktywność aminotransferaz była skorelowana dodatnio z obwodem talii ($R_s = 0,345$, $p = 0,0014$ dla ALT i $R_s = 0,388$, $p = 0,0003$ dla AST). Istotny statystycznie związek aktywności ALT z HOMA-IR potwierdził się w analizie regresji wielokrotnej (tab. 5.). Składniki lipoprotein pozostawały bez istotnych korelacji ze stężeniem insuliny i opornością na nią.

Omówienie

W badanej grupie z ZM insulinooporność występowała u niemal połowy pacjentów, a hiperinsulinemia u 13% chorych. Mimo że ZM jest w centrum uwagi od ponad dwóch dekad, danych na temat częstości występowania insulinooporności i jej nasilenia w tym zespole jest relatywnie mało, a te, które istnieją, są w dużej mierze niejednoznaczne [5]. Według definicji WHO insulinooporność jest warunkiem koniecznym rozpoznania ZM [9]. W badaniach epidemiologicznych, w których określano insulinooporność metodą klamry metabolicznej, wykazano jednak, że zjawisko to występuje tylko u 33% osób z ZM [20]. Karnchanasorn i wsp. nie stwierdzili insulinooporności u 32% osób rasy kaukaskiej z ZM i doszli do wniosku, że insulinooporność nie jest niezbędną cechą tego zespołu, chociaż jest jego czynnikiem ryzyka [21]. W badaniu populacji ogólnej przeprowadzonym w Polsce ($n = 2673$, bez wykluczenia cukrzycy) insulinooporność stwierdzono u 48% badanych [16]. W badanej przez nas grupie insulinooporność dotyczyła około połowy pacjentów. Prezentowane wyniki pozostają zatem w zgodzie z wynikami dużego badania epidemiologicznego, potwierdzając, że ZM rozpoznany na podstawie kryteriów IDF nie zawsze jest synonimiczny z insulinoopornością [22].

W badanej grupie stężenia insuliny $>13,4$ mU/l przewidywało HOMA-IR $\geq 3,4$ z bardzo dużą czułością i swoistością. Podobne zalety oznaczania insuliny na czczo w celu określenia różnych miar insulinooporności, w tym

HOMA-IR, wykazali Panag KM i wsp. u pacjentów z otyłością [23].

Spośród białek adipocytów zdecydowanie najsilniejszym predyktorem miar insulinooporności było stężenie leptyny. Hiperleptynemia wystąpiła u większości pacjentów. Jest to zgodne z doniesieniami wskazującymi, że jest ona niezależnym predyktorem ZM [24]. Punkt odcięcia stężenia leptyny dla stwierdzenia insulinooporności w naszej pracy wynosił 9,02 ng/ml (czułość 79%, swoistość 59%, AUC 0,728) i był nieco wyższy (6,45 ng/ml, czułość 71,4%, swoistość 60,2%, AUC 0,716) od punktu odcięcia określonego dla identyfikacji dowolnych dwóch czynników ryzyka kardiometabolicznego w badaniu populacyjnym Gijon-Conde i wsp. [25] Związki fizjologiczne leptyny z insuliną są bardzo złożone. Leptyna, hormon białkowy (16-kDa) wydzielany przez adipocyty (stąd związek z BMI i obwodem talii), wywiera swe działanie w podwzgórzu, redukując łaknienie i zwiększając wydatek energetyczny ustroju. W warunkach fizjologicznych hamuje syntezę i wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki. Insulina z kolei pobudza sekrecję leptyny z adipocytów. Leptyna stymuluje również glukoneogenezę, zwiększa czułość hepatocytów na insulinę i wychwyt glukozy przez mięśnie [26]. Bardzo częsta hiperleptynemia u osób otyłych, mimo braku proporcjonalnego zmniejszenia łaknienia, sugeruje występowanie u nich oporności na leptynę [27] związanej z upośledzeniem jej ośrodkowego działania [28]. Sugeruje się, że może być wtórna do hiperinsulinemii i oporności na insulinę [29,30]. Hipoteza o znaczeniu zwiększonych stężeń leptyny jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych nie potwierdziła się jednak w niedawnej metaanalizie obejmującej 13 badań epidemiologicznych [31]. Mocna korelacja leptyny ze stężeniem insuliny, insulinoopornością oraz miarami otyłości czyni z leptyny najlepszego (oprócz insuliny) kandydata do rozszerzonej charakterystyki zespołu metabolicznego, na co wskazują także inni badacze [24].

Drugim oznaczanym przez nas białkiem syntetyzowanym w adipocytach była adiponektyna, która w warunkach fizjologicznych działa zwiększając wrażliwość tkanek na insulinę oraz działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne [32]. Jej zaznaczająca się ujemna korelacja z insuliną i insulinopornością nie osiągnęła istotności statystycznej, czego spodziewaliśmy się na podstawie danych z dotychczasowych badań [33,34]. Niemniej jednak, podobnie jak w naszym badaniu, brak istotnie statystycznej korelacji adiponektyny z insuliną i HOMA-IR stwierdzili w grupie zdrowych osób Yadav A. i wsp. [35] oraz w grupie młodych mężczyzn Nakatani H. i wsp. [36]. Związku stężenia adiponektyny i jej izoform z wrażliwością na insulinę nie wykazali również u ludzi z otyłością Kaser S. i wsp. [37]. Interpretując te wyniki, należy wziąć pod uwagę czynniki zakłócające. Stężenie adiponektyny jest bowiem zmniejszone w przebiegu otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 [38]. Co więcej, niektóre często stosowane w naszej grupie leki hipotensyjne, np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), mogą zwiększać stężenie adiponektyny w surowicy krwi [39]. Pośrednim przejawem możliwych właściwości antyaterogennych adiponektyny jest wykazana w naszym badaniu wyraźna pozytywna i istotna korelacja stężeń adiponektyny ze stężeniem HDL-C i jeszcze mocniejsza z białkowym składnikiem tej frakcji, tj. apolipoproteiną A-I. Jest to zgodne z doniesieniami innych badaczy [40,41]. Wydaje się zatem, iż składniki frakcji HDL mogą być dobrym predyktorem stężenia adiponektyny w zespole metabolicznym, bez konieczności jej oznaczania.

Trzecią adipokiną oznaczaną w naszym badaniu było adipocytowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (A-FABP), którego stężenie w surowicy krwi było dodatnio skorelowane – najsilniej z leptyną oraz z obwodem talii i BMI, a słabiej z insuliną, ale nie z insulinopornością. Mocną korelację A-FABP z obwodem talii i BMP oraz ilością trzewnej tkanki tłuszczowej wykazali niedawno Hung i wsp. [42]. Przydatność stężenia A-FABP do diagnostyki ZM badali Stejskal i Karpisek M. [43], którzy ustalili, że przy punkcie odcięcia 16,4 µg/l czułość wynosi 40%, a swoistość 99%. Wartości te były zbliżone do uzyskanych w naszym materiale. Nasze wyniki wskazują pośrednio, że stężenie A-FABP nie wnosi dodatkowej informacji w stosunku do dostarczanej przez leptynę, ponieważ jest z nią mocno pozytywnie skorelowane.

Dodatnia korelacja aminotransferaz z HOMA-IR i stężeniem insuliny, a także utrzymywanie się związku ALT z HOMA-IR w naszych modelach regresji wielorakiej potwierdzają udział dysfunkcji wątroby w oporności na insulinę w ZM [44-46]. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, uważana za wątrobową manifestację ZM, jest najczęstszą cywilizacyjną chorobą wątroby [47].

Standardowe parametry gospodarki lipidowej (TC, HDL-C, LDL-C, TG) nie były istotnie związane z HOMA-IR

i stężeniem insuliny oraz nie różnicowały istotnie pacjentów z opornością na insulinę od pozostałych. Podobnie Kakita A. i wsp. nie stwierdzili korelacji stężeń TC i HDL-C ze wskaźnikami insulinoporności u mężczyzn z ZM [48]. Powiązana z lipidami i innymi klasycznymi czynnikami ryzyka skala SCORE nie wykazywała korelacji z insulinopornością.

Wnioski

Insulinoporność mierzona według modelu HOMA-IR występuje u niemal połowy mężczyzn z zespołem metabolicznym i jest wysoce skorelowana ze stężeniem insuliny na czczo w surowicy krwi, dlatego do przewidywania insulinoporności u mężczyzn z zespołem metabolicznym wystarczające są oznaczenia insuliny na czczo.

Leptyna jest drugim co do siły, po insulinie, predyktorem HOMA-IR, znacznie lepszym niż obwód talii i stężenie adipocytowego białka wiążącego kwasy żółciowe.

Stężenie adiponektyny nie było istotnie skorelowane z miarami otyłości i insulinopornością, ale wykazywało silną dodatnią korelację ze stężeniami cholesterolu HDL i apolipoproteiny A-I oraz ujemną korelację z odsetkiem hemoglobiny glikowanej, co może pośrednio wskazywać na jej właściwości antyaterogenne.

Stężenia składników lipoprotein i ryzyko sercowo-naczyniowe wyrażone skalą SCORE nie były skorelowane z nasileniem insulinoporności. Zatem tradycyjne, klasyczne czynniki ryzyka nie odzwierciedlają jego wzrostu związanego z insulinopornością.

Oznaczenia stężenia insuliny u pacjentów z ZM wraz z oceną insulinoporności wydają się niezbędne do pełnego oszacowania ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych oraz podjęcia ukierunkowanej prewencji tych chorób.

Zastosowanie diagnostyczne i prognostyczne oznaczeń leptyny w ZM powinno być nadal badane ze względu na jej silne patofizjologiczne powiązania z insuliną i aktywnością adipocytów w ustroju.

Implikacje kliniczne

Zespół metaboliczny u mężczyzn wydaje się wysoce heterogenny pod względem ryzyka kardiometabolicznego: w badanej próbie u ponad 20% badanych stwierdzono nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo z jednoczesnym zwiększeniem HbA1c i insulinopornością. Biorąc pod uwagę, że współistnienie insulinoporności z ZM rozszerza jego wartość predykcyjną w ocenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (podwaja to ryzyko), poszukiwanie zaburzeń wrażliwości tkanek na insulinę jest w pełni uzasadnione. Wyniki naszej pracy wskazują, że spośród wielu parametrów związanych z ryzykiem

kardiometabolicznym największą wartością dodaną może wnieść ocena stężenia insuliny, a jeżeli ta nie jest dostępna – leptyny i ALT.

Podsumowanie

Insulinooporność mierzona według modelu HOMA-IR występuje u prawie połowy mężczyzn z ZM i jest szczególnie silnie skorelowana ze stężeniem insuliny. Leptyna była drugim pod względem siły predyktorem insulinooporności, znacznie lepszym niż inne wskaźniki laboratoryjne i kliniczne, w tym adiponektyna i A-FABP. Przewidywanie insulinooporności z udziałem leptyny poprawia się, jeśli w modelu regresji wielorakiej dodaje się aminotransferazę alaninową. Badania nad znaczeniem insulinooporności w złożonych zaburzeniach patofizjologicznych związanych z ZM mogą przyczynić się do poprawy szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych.

Ograniczenia

Liczba badanych pacjentów nie była zbyt duża, ale wystarczająca do wiarygodnego określenia istotnych związków i różnic między ocenianymi parametrami biochemicznymi. Z jednej strony zaletą jest, że badana grupa była bardzo homogenna (tj. „czysty zespół metaboliczny” bez istotnych chorób towarzyszących i zaburzeń, które mogłyby wpływać w sposób niekontrolowany na uzyskane wyniki), ale z drugiej strony ogranicza to możliwość ekstrapolacji wyników na chorych innych niż z ZM. Uwzględnienie w analizie jedynie mężczyzn, które wynikało ze specyfiki prac badawczych Wojskowego Instytutu Medycznego, może mieć również wpływ na interpretację przedstawionych wyników.

Piśmiennictwo

- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: A systematic analysis. *Lancet*, 2014; 384: 766–781
- OECD OBESITY UPDATE 2017. www.oecd.org/health/obesity-update.htm
- Nazir S, ul Hassan A, Muddassar N. The metabolic syndrome latest medical and biochemical trends. *GJMR*, 2015; 15: 3, v.1.0
- Segura J, Campo C, Roldán C, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *JASN*, 2004; 15: S37–S42
- Ärnlöv J, Sundström J, Ingelsson E, et al. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diab Care*, 2011; 34: 61–65
- Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*, 2004; 17 (109): 706–713
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*, 2014: 943 162
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet*, 2005; 366: 1059–1062
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes and mellitus. World Health Organization, Geneva 1999 (publ. no. WHO/NCD/NCS/99.2)
- 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
- de Rooij SR, Dekker JM, Kozakova M, et al. Fasting insulin has a stronger association with an adverse cardiometabolic risk profile than insulin resistance: the RISC study. *Eur J Endocrinol*, 2009; 161: 223–230
- Kinalska I. Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. WIG-Press, Warszawa 2004
- Czyżyk A. Patofizjologia i klinika cukrzycy. PWN, Warszawa 1997
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985; 28: 412–419
- Škrha J, Haas T, Šindelka G, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 135–141
- Szurkowska M, Szafranec K, Gilis-Januszewska A, et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegl Epidemiol*, 2005; 59: 743–751
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992; 41: 715–722
- American Diabetes Association. *Diab Care*, 2014; 37 (Suppl 1): S81–90. www.care.diabetesjournals.org/content/diacare/37/Supplement_1/S81.full.pdf
- Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative centrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502
- Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, et al. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2004; 53: 1195–1200
- Karnchanasorn R, Ou HY, Chuang LM, Chiu KC. Insulin resistance is not necessarily an essential element of metabolic syndrome. *Endocrine*, 2013; 43: 92–99
- Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)*, 2010; 7: 26
- Panag KM, Kaur N, Goyal G. Correlation of insulin resistance by various methods with fasting insulin in obese. *Int J Appl Basic Med Res*, 2014; 4 (Suppl 1): S41–45
- Sudharmadevi M, Lekshminarayan V, Balakumaran LS, et al. Hyperleptinemia – an independent predictor of metabolic syndrome in the adult population in Kerala, India. *IJMRS*, 2016; 4: 3988–3992
- Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. Leptin reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015; 68: 672–679
- Amitani M, Asakawa A, Amitani H, et al. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci*, 2013; 7: 51
- Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev*, 1998; 56: s38–46
- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014; 63: 250–259
- Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obes Res*, 1998; 6: 179–186
- Chen W, Balland E, Cowley MA. Hypothalamic insulin resistance in obesity: effects on glucose homeostasis. *Neuroendocrinology*, 2017; 104: 364–381
- Yang H, Guo W, Li J, et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12: e0166360

32. Caselli C. Role of adiponectin system in insulin resistance. *Mol Genet Metab*, 2014; 113: 155–160
33. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab*, 2016; 23: 770–784
34. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 2003; 148: 293–300
35. Yadav A, Jyoti P, Jain SK et al. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy north Indian population. *Indian J Clin Biochem*, 2011; 26: 193–196
36. Nakatani H, Hirose H, Yamamoto Y, et al. Significance of leptin and high-molecular weight adiponectin in the general population of Japanese male adolescents. *Metab Clin Exp*, 2008; 57: 157–162
37. Kaser S, Tatarczyk T, Stadlmayr A, et al. Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution. *Eur J Clin Invest*, 2008; 38: 827–834
38. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018; 39: 151–158
39. Fontana V, de Faria AP, Oliveira-Paula GH, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on leptin and adiponectin levels in essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014; 114: 472–475
40. Kantartzis K, Rittig K, Balletshofer B, et al. The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin Chem*, 2006; 52: 1934–1942
41. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, et al. Total adiponectin levels in dyslipidemic individuals: relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2011; 155: 55–62
42. Hung CS, Wu YW, Huang JY, et al. Evaluation of circulating adipokines and abdominal obesity as predictors of significant myocardial ischemia using gated single-photon emission computed tomography. *PLoS One*, 2014; 9: e97710
43. Stejskal D, Karpisek M. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? *Eur J Clin Invest*, 2006; 36: 621–625
44. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002; 51: 1889–1895
45. Jung KY, Cho SY, Kim HJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome: relationship to insulin resistance and liver histology. *J Clin Gastroenterol*, 2014; 48: 883–888
46. Sesti G, Fiorentino TV, Hribal ML, et al. Association of hepatic insulin resistance indexes to nonalcoholic fatty liver disease and related biomarkers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013; 23: 1182–1187
47. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*, 2014; 18: 91–112
48. Kakita A, Suzuki A, Nagata M, et al. Association of insulin resistance indexes QUICKI and HOMA-IR with the parameters of metabolic syndrome in non-diabetic Japanese male population. *Anti-Aging Medicine*, 2008; 5: 82–86
49. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan L, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diab Care*, 2007; 30: 1219–1225