Osobitosti hiperlipoproteinemija u inzulin neovisnom dijabetesu

Pavković, Pajica

Doctoral thesis / Disertacija

2003

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:862318

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

PAJICA PAVKOVIĆ

OSOBITOSTI HIPERLIPOPROTEINEMIJA U INZULIN NEOVISNOM DIJABETESU

DOKTORSKA DISERTACIJA

ZAGREB, 2003.

Ovaj rad je izrađen u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac

Voditelj: prof. dr. dr.sc. Mate Sučić

Rad je predan na ocjenu Znanstveno-nastavnom vijeću Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora medicinskih znanosti.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. dr. sc Mati Sučiću što je uložio mnogo vremena i nesebičnog rada u nastajanju da disertaciju dovedemo do kraja.

Prof. dr.dr. sc. Željku Metelku zahvaljujem na razumijevanju i podršci.

Prof. dr. dr. sc. Ani Stavljenić- Rukavina i prof. dr. dr. sc. Željku Reineru zahvaljujem na korisnim savjetima koji su mi znatno olakšali rad.

Za izradu laboratorijskog dijela moje disertacije dugujem zahvalnost prof. dr. sc. ing. Borisu Ročiću, dr. sc. ing. Lei Sokolić i dr. sc. ing. Marijani Vučić-Lovrenčić, te svim laboratorijskih tehničarima koji su mi pomogli u prikupljanju i izradi uzoraka

Prof. dr. dr.sc. Mladenu Petrovečkom na pomoći kod statističke obrade podataka, a također višoj statističarki Verici Vravnik.

Posebno se zahvaljujem višoj med. sestri Ljubici Cindrić i Marijani Fulanović.

Zahvaljujem posebno kćerki Ivi i supruzi Mariji na velikoj pomoći, toleranciji i strpljenju.

Zahvaljujem svim onima koje nisam spomenuo a dali su mi podršku, a još više se zahvaljujem onima koji nisu vjerovali u moj radi time mi dali još veći poticaj za nastavak istraživanja.

Popis oznaka i kratica

NIDDM	*inzulin neovisna šećerna bolest, tip II šećerna bolest (NON-INSULIN-DEPENDENT-DIABETES MELLITUS)*
HDL	*lipoproteini velike gustoće (high density lipoproteins)*
VLDL	*lipoproteini vrlo male gustoće (very low density lipoproteins)*
IDL	*lipoproteini srednje gustoće (intermediate density lipoproteins)*
LDL	*lipoproteini male gustoće (low density lipoproteins)*
apoA1	*apolipoprotein A1*
apoB	*apolipoprotein B*
apoC	*apolipoprotein C*
apoE	*apolipoprotein E*
Lp(a)	*apoprotein (a)*
LPL	*lipoproteinska lipaza (lipoprotein lipase)*
LCAT	*lecitin – kolesterol aciltransferaza (lecitin – cholesterol acyltransferase)*
CETP	*transportni protein estera kolesterola (cholesterol – ester transfer protein)*
mRNA	*glasnička ribonukleinska kiselina (messenger ribonucleic acid)*
DNA	*deoksiribonukleinska kiselina (deoxyribonucleic acid)*
HL	*hepatička lipaza*
HNL	*hormonsko nadomjesno liječenje*
HMG-CoA	*3-hidroksi-metilglutaril-koenzim A*
BMI	*indeks tjelesne mase (Body Mass Index)*
OS	*opseg pojasa – struka*
WHR	*omjer opsega pojasa i bokova (Weist to Hip Ratio)*

1. UVOD **1**

1.1. ATEROSKLEROZA 1

1.2. HIPERLIPOPROTEINEMIJE 3

1.3. KOLESTEROL 5
1.3.1. Sinteza i razgradnja kolesterola u jetri 5
1.3.2. Enterohepatička cirkulacija 6
1.3.3. Transport kolesterola 6

1.4. LIPOPROTEINI 7
1.4.1. Apolipoproteini 8
1.4.2. Hilomikroni 11
1.4.3. Lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL) 11
1.4.4. Lipoproteini male gustoće (LDL) 12
1.4.5 Lipoproteini velike gustoće (HDL) 14
1.4.6. Lipoprotein (a) – Lp (a) 15

1.5. INSULIN I C-PEPTID 17

1.6. LEPTIN 20

1.7. ŠEĆERNA BOLEST TIPA II; PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI 22
1.7.1. Fiziološki mehanizam ugljikohidrata natašte (6 – 12 sati nakon obroka) 22
1.7.2. Normalni metabolizam ugljikohidrata poslije obroka 23
1.7.3. Metabolizam ugljikohidrata na natašte u šećernoj bolesti 23
1.7.4. Metabolizam ugljikohidrata poslije obroka u šećernoj bolesti 24
1.7.5. Metabolizam lipida u šećernoj bolesti – uvodne napomene 25
1.7.6 Dislipidemije i kardiovaskularni rizik 27
1.7.7. Dijagnostika dislipidemija u tipu II šećerane bolesti 27

2. CILJ RADA **28**

3. MATERIJAL I METODE **29**

3.1. ISPITANICI 29

3.2.. METODE ODREĐIVANJA IJSPITANIH PARAMETARA 31
3.2.1. Određivanje glukoze u krvi 31
3.2.2. Određivanje hemoglobina A1c 31
3.2.3. Mjerenje lipida u serumu 31
3.2.4. Određivanje koncentracije Lp(a) u serumu 33
3.2.5. Određivanje apolipoproteina A1 i B u serumu 33
3.2.6. Indeks tjelesne mase 33
3.2.7. Omjer opsega pojasa i bokova (WHR) 34
3.2.8 Određivanje leptina u serumu 34
3.2.9. Određivanje inzulina u serumu 34
3.2.10. Određivanje c-peptida u serumu 35
3.2.11. Određivanje opsega pojasa 35

3.3. STATISTIČKE METODE 35

4. REZULTATI **36**

4.1. BOLESNICI S INSULIN NEOVISNOM ŠEĆERNOM BOLEŠĆU (NIDDM) 36
4.1.1. Statističke metode koje smo koristili pri izradi tablica 37

4.2. PROMJENE UKUPNOG KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PRETRAGA 37

4.3. PROMJENE HDL KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 38

4.4. PROMJENE HDL 2 – KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 38

4.5. PROMJENE HDL 3 – KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 39

4.6. PROMJENE LDL – KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 40

4.7. PROMJENE VLDL KOLESTEROLA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 40

4.8. PROMJENE TRIGLICERIDA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 41

4.9. PROMJENE APOLIPOPROTEINA A1 U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 41

4.10. PROMJENE APOLIPOPROTEINA B U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 42

4.11. PROMJENE LIPOPROTEINA (a) U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 43

4.12. PROMJENE INSULINA NATAŠTE U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 43

4.13. PROMJENE INSULINA POSLIJE OBROKA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 43

4.14. PROMJENE C-PEPTIDA NATAŠTE U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 44

4.15. PROMJENE C-PEPTIDA POSLIJE OBROKA U BOLESIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 44

4.16. PROMJENE LEPTINA NATAŠTE U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 45

4.17. PROMJENE LEPTINA POSLIJE OBROKA U SERUMU BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 46

4.18. PROMJENE BMI U BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 46

4.19. PROMJENE WHR U BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM KONTROLNIH PREGLEDA 47

4.20. TESTIRANJE STUDENTOVIM T-TESTOM HIPERLIPEMIJE, INSULINA I LEPTINA S OBZIROM NA TJELESNU MASU PROCIJENJENU BMI-om U BOLESNIKA S NIDDM 47

4.21. PEARSONOVA ANALIZA KORELACIJE LEPTINA U P LAZMI S METABOLIČKIM PARAMETRIMA ZA HIPERLIPODEMIJU U BOLESNIKA S NIDDM S OBZIROM NA BMI 48

4.22. TESTIRANJE STUDENTOVIM T-TESTOM HIPERLIPIDEMIJE, INSULINA I LEPTINA S OBZIROM NA TJELESNU MASU PRAĆENJEM WHR U BOLESNIKA S NIDDM 49

4.23. PEARSONOVA ANALIZA KORELACIJE LEPTINA U PLAZMI S METABOLIČKIM PARAMETRIMA ZA HIPERLIPIDEMIJU S OBZIROM NA TJELESNU MASU PROCIJENU WHR 50

4.24. TABLICE I GRAFIKONI 52

5. RASPRAVA 105

6. ZAKLJUČAK 140

7. SAŽETAK 142

8. SUMMARY 144

9. LITERATURA 146

1. UVOD

Osnovni poticaj za brojna istraživanja razvoja ateroskleroze i eventualne mogućnosti njezina sprečavanja bila je spoznaja da stanje krvnih žila i aterosklerotske promjene u njihovoj stjenci određuju našu biološku starost. Jedan od glavnih predmeta istraživanja suvremene medicine je proučavanje etiopatogeneze ateroskleroze, jer su njezine posljedice danas najčešće uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama.

1.1. ATEROSKLEROZA

Riječ ateroskleroza je grčkog podrijetla. Sastavljena je od dviju riječi: "atero" što znači kaša, i "skleros" što znači otvrdnuto (1, 2.). Budući je ateroskleroza, odnosno njezine posljedice glavni uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama, dosada su provedene ili su u tijeku brojna istraživanja vezana uz etiopatogenezu njezina nastanka. Danas je dokazan mogući utjecaj brojnih rizičnih čimbenika na razvoj ateroskleroze ali, slično ostalim kompleksnim multifaktorskim i poligenetskim poremećajima, veliki je problem razgraničenje između genetske osnove i sekundarne komponente bolesti. Zbog toga je potrebno naglasiti da je ateroskleroza složen poremećaj, određen interreakcijom brojnih gena s egzogenim faktorima, kao što su dob, spol, prehrana, stupanj tjelesne aktivnosti, debljina, pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest i poremećaj metabolizma lipida (1, 2.).

Ateroskleroza se očituje u raznim patofiziološkim i biokemijskim oblicima, a započinje u djetinjstvu, sporo napreduje, a njezine kliničke manifestacije obično se pojavljuju u srednjoj ili kasnijoj životnoj dobi. Morfološki je definirana kao najčešće oštećenje arterija, obilježeno lokalnim zadebljanjem intime. Zadebljanja su nakupine umnoženih i izmijenjenih glatkih mišićnih stanica, lipida iz serumskih lipoproteina u stanicama i izvan njih te umnoženog veziva (kolagen, elastin, mukopolisaharid).

Ispitivanje gena koji, danas već dokazano, imaju vrlo suptilan, direktan ili indirektan učinak na čimbenike rizika važne za razvoj ateroskleroze na velikom uzorku ispitanika, omogućio je veliki napredak na području molekularne genetike.

Mnoge mutacije gena mogu biti odgovorne za sintezu polimorfnih proteina koji na razne načine djeluju na proces razvoja ateroskleroze. Polimorfizam gena u pravilu nije značajan rizik, ali u kombinaciji s raznim utjecajima može potaknuti

ekspresiju rizičnog fenotipa. Ono što se u normalnim okolnostima svodi samo na moguću nasljednu osobinu vezanu za polimorfizam jednog gena, u drugim okolnostima može uzrokovati promjene koje su funkcionalno značajne.

Danas su u tijeku mnoga istraživanja mogućih aterogenih čimbenika, ali i onih za koje se pretpostavlja da bi imali aterogeni učinak. Provode se također mnoge studije nekih čimbenika (apolipoproteina, enzima) kojima se pripisuju angioprotektivna svojstva (4,5,6,7).

Razvojem molekularne genetike omogućeno je otkrivanje gena odgovornih za sintezu različitih apolipoproteina, te proučavanje različitih gena i njihovo promatranje u usporedbi s kliničkom slikom i biokemijskim promjenama. Tako je nastalo niz pretpostavki o polimorfizmu različitih gena, koji su povezani s većim rizikom razvoja ateroskleroze, ali i gena kojima bi se mogle pripisati antiaterogena, odnosno angioprotektivna svojstva.

Hipertenzija kao metaboličko-hipertenzivni-aterosklerotski sindrom te pušenje uz hiperlipoprotenemiju najvažniji su čimbenici rizika za nastanak ateroskleroze. Hipertenzija je naročito važan faktor rizika u populacijama u kojima je učestalost ateroskleroze prosječna ili manja od prosječne. Mnoga epidemiološka istraživanja dokazuju da je muški spol čimbenik rizika bez obzira na veću učestalost pojave ostalih čimbenika rizika u muškaraca nego u žena u većini populacije (8). Rana menopauza, uzimanje oralnih kontraceptiva te psihološki profil i način ponašanja imaju povećan rizik za razvoj ateroskleroze. Debljina abdominalnog tipa za koji neki smatraju da nije samostalni faktor, važan je zato što je često povezan s dijabetesom, hipertezijom i hiperlipoproteinemijom, odnosno sa sniženom razinom zaštitnog lipoproteina velike gustoće – kolesterol (9). Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi također je povezana s hipertenzijom, hiperlipidemijom i debljinom, što upućuje na sudjelovanje ovih faktora u nastanku ateroskleroze (10). Nasljeđe se također smatra čimbenikom rizika jer je uočeno da postoji porodična predispozicija prema aterosklerozi, a koja djeluje neovisno o drugim čimbenicima rizika i na koje se ne može utjecati. Fibrinogen je također neovisan čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Povišene koncentracije fibrinogena u serumu višestruko povećavaju učinak konvencionalnih čimbenika rizika. Smanjena fizička aktivnost još u potpunosti nije prihvaćena kao faktor rizika za nastanak ateroskleroze. Znano je da tjelesna aktivnost potiče povećanje koncentracije HDL-a, a donekle snižava razinu

ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida čime bi se mogao objasniti njezin učinak na sprečavanju ateroskleroze.

HOMOCISTINURIJA je bolest kod koje bolesnici obično umiru od posljedica ateroskleroze prije tridesete godine života. Još nije ustanovljena povezanost ove bolesti s homocistonurijom,odnosno smatra se da se radi o kemijski izazvanoj ozljedi endotela kojom započinje ateroskleroza. Vjerojatno oksidativnim mehanizmima nastaje direktna toksičnost homocisteina na endotelne stanice krvne žile, što može povećati sklonost oštećenju intime i trombozi (8,11).

Jedan od neovisnih čimbenika rizika za nastanak kardiovasularnih bolesti je povišena koncentracija fibrinogena u serumu. Povišena koncentracija fibrinogena u krvi višestruko povećan učinak ostalih konvencionalnih čimbenika rizika (8,11). Bolesti imunološkog sustava mogle bi također biti faktor oštećenja endotela, a time početka aterosklerotičkog procesa.

Šećerna bolest je važan čimbenik rizika za svu pojavnost aterosklerotske vaksularne bolesti. Ateroskleroza je uzrokom smrti u 80% dijabetičkih bolesnika, uz naputak da je ishemička bolest srca u tri četvrtine slučajeva uzrok, a ostale su smrti posljedica cerebrovaskularne i periferne vaskularne bolesti. Uz konvencionalne čimbenike rizika u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti, hiperinzulinemija i hiperglikemija doprinose dodatno razvoju ateroskleroze. (12).

1.2. HIPERLIPOPROTEINEMIJE

Hiperlipoproteinemije su poremećaji prijenosa lipida koji nastaju kao posljedica ubrzane sinteze ili usporene razgradnje lipoproteina koji sudjeluju u transportu kolesterola i triglicerida u plazmi. (13). Zbog poremećenog metabolizma lipoproteina razvijaju se hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija.

Hiperlipidemija je sigurno jedan od najznačajnijih čimbenika rizika i u brojnim je istraživanjima dokazana povezanost između povećane razine kolesterola u krvi, posebno lipoproteina male gustoće i povećane učestalosti ateroskleroze. Dokazana je povezanost smanjene količine lipoproteina velike gustoće s povećanom učestalošću i intenzitetom ateroskleroze i njezinih posljedica (koronarna bolest, infarkt miokarda, moždanog udara i obliteracije perifernih arterija). Značenje hipertrigliceridemije je u tome što je ona redovito praćena sniženjem koncentracije

HDL- kolesterola, a niska koncentracija HDL- kolesterola je faktor rizika za nastanak ateroskleroze i njezinih posljedica, neovisan o ostalim faktorima.

Hiperlipoproteinemije su ujedno i najbolje istražen čimbenik rizika u stvaranju ateroskleroze (14, 15, 16. 17). Rezultati brojnih velikih istraživanja najbolje pokazuju važnost liječenja hiperlipoproteinemija u svrhu sprečavanja ateroskleroze i njezinih posljedica (18,19,20,21).

Hiperlipoproteinemije se po Fredricksonu dijele na nekoliko tipova, ovisno koja je koncentracija lipoproteina povišena. Podjela po Fredricksonu je korisna isključivo za grubu orijentaciju, jer pruža uvid samo u fenotipske podjele, jer različiti poremećaji mogu uzrokovati isti tip hiperlipoproteinemije (tab 1.1.)(13,22).

Tip hiperlipoproteinemije	Povećana koncentracija	
	Lipoproteina	Lipida
I	Hilomikroni	Trigliceridi
IIa	LDL	Kolesterol
IIb	LDL+VLDL	Kolesterol+Trigliceridi
III	IDL	Trigliceridi+Kolesterol
IV	VLDL	Trigliceridi
V	VLDL+hilomikroni	Trigliceridi+Kolesterol

Hiperlipoproteinemije su primarne ili sekundarne. Primarne hiperlipoprotienemije su poremećaji metabolizma lipida uzrokovan, prirođenim, tj nasljednim pogreškama metabolizma lipoproteina. Ima nekoliko vrsta primarnih hiperlipoprotienemija: obiteljska hiperkolesterolemija (0,2% populacije), poligenetska hiperkolesterolemija, postojanje inhibitora lipoproteinske lipaze, obiteljska hiperlipoalfaproteinemija, obiteljska pogreška apoproteina B-100 i bolesti nakupljanja estera kolesterola. Hiperlipoproteinemija s dominantnom hipertrigliceridemijom nastaje zbog obiteljskog nedostatka lipoproteinske lipaze, obiteljske hipertrigliceridemije, obiteljskog manjka jetrene lipaze, obiteljskog nedostatka apolipoproteina C-II, te postojanja inhibitora lipoproteinske lipaze (15,22).

Sekundarne hiperlipoproteinemije nastaju uz ostale bolesti, kao što su šećerna bolest, hipotireoza, nefrotski sindrom, uremija, hiperuricemija, multipli mijelom,

razne jetrene bolesti, pretilost i alkoholizam. Javljaju se i kao posljedica načina života, poglavito poremećaja prehrambenih navika. Hiperlipoproteinemije mogu često biti uzrokovane lijekovima kao što su diuretici (poglavito tijazidi), blokatori beta adrenergičnih receptora, kortikosteroidi (15,22).

1.3. KOLESTEROL

Kolesterol ima nekoliko važnih uloga u organizmu. Nalazi se u sastavu većine staničnih membrana kao čimbenik koji je važan za njihovu stabilnost. Istodobno, kolesterol omogućuje prijenos tvari u stanicu i iz nje (transmembranski transport). U izobilju ga ima u središnjem živčanom sustavu, gdje je njegova uloga kao sastavne komponente membrana, osobito značajna. Kao osnovni sastavni dio serumskih lipoproteina ima važnu ulogu u transportu triglicerida. Prekursor je žučnih kiselina koje se sintetiziraju u jetri i prijeko su potrebne za apsorpciju masti u tankom crijevu. Prekursor je steroidnih hormona nadbubrežne žlijezde (kortizola i aldosterona) i spolnih hormona (estrogena i androgena). Iz svega navedenog može se zaključiti da bez odgovarajuće količine kolesterola u organizmu život ne bi bio moguć (23,24).

Kolesterol koji ulazi u tanko crijevo ima dvostruko podrijetlo: iz žuči i iz hrane. Dnevni udio kolesterola iz žuči iznosi od 600 do 1000 mg. Količina kolesterola unesenog hranom u organizam varira od 150 do 500 mg na dan. Sav kolesterol unesen hranom životinjskog je podrijetla. Od 50% ukupnog kolesterola pristiglog u tanko crijevo apsorbira se, dok se ostatak izlučuje stolicom (23).

1.3.1. Sinteza i razgradnja kolesterola u jetri

Iako se kolesterol stvara u raznim organima i tkivima, mjesto najveće sinteze kolesterola u organizmu je jetra. Sav kolesterol potječe iz acetata. Spajanjem triju molekula acetata nastaje 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA), iz kojega djelovanjem enzima HMG-CoA reduktaze nastaje mevalonska kiselina. Ta je reakcija iznimno važna zbog svoje limitirajuće uloge u biosintezi kolesterola (23,25). Daljnjim slijedom niza kemijskih reakcija iz mevalonske kiseline nastaje kolesterol. Kolesterol se u jetri razgrađuje na primarne žučne kiseline (kolna i kenodaksikolna). Žučne kiseline pomažu otapanje kolesterola u žuči, omogućujući tako njegovu ekskreciju (23).

1.3.2. Enterohepatička cirkulacija

Kolesterol i žučne kiseline besprekidno cirkuliraju između tankog crijeva i jetre. Taj se proces zove enterohepatička cirkulacija. Kolesterol sintetiziran u jetri ulazi u cirkulaciju, prelazi u žučne kiseline ili se luči u žuč, a putem nje u tanko crijevo. Oko 50% kolesterola koji je na taj način dospio u tanko crijevo ponovno se apsorbira i vraća u jetru. Ostatak se izlučuje stolicom. Količina kolesterola, koji nakon resorpcije ponovno ulazi u jetru, mehanizmom povratne sprege kontrolira jetrenu sintezu kolesterola (23,24).

U proces enterohepatičke cirkulacije također su uključene i žučne kiseline. One se putem žuči luče u tanko crijevo. Omogućuju otapanje bilijarnog kolesterola u žuči, a u tankom crijevu pospješuju njegovu apsorpciju i apsorpciju masti. Oko 97% svih žučnih kiselina prispjelih u tanko crijevo ponovno se apsorbira i ulazi u sustav portalne cirkulacije, dok se svega 3% izlučuje stolicom. Žučne kiseline ponovno se izlučuju pri prvom prolasku kroz jetru. One u jetri svoju sintezu također reguliraju metabolizmom povratne sprege. U većine ostalih, 300-500 mg kolesterola se pretvara u žučne kiseline, a one se resecerniraju u žuč kako bi zatvorile ciklus enterohepatičke cirkulacije. Žučne kiseline prolaze put enterohepatičke cirkulacije oko šest puta na dan – dva puta uz svaki obrok (23).

1.3.3. Transport kolesterola

Zbog svojstva hidrofobnosti, lipidi u plazmi bivaju transportirani u sklopu velikih makromolekularnih kompleksa lipoproteina. to su čestice koje sadržavaju lipide i proteine – apolipoproteine. Hidrofobnu jezgru lipoproteina čine nepolarni lipidi – trigliceridi i esterificirani kolesterol. Hidrofilni vanjski dio, koji čine polarni lipidi – fosfolipidi i neesterificirani kolesterol, te apolipoproteini, predstavlja granicu između plazme i nepolarne lipidne jezgre. Nepolarni dijelovi apolipoproteina smještenih na površini dopiru i do jezgre čestica, pridonoseći tako stabilnosti cijele čestice. Navedena polarna površina omogućuje transport netopivih estera kolesterola i triglicerida u plazmi (3,23,26).

1.4. Lipoproteini

Lipoproteini su čestice koje sudjeluju u transportu kolesterola i triglicerida u plazmi. Poznavanje fiziologije lipoproteina prijeko je potrebno za razumijevanje etiologije hiperlipoproteinemija i za definiranje racionalnoga terapijskog pristupa.

Prema gustoći molekule ili elektroforetskoj mobilnosti, lipoproteini se klasificiraju u pet skupina (tab. 1.2.) (27). To su hilomikroni – lipoproteini bogati trigliceridima, lipoproteini vrlo male gustoće (very low density lipoproteins – VLDL), lipoproteini srednje gustoće (intermediate density lipoproteins – lDL), lipoproteini niske gustoće (low density lipoproteins – LDL) i lipoproteini velike gustoće (high density lipoproteins – HDL). HDL čestice mogu se nadalje, rasčlaniti na podskupne HDL_2 i HDL_3. Suptilnija analiza ukazala je na postojanje pet različitih podvrsta HDL čestica (2a, 2b, 3a, 3b i 3c). Ta je podjela izvršena na temelju veličine čestica i sadržaja apolipoproteina A-I (apo A-I) i apolipoproteina apo A-II (apo A-II). Smatra se da je češće pojavljivane koronarne bolesti povezano s predominacijom HDL_{3b} i HDL_{3c} čestica (28).

Lipoproteini (a) [Lp(a)] su čestice čija se gustoća, sukladno podjeli baziranoj na elektroforetskoj mobilnosti čestica, nalazi između gustoća LDL i HDL čestica (3, 13, 22,29).

Tablica 1.2. Podjela lipoproteina prema gustoći.

Klasifikacija lipoproteina		
Lipoprotein	Gustoća (g/ml)	Izvor
Hilomikroni	~ 0,98	Tanko crijevo
Vrlo niske gustoće (VLDL)	~ 1,006	Jetra
Srednje gustoće (lDL)	1,006-1,019	Katabolizam VLDL-a
Niske gustoće (LDL)	1,019-1,063	Katabolizam lDL-a
Visoke gustoće (HDL)	1,063-1,21	Jetra, tanko crijevo,ostala tkiva

1.4.1. Apolipoproteini

Apolipoproteini su važni strukturni dijelovi lipoproteinskih čestica, sudjeluju u lipoproteinskoj sintezi, sekreciji, razvoju i katabolizmu. Međutin, njihova glavna metabolička uloga je da djeluju kao kofaktori pojedinih enzima koji sudjeluju u metabolizmu lipoproteinskih čestica. Apolipoproteini omogućuju ulazak lipoproteina u stanice putem vezivanja za specifične stanične receptore (3). Oni osiguravaju i sturkturnu stabilnost lipoproteina (3,30). Imaju važnu ulogu u transportu, kako endogeno sintetiziranih lipida (endogeni put) ako i lipida koji ese u organizam unose hranom (egzogeni put) (13,23).

Ovisno o tome sadržavaju li jednu ili više vrsta apolipoproteina, lipoproteini se dijele na jednostavne i složene. Apolipoproteini su uz ostalo, korisni pokazatelji rizika od razvoja ateroskleroze u hiperlipoproteinemijama. Tako je dokazana smanjena koncentracija apo A-I i pvećana koncentracija apo B u bolesnika s koronarnom bolešću (2). Dosad je u plazmi čovjeka indentificirano deset apolipoproteina čija je fiziološka uloga u metabolizmu lipoproteinapoznata (tab. 1.3) (29,31).

Zbog svoje povezanosti sa specifičnim genetski uvjetovanim poremećajima metabolizma lipida, najveći klinički značaj pridaje se lipoproteinima A,B,C i E.

Apolipoprotein A-I (apo A-I) i apolipoproteini A-II (apo A-II) dva su osnovna apolipoproteina HDL čestica, a uz apolipopriten A–IV (apo A-IV) iz iste serije nalaze se također i na površini hilomikrona.

Oni čine 90% cjelokupnog proteinskog dijela HDL čestice, a ostatak od 10% otpada na apolipoproteine grupe apo C-I, C-II, C-III, apo D i apo B. Subfrakcije HDL-a, HDL_2 ima relativno veću koncentraciju apo A-II. Apo A-I je esencijalni kofaktor lecitin-kolesterol aciltransferoze (LCAT) i posjeduje prilično značajna svojstva detergenta, što ima važnost u prihvaćanju kolesterola iz membrane stanice. Funkcija apo A-II nije u potpunosti jasna. On je čvrsto vezan za molekulu HDL-a, pa mu se pripisuje strukturna uloga.

Aterogeni LDL i VLDL vezani su za apolipoprotein B s glikozamin glikanom, odlažu se u arterijskoj intimi dovodeći do procesa aterogeneze. Neaterogeni HDL vezan je za apo A-I, koji ima funkciju klirensa kolesterola iz stjenke arterije, koči odlaganje aterogenih lipoproteina i time zaustavlja proces ateroskleroze. Povećane koncentracija apo A-I u HDL-u predstavljaju zaštitni faktor u odnosu na pojavu ateroskleroze, a antiaterogeno djelovanje pripisuje se apolipoproteinu A-I, djelomično i zbog njegovog visokog sadržaja fosfolipida (32).

Genetski polimorfizam koji je odgovoran za strukturne i funkcionalne abnormalnosti apolipoproteina mogli bi se objasniti defekti u biosintezi, izlučivanju i katabolizmu lipoprotiena, što je povezano s pojavom, dislipoproteinemije a time i mogućeg objašnjenja pojave ateroskleroze (33). Proteinske anomalije bile su otkrivene za apo A-I, apo E, apo C-II i apo C-III.

Abnormanosti apo A-I jednim dijelom su povezane sa smanjenom vrijednošću HDL-a, a jednim dijelom s deficitom kofaktora za aktivnost enzima LCAT-a (69). Na taj način mutacije gena za apo A-I mogu povećati rizik nastanka ateroskleroze čak i ako je koncentracija kolesterola i LDL-kolesterola jednaka. Nedostatak cirkulirajućih apo A-I i apo C-III povezan je s vrlo niskim vrijednostima HDL-a i pojavom ateroskleroze (34). Kod normolipemičnih osoba apo A-I je najobilniji apolipoprotein u plazmi, prelazi čak koncentraciju apolipoproteina B (apo B), glavnog apolipoproteina lipoproteina male gustoće (LDL).

Apolipoproteini grupe A sintetiziraju se u jetri i tankom crijevu (23,29,31,35).

Najveći dio proteinskog dijela LDL-a je apo B. Ostatak čine apo A, apo C i apo E. Dugo se nije znalo o strukturi, sastavu i fizikalno kemijskim osobinama apo B, djelomično zbog njegove slabe topivosti u vodi i ureji.

Danas znamo da apo B nije homogena molekula, već da postoje dvije izoforme: apo B-48 i apo B-100, s molekularnim težinama 251 i 25 kDa. Sintetiziraju se iz identičnog apo B gena, jedinstvenim RNA mehanizmom. Apo B izoproteini glavni su strukturni apolipoproteini hilomikrona, VLDL, IDL i LDL čestica (36). Apo B-48 sadržava 2152 aminokiseline, a nastaje putem apo B-mRNA, s ranijim translacijskim "stop-kodonom". Sintetizira se u tankom crijevu i nalazi se na površini hilomikrona: Apo B-100 sadržava 4536 aminokiseline i translacijski je produkt čitave apo B-mRNA. Sintetizira se u jetri. Molekularna masa mu je 550 000, pa se smatra najvećom poznatom humanom proteinskom molekulom (37). Osim strukturne uloge apo B-100 veće lipoproteine male gustoće na receptore na površini stanice procesom koji se zove receptor-posredovana endocitoza, čime započinje niz zbivanja kojim se regulira homeostaza kolesterola. Aminokiseline lizin i arginin u apoproteinu djeluju kao mjesto prepoznavanja i povezivanja kompleksa ligand-receptor. Receptor prepoznaje samo one lipoproteine koji sadrže apo B i apo E, a to su LDL, VLDL i lipoproteini velike gustoće (subpopulacija HDL_c). Genetski polimorfizam vezan za apo B prvi je opisao Hegele (38), skrećući pažnju da pojave abnormalnog proteina ili pak njegova povećana koncentracija u plazmi uz normalne vrijednosti HDL-a i LDH-

a može ukazati ne samo na pojavu ateroskleroze već i na stupanj oštećenja arterija. Zato je potrebno i opravdano mjeriti koncentraciju apolipoproteina.

Apolipopriten C (apo C-I, apo C-II i apo C-III) sintetiziraju se u jetri i nalaze se u sklopu hilomikrona, VLDL, lDL i LDL čestica (23). Apolipoproteini (apo E) je apolipoprotein koji se sastoji od 299 aminokiselina. Nalazi se na površini hilomikrona, VLDL, lDL i LDL čestice. Mjesto je njegove najveće sinteze u jetri, iako se sintetizira i u drugim tkivima (23,30,31,32).

Tablica 1.3. Podjela apolipoproteina A,B,C i E

Apolipoprotein	Izvor	Lipoprotein
A-I	Tanko crijevo, jetra	HDL, hilomikroni
A-II	Tanko crijevo, jetra	HDL, hilomikroni
A-IV	Tanko crijevo	HDL, hilomikroni
B-48	Tanko crijevo, jetra	Hilomikroni
B-100	Jetra	VLDL, lDL, LDL
C-I	Jetra	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL
C-II	Jetra	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL
C-III	Jetra	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL
E-2	Jetra, periferna tkiva	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL
E-3	Jetra, periferna tkiva	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL
E-4	Jetra, periferna tkiva	Hilomikroni, VLDL, lDL, LDL

1.4.2. Hilomikroni

Egzogeni lipidi, tj, trigliceridi, esteri kolesterola i fosfolipidi iz hrane, u stanicama epitela tankog crijeva, zajedno s apolipopritenima, posebno apo B-48, formiraju najveće lipoproteinske čestice, hilomikrone (13,38). Isprva limfom, a zatim krvlju, dolaze u kapilare mišićnog i masnog tkvia gdje se hidroliziraju djelovanjem lipoproteinske lipaze (LPL), smještene na površini endotela kapilara. Ovaj se enzim aktivira putem apo C-II kojeg hilomikroni, zajedno s apo E, dobivaju od HDL čestica, u zamjenu za apo A-I, apo A-II, apo A-IV i fosfolipide (1,16,23,35). LDL hidrolizira trigliceride koji su u sastavu hilomikrona, pri čemu se u cirkulaciju oslobađaju slobodne masne kiseline, glicerol i monoacilglicerol. U tijeku lipolize oslobođene masne kiseline mogu se iskoristiti kao izvor energije u mišićnim stanicama, a također mogu biti iskorištene za resintezu triglicerida u stanicama masnog tkiva (39). Završni produkt hidrolize triglicerida jesu ostatne čestice hilomikrona. Ostatni hilomikroni su manji, a sadržavaju uglavnom esterificirani kolesterol, apo B, apo C i apo E. Zahvaljujući sposobnosti vezanja apo E na specifične stanične receptore na površini hepatocita, ostatni se hilomikroni unose endcitozom u jetru, gdje ih kataboliziraju lizosomski enzimi. Poluvrijeme života hilomikrona u cirkulaciji je oko 10 minuta (40). Katabolizmom nastali slobodni neesterificirani kolesterol dijelom se u jetri pretvara u žučne kiseline. One se kao sastojak žuči izluče u tanko crijevo, gdje omogućuju apsorpciju lipida iz hrane. Preostali dio slobodnog neesterificiranog kolesterola dijelom se izluči u žuč nepromijenjen, a dijelom se reesterificira i kao sastojak VLDL čestica odlazi u cirkulaciju. VLDL čestice krvotokom stižu u kapilare gdje se njihovi trigliceridi djelovanem LPL-a hidroliziraju (1,41).

1.4.3. Lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL)

Lipoproteini koji se u najvećoj mjeri sintetziraju u jetri, poglavito nakon obroka bogatih ugljikohidramima, jesu lipoproteini vrlo male gustoće (very low density lipoproteins – VLDL). To su lipoproteini bogati trigliceridima. Glavni strukturni proteini VLDL čestica je apo B-100. Uz njega se na površini nalaze još i apo C-I, apo C-II, apo C-III i apo E te neesterificirani kolesterol i fosfolipidi (23,42). Glavni lipidni sastojak nepolarne jezgre VLDL čestica čine trigliceridi (TG), iako su prisutni i esteri kolesterola. Apo B-100 i vjerojatno apo E migriraju prema trigliceridima i esterima kolesterola na spoju hrapavog i glatkog endoplazmatskog retikuluma u hepatocitima, stvarajući tzv. “nascentne” čestice VLDL-a.

Preuzimanjem apo C-II, apo C-III i dodatne količine apo E od HDL čestica, nastaju "zrele" VLDL čestice. Na površini endotela kapilara na VLDL čestice djeluje lipoproteinska lipaza (LPL) aktivirana putem apo C-II, pri čemu se u cirkulaciju oslobađaju masne kiseline, dok većina apo C, te dijelom apo E, prelazi ponovno u HDL. Pritom nastaju ostatne čestice VLDL-a, nazvane još i lDL čestice (intermediate density lipoproteins ili čestice srednje gustoće) (23,35). Ostatne VLDL (lDL) čestice, metaboliziraju se na dva načina. Djelomice budu odstranjene iz cirkulacije ulaskom u jetrene stanice. Taj proces omogućuju dvije vrste specifičnih staničnih receptora na površini. To su u prvom redu LDL receptori koji su ime dobili prema svojoj prvoprepoznatoj funkciji. eliminaciji LDL čestica iz cirkulacije. Budući da je danas poznato da navedeni receptori prepoznaju apo B-100 i apo E, prema nekim autorima, nazivaju se još i B/E receptorima. Manji dio ostatnih čestica VLDL-a uklanja se iz cirkulacije putem za sada još ne do kraja definiranih receptora koji, načelno, prepoznaju ostatne čestice hilomikrona (23). Ostatne VLDL čestice (lDL) koje nisu odstranjene putem spomenutih receptora, podliježu djelovanju hepatičke lipaze, koja se također nalazi na površini jetrenih stanica, te se gubitkom gotovo svih preostalih triglicerida i većine apolipoproteina (osim apo B-100) transformiraju u LDL čestice (1,23,43,44).Ostatne VLDL (lDL) čestice imaju kratko vrijeme poluživota – svega nekoliko minuta (35).

1.4.4. Lipoproteini male gustoće (LDL)

LDL čestice su glavni prijenosnici kolesterola i izrazito aterogeni lipoproteini. Sastoje se od lipidne jezgre sačinjene gotovo u potpunosti od estera kolesterola (oko 1500 molekula u svakoj čestici). Površinski sloj LDL-a sadržava neesterificirani kolesterol i fosfolipide te apo B-100, kao jedini apolipoprotein.

Najveći dio LDL kolesterola (70%-80%) uklanja se iz krvotoka ulaskom u jetru, pretežno putem specifičnih LDL receptora u hepatocitima. Zahvaljujući LDL receptorima, LDL čestice budu prepoznate i endocitozom unesene u jetrene stanice. Tu se esteri kolesterola iz LDL čestica hidroliziraju djelovanjem lizosomske kisele lipaze (23,43,45).

Količina sintetiziranog LDL-a ovisi o količini neposrednog prekursora VLDL-a sintetiziranog u jetri, te frakciji ostatnih čestica VLDL-a uklonjenih putem jetrenih stania. Koncentarcija LDL-a također ovisi o veličini njegove eliminacije, bilo putem

jetre, bilo u ekstrahepatička tkiva. Svi navedeni procesi odvijaju se putem LDL receptora.. To znači da su LDL receptori, zapravo glavni moderatori sinteze i eliminacije LDL čestica (46,47). Uklanjanje LDL-a također je pod utjecajem nekih apo E izoformi (48). Preostalih 20%-30% LDL čestica uklanja se iz krvotoka putem tzv. "stanica čistača" – makrofaga i glatkih mišićnih stanica. Cirkulirajuće LDL čestice prolaze kroz endotel i ulaze u intimu arterija. Taj proces može biti ubrzan ozljedom endotela, čime se gubi prirodna barijera ulasku lipoproteina u stijenku arterija. Dio LDL-a prolazi kroz intimu te se ponovno vraća u cirkulaciju. Dio ostaje "zarobljen" u intimi arterije djelovanem glikoaminoglikana koji pokazuju visoki afinitet za apo B-100, što se ujedno smatra prvim korakom u razvoju ateroskleroze. Time se ujedno može protumačiti visoka aterogenost svih lipidnih čestica koje sadržavaju apo B-100 (LDL, lDL, VLDL). LDL u intimi arterije podlijeće procesu lipidne peroksidacije. Makrofazi u sklopu svoje fagocitne funkcije luče peroksid koji uključuje oksidaciju apo B-100. Time slabi strukturna stabilnost LDL-a te ona bude fagocitirana od strane makrofaga koji prepoznaju izmijenjeni apo B, a ne već obični "neoksidirani LDL" (13,23). Makrofazi su stanice iznimno važne u procesu aterogeneze, jer nemaju regulacijskih mehanizama kojima bi se štitile od akumulacije kolesterola. Oni ne mogu katabolizirati sva u njima nagomilan kolesterol; postaju prepuni lipidnih kapljica i pretvaraju se u "pjenaste stanice" (13,41,49). Oksidirani LDL ima aterogena svojstva koja se očituju na nekoliko razina. U prvom redu uzrokuje disfunkciju endotela i prijelaza masne pruge u jače uznapredovalu leziju, čime se očituje njegova citotoksičnost. Nadalje, LDL kolesterol može potaknuti proces aterogeneze modifikacijom ekspresije nekih drugih gena u stijenci krvne žile (npr. trombocitnog čimbenika rasta, čimbenika nekroze tumorskog rasta). Oksidirani LDL, poticanjem tkivnih čimbenika, može izazvati stanovite promjene u procesu koagulacije. Zahvaljujući svojstvu imunogenosti, potiče stvaranje protutijela. Putem receptora, imunokompleksi LDL agregata unose se u makrofage, što pridonosi daljnjem nagomilavanju kolesterola (3,46,50,51).

1.4.5. Lipoproteini velike gustoće (HDL)

Najmanji lipoproteini u serumu jesu lipoproteini velike gustoće (high density lipoproteins – HDL). Njihova lipidna jezgra sastoji se pretežno od estera kolesterola. Jetra i tanko crijevo sintetiziraju prekursor HDL-a, tzv. nascentni HDL, s predominirajućim apo E (jetra), odnosno apo A-I (tanko crijevo) (35).

Nascentni HDL čestica je diskoidnog oblika, koja vrlo brzo izmjenjuje lipide i apolipoproteine s drugim lipoproteinima. On je akceptor neesterificiranog kolesterola, koji dolazi iz membrana stanica različitih tkiva ili s površine drugih lipoproteina. Djelovanjem lecitin-kolesterol aciltransferaze (LCAT) na površini HDL-a, u prisutnosti apo A-I, neesterificirani kolesterol prelazi u esterificirani oblik (13,23,52).

Nagomilavanjem estera kolesterola u HDL česticama stvara se lipidna jezgra, a diskoidni oblik zamjenjuje se sfernim. Nastaje najmanja HDL čestica – HDL_3. Daljnjim nagomilavanjem neesterificiranog kolesterola, koji se potom esterificira djelovanjem LCAT-a, dolazi do daljnjeg uvećanja čestice lipoproteina pa nastaje HDL_{2a}. Pretvorbom hilomikrona bogatih trigliceridima i VLDL-a u lDL i dalje u LDL čestice, također se oslobađa određena količina apolipoproteina i triglicerida. HDL_{2a} preuzima te apoproteine i trigliceride iz lipoproteina bogatih trigliceridima (hilomikroni, VLDL) u zamjenu za estere kolesterola te nastaje molekula HDL_{2b}. Opisanu reakciju izmjene omogućuje protein prijenosa estera kolesterola (cholesterol-ester transfer protein – CEPT). HDL_{2b}, obogaćen trigliceridima, djelovanem hepatičke lipaze (HL) podliježe procesu hidrolize te ponovno nastaje HDL_3 (23,53). U toj zadnjoj pretvorbi s HDL-om disocira apo A-I te tako HDL postaje pristupačan za vlastitu razgradnu putem bubrega (23).

Tzv. ciklus HDL-a dinamički je proces u kojem se HDL_3 trajno pretvara u HDL_2 čestice i obratno. Ponvna pretvorba HDL_2 u HDL_3 čestice važna je za transport kolesterola iz perifernh tkiva u jetru ili u lipoproteine koji sadržavaju apo B. To je važan zaštitni mehanizam od nakupljanja viška kolesterola u perifernim tkivima, a naziva se povratni transport kolesterola (54,55,56,57,58).

U normalnom serumu nalazima otprilike dvije trećine HDL_3 i trećinu HDL_2 kolesterola (23).

1 .4 5. Lipoprotein (a_1) – Lp (a_1)

Riječ je o lipoproteinu koji se na elektroforezi ponaša slično VLDL-u, ali nakon ultracentrifugiranja pokazuje slična fizikalno-kemijska svojstva kao LDL (59). Mnogobrojna klinička i epidemiološka ispitivanja pokazala su da je Lp(a) poseban genetski određen lipoprotein i da postoji pozitivna povezanost između koncentracija La(a) u serumu te kardiovaskularnih bolesti, moždane kapi i periferne vaskularne bolesti (60). Unatoč mnogim radovima točna fiziološka uloga Lp(a) nije ustanovljena, niti njegov utjecaj na aterosklerotski proces nije potpuno razriješen.

Proteinski dio Lp(a) čine samo dva proteina apo B-100, s istim obilježjima kao što ih ima apo B-100 u LDL-u i apo (a), koji je karakterističan za ovu vrstu lipoproteina (61). Sadržaj ukupnih lipida u Lp(a) otprilike je 69%.

Koncentracija Lp(a) u serumu razlikuje se među ljudima i do tisuću puta što ga izdvaja od svih ostalih serumskih lipoproteina (62). U zdravih osoba koncentracija Lp(a) u serumu kontrolirana je apo(a) genetskim lokusom na kromosomu 6q2.6-q2-7 (63). Gen za apo(a) povezan je s lokusom za plazminogen koji se također nalazi na kromosomu 6.

Koncentracija Lp(a) u serumu pokazuje velike individualne varijacije i kreće se od 0,1 do 300 mg/dl (64). Otprilike jedna trećina zdrave populacije ima vrijednosti La(a) u serumu manju od 10 mg/dl, druga trećina ima vrijednosti između 10 do 25 mg/dl, dok preostali dio populacije ima vrijednosti iznad 25 mg/dl(64). U provjeravanju hipoteze o Lp(a) kao neovisnom čimbeniku rizika za pojavu aterosleroze postavlja se takozvana granična vrijednost od 30 mg/dl, iznad koje je rizik za razvoj ateroskleroze povećan (65,66). U svakog čovjeka pojedinačno koncentracija Lp(a) vrlo je postojana i ne mijenja se bitno starenjem, promjenama u prehrani, a većina lijekova za liječenje hiperliporoteinemije ne izaziva smanjenje Lp(a) u krvi (67,68).

Čestica Lp(a) je kuglasta oblika promjera 250 Å, a sastoji se od dva sloja. Jedan sloj je hidrofilna jezgra obogaćena kolesterolnim esterima i nešto manje trigliceridima, a vanjski sloj čine fosfolipidi, sloj kolesterola i proteini. Lp(a) je makromolekularna koja je strukturno slična LDL-u, ali se razlikuje po visoko prolimorfnom glukoproteinu, apoproteinu (a), koji je kovalentno vezan na apo B u LDL-u s jednom ili više disulfidnih veza (61). Postoji strukturna sličnost apo (a) i plazminogena što je otkrio McLean i sur. 1987.g. Apo(a) je molekula visoko glukozilirana i sadrži najmanje 28% ugljikohidrata, međutim fiziološko/patofiziološko značenje opsežne glukozilacije u ovom trenutku je nepoznato (69).

S obzirom na sastav apolipoproteina, dokazano je da osim apo(a) i apo B-100, Lp(a) sadrži i apo E. Prisutnost apo E utječe na lipidnu strukturu i plazmatsku koncentraciju $Lp(a)_l$ kao i sposobnost vezanja na LDL receptore. Lp(a) koji ne sadrži apo E je bogat esterima kolesterola, a siromašan trigliceridima, dok je Lp(a) koji sadrži apo E bogat trigliceridima. Najnovija su istraživanja dokazala udruženost apo A-I s djelovanjem Lp(a). Značenje prisutnosti drugih apolipoproteina osim apo (a) i apo B-100 s obzirom na funkciju i metabolizam Lp(a) ostaje nepoznato (70,71).

Na koncentraciju La(a) u plazmi ne utječe dob, spol i uzimanje hipolipemika, te da pretraga bogata kolesterolom znatno povećava količinu apoB, ali ne mijenja razinu Lp(a) (67). Lp(a) se ne pretvara metabolički u druge oblike lipoproteina, već ostaje nepromijenjen. Hilomikroni nisu prekursor za nastanak Lp(a) (72). Transplatacijske su studije potvrdile da je mjesto sinteze apo(a) u jetri (73). Nažalost nije sigurno ustanovljeno mjesto spajanja s LDL, da bi se stvorio Lp(a). Ispitivanja provedena na životinjama ukazuju da se apo(a) luči neovisno o apo-B iz jetre, te se u plazmi kovalentnom vezom veće za LDL (69,74).

Mjesto i način razgradnje Lp(a) je predmet mnogih kontroverzi. U biološkim uvjetima uloga LDL receptora je od malog značenja. To je potvrđeno s kliničkim opažanjima da inhibitori 3-hidroksi-metilglutaril.koenzim A-(HMG-CoA) reduktaze nemaju značajan utjecaj na razinu Lp(a) u serumu. Ispitivanja u bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom pokazale su da odsutnost funkcionalnih LDL receptora ne smanjuje metabolizam Lp(a) LDL-u srodnom protein (engl. LDL-receptor-related protein, LDL-LRP) i plazminogenski receptor bili su istraživani s obzirom na sposobnost vezanja i interreakcije Lp(a), međutim dobiveni su kontroverzni podaci (70). Moguće je da u metabolizmu Lp(a) sudjeluju asijalogenski proteinski receptor (78). Budući da brzina katabolizma nije u korelaciji sa serumskom koncentracijom, čini se da koncentracija Lp(a) u serumu prije ovisi o sintezi nego katabolizmu (70). Prisutnost fragmenata apo(a) dokazana je u urinu. Podrijetlo tih fragmenata kao ni enzimi odgovorni za njihovo stvaranje je sasvim nepoznato(70).

Mnoge epidemiološke i kliničke studije provedene u zadnja dva desetljeća upućuju da je Lp(a), neovisan, genetski uvjetovan rizični čimbenik za razvoj aterosklerotskih bolesti krvnih žila (75,79,80). Dokazano je nakupljanje Lp(a) u stijenci krvne žile u aterosklerotskom plaku, međutim, točan patogenetski mehanizan je sasvim nepoznat (81). Predpostavljaju se dva osnovna mehanizma djelovanja po

kojima Lp(a) ubrzava proces ateroskleroze. Aterogeno djelovanje Lp(a) pripisuje se velikoj sličnosti u građi Lp(a) i LDL- kolesterola, koji su vrlo bogati kolesterolom. Protrombongeno/antifibrinolitičko djelovanje Lp(a) omogućuje velika sličnost u građi Lp(a) i plazminogena. Najvjerojatnije oba ta mehanizma doprinose patogenosti Lp(a) (70).

1.5. INZULIN I C-PEPTID

Inzulin je peptidni hormon, molekulske mase oko 6 kDa, kojeg stvaraju i izlučuju beta stanice Langerhansovih otočića gušterače (82).

Stvaranje inzulina započinje transkripcijom gena za inzulin, smještenog na kratkom kraku kromosoma 11, u jezgrama beta stanica Langerhansovih otočića gušterače (83).

Na ribosomima grubog endoplazmatskog retikuluma beta stanica gušterače, kao prekursor inzulina, nastaje preproinzulin. To jednolančani polipeptid koji se sastoji od 110 aminokiselina, molekulske mase 11,5 kDa, s vrlo kratkim poluvremenom života.

Preproinzulin se ne nalazi u cirkulaciji u normalnim uvjetima jer ga proteolitički enzimi odcjepljivanjem tzv. signalnog peptida brzo pretvaraju u proinzulin (83,84).

Proinzulin se sastoji od 86 aminokiselina, a molekulska masa mu iznosi 9 kDa (82). Sastoji se od α i β lanaca i C peptida (tzv. vezni peptid koji povezuje A i B lanac).

Strukturna građa proinzulina i inzulina je vrlo slična. Glavna uloga C peptida je u tome da "posloži" disulfidne mostove između A i B lanaca tako da je molekula pravilno "spakirana" za daljnje proteolitičko cijepanje (85).

Proizulin se zatim transportira mikrovezikulima u Golgijev aparat gdje se na kraju pohranjuje u sekretorne granule (83). Proinzulin ima relativno nisku biološku aktivnost (oko 10% aktivnosti inzulina), a predstavlja glavni pohrambeni oblik inzulina (82).

Sa sazrijevanjem sekretornih granula dolazi do proteolitičkog cijepanja proinzulina na C peptid i inzulin (85,86). C peptid je polipeptid molekulske mase 3,6 kDa, a sastoji se od 31 aminokiseline (82).

Molekula inzulina je sastavljena od dva polipeptidna lanca koji ukupno sadrže 51 aminokiselinu. Lanci su označeni kao A i B lanac. Polipeptidni lanac A se sastoji od 21 aminokiseline, a lanac B od 30. Međusobno su povezani s dvije disulfidne veze, a postoji još jedna, treća, disulfidna veza koja povezuje šestu i jedanaestu aminokiselinu unutar lanca A (87).

Inzulin unutar sekretornih granula beta stanica tvori kompleks sa cinkom i formira kristale (88).

Inzulin i C peptid se iz beta stanica otpuštaju u cirkulaciju u ekvimolarnom omjeru (82) procesom egzocitoze. Sekretorne granule se približavaju staničnoj membrani i konačno dolazi do stapanja membrane granula i stanične mebrane i tako se oslobađa sadržaj granula iz stanice (83,85).
U normalnim uvjetima 95% hormonskog produkta se izlučuje kao inzulin, a manje od 5% je nekonvertirani proinzulin (85).

Koncentracija inzulina u plazmi prije jela je obično između 5 i 20 μU/mL. Koncentracija C peptida je veća, iako se izlučuje u ekvimolarnom odnosu s inzulinom, jer je njegov poluživot dulji (30 min) od poluživota inzulina (5 min) (83).

Razgradnja inzulina se u fiziološkim uvjetima prvenstveno odvija u jetri gdje se oko 50% inzulina razgradi prilikom prvog prolaza kroz jetru. Glavni enzim odgovoran za razgradnju inzulina je jetrena glutation-inzulin dehidrogenaza koja reducira disulfidne veze i razdvaja A i B lanac.
Drugo mjesto razgradnje inzulina su bubrezi, u kojima se filtrira glomerulima i reabsorbira u tubulima gdje se i razgrađuje (83,88,89).

Proinzulin i C peptid se, suprotno od inzulina, prvenstveno odstranjuju bubrezima. I baš zbog toga što se C peptid ne razgrađuje u jetri njegovo određivanje u plazmi je korisno za određivanje stupnja izlučivanja inzulina, tj za praćenje funkcije beta stanica (83).

Na izlučivanje inzulina utječu brojni faktori.
Stimulirajuće djelovanje na izlučivanje inzulina ima na prvom mjestu povišena razina glukoze u krvi, zatim aminokiseline, hormoni gušterače i gastro-intestinalni hormoni (npr. glukagon, gastrin, sekretin, gastrointestinalni polipeptid) i neki lijekovi (npr. derivati sulfonilureje i agonisti beta-adrenergičkih receptora).

Snižena razina glukoze u krvi, somatostatin i razni lijekovi (npr. agonisti alfa-adrenergičkih receptora, blokatori beta-adrenergičkih receptora, fenitoin, fenotiazini i nikotinska kiselina) inhibiraju izlučivanje inzulina (82).

Fiziološka uloga inzulina je u poticanju anaboličkih, a kočenju kataboličkih procesa u mišićnom i masnom tkivu te u jetri (83,88,90).

Inzulin se brzo otpušta iz gušterače kao odgovor na povišenu razinu glukoze u krvi.

U svim stanicama inzulin uzrokuje pojačan unos glukoze u stanicu gdje se metabolizira i pohranjuje kao glikogen ili iskorištava kao izvor energije u sintezi proteina ili masti. Zbog toga inzulin ima hipoglikemijski učinak tj. smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. Jedine iznimke su stanice mozga i eritrociti u koje glukoza ulazi bez pomoći inzulina.

Inzulin stimulira i glukolizu i glikogenezu u stanici indukcijom enzima glukokinaze i heksokinaze. U jetri inzulin aktivira glikogen sintetazu i tako povećava sintezu glikogena. Istovremeno inhibira njegovu razgradnju pa je krajnji rezultat porast spremljenog glikogena.

Unutar masnih stanica glukoza može biti i metabolizirana i iskorištena za sintezu masnih kiselina ili upotrebljena za tvorbu glicerol-fosfata. Sintezu lipida inzulin stimulira aktivacijom citrat-lipaze, acetil-CoA karboksilaze, sintetaze masnih kiselina i glicerol-3-fosfat dehidrogenaze.

Većina masnih kiselina nastalih u jetri se “pakira” u lipoproteine i tako otpušta u cirkulaciju. Te lipoproteine prihvaća masno tkivo i u njemu se masne kiseline spremaju kao trigliceridi. Inzulin u masnom tkivu stimulira aktivnost lipoprotein-lipaze, enzima koji potiče unos lipoproteina iz krvi.

Inzulin inhibira i u jetri i u masnom tkivu enzim lipazu koji katalizira razgradnju triglicerida na masne kiseline i triglicerol-fosfat te tako smanjuje lipolizu u oba tkiva.

Ukupno djelovanje inzulina na lipidni metabolizam je povećanje sinteze triglicerida i inhibiranje njihove razgradnje i time sprečava nastajanje ketonskih tijela.

U mišićnim stanicama inzulin stimulira aktivni transport glukoze i aminokiselina iz krvi u stanice te na taj način pojačava sintezu proteina, dok istovremeno inhibira razgradnju proteina.

Inzulin ima slično djelovanje na metabolizam proteina i u drugim tkivima; u jetri i masnom tkivu, povećava sintezu proteina i smanjuje njihovu razgradnju. Inzulin u jetri inhibira glukoneogenezu pa se u jetri manje aminokiselina konvertira u glukozu te ih ostaje više za sintezu proteina (85,88,90,91).

1.6. Leptin

Zhang je 1994.g. analizirao i odredio gen debljine (OB) u miševa i njegov ljudski homolog, i tako podkrjepio hipotezu o genskoj determiniranosti debljine. Mutacijom gena OB u miša nastaje patološka debljina i NIDDM. Humani gen debljine daje kod za nastanak proteina sastavljenog od šesnaest aminokiselina – leptina. Leptin nastaje u bijelom visceralnom masnom tkivu u istoj mjeri i supkutano. Leptin je sposoban informirati regulatorne centre za sitost i glad u hipotalamusu, o perifernim depozitima masti. Leptin određuje signal za sitost, regulira potrebu uzimanja hrane i posljedično regulira masu perifernog masnog tkiva. Tako je zatvoren krug neprestane autoregulacije masnog tkiva. Leptin djeluje tj. mogao bi djelovati kao adipostat na nivou hipotalamusa i održavanju tjelesne težine.

U izrazito debelih osoba (BMI > 40) nađena je povećana količina leptina, što se tumači postojanjem rezistencije na djelovanje endogenog leptina (92). Kada u adipocitima nastane leptin, on izlazi ekstracelularno, ali se može nakupljati i intracelularno. Leptin je dijelom slobodan, a dijelom vezan na transportni protein. Frakcija leptina vezana na transportne proteine je viša u mršavih i osoba normalne težine u odnosu na debele osobe.

Poluvrijeme života leptina je 1,6 sati, i eliminira se 81% putem bubrega. Djelovanje leptina određuju najmanje dva receptora: a) kratki (short) i dugi (long), koji imaju različite funkcije. Short receptor je transmembranski receptor koji omogućuje prolazak leptina kroz hematoendocefaličku barijeru (nalazi se u pleksusu horioideusu) i on je saturabilan i ovisan o temperaturi. Long receptor odgovoran je za biološke efekte leptina. Interreakcijom leptina i long receptora nastaje aktivacija JAK:kinaze i fosforilacija drugih proteina: STAT-prenosivog signala i aktivatora transkripcije.

U ljudi najviše vrijednosti leptina su u ponoć i prvih jutarnjih sati, a najniže u podne i ranog popodneva. Vrijednosti leptina su najniže nakon 36-satnog gladovanja,

a počinju naglo padati nakon 12-satnog gladovanja. Ponovno hranjenje dovodi do normalizacije leptina nakon 24 sata. Postoji hipoteza da intermedijarni produkti razgradnje ketona kao što je β-hidroksimaslačna kiselina raste nakon 12 sati, a maksimalno narastu oko 36. sata, tako da ona to najvjerojatnije uzrokuje. To je dokazano istovremenom primjenom glukoze u količini koja inhibira glukoneogenezu i spriječava rast ketona infuzijom β-hidroksimaslačne kiseline, a omogućio je da se isključi direktni uticaj ketona na koncentraciju leptina (93).

Minimalni utjecaj inzulina na razinu leptina u krvi dokazan je "clamp" studijom na mršavim, debelim i NIDDM ispitanicima. Dokazano je da hiperinsulinemija limitirana na period 3-4 sata, ne utječe na koncentraciju leptina u plazmi (94). Kada se hiperinzulinemija prolongira na više od 5-6 sati bilježi se porast nivoa leptina u krvi (95). In vitro, na ljudskim adipocitima dokazan je slab utjecaj porasta leptina na ekspoziciju insulina. Nivo leptina raste nakon 96-satne ekspozicije insulinom. Čini se da je u čovjeka utjecaj hiperinzulinemije na izražaj gena za leptin ostvaruje putem prolongirane stimulacije u visokoj koncentraciji. To znači da utjecaj leptina u fiziološkim uvjetima treba definirati.

Kod Cushinga koncentracija leptina ostaje nepromjenjena nakon kirurškog odstranjenja adenoma koji secernira ACTH. Dokazano je da primjena glukokorikoida uzrokuje porast ekspresije gena za leptin koji je praćen smanjenjem tjelesne težine i unosa hrane (96). Čini se da hormon rasta uzrokuje ekspresiju gena za leptin, a ima suprotni efekt na IGF. Može se predpostaviti da je djelovanje IGF-a posredovano insulinom (97). Kateholamini-norepinefrin i izoproterenol smanjuju mRNA leptina za 20%. Čini se da je to povezano s β_3-adrenergičkim receptorima (98). Nema dokaza da hormoni štitnjače imaju utjecaja na sintezu leptina (99).

Izgleda da je u žena za ovulaciju neophodna kritična masa masnog tkiva, u smislu da je optimalni volumen masnog tkiva potreban za menarrhe, a u muškaraca u vrijeme puberteta – stanjima koja su praćena povećanim koncentracijama leptina. U žena su koncentracije leptina oko 3 puta više nego u muškaraca. Ta razlika ne čini se da je uzrokovana estrogenima, jer njihova primjena ili menopauza nemaju utjecaja na nivo leptina (100).

Čini se da bi leptin mogao djelovati kao kontraregulatorni hormon insulina. Čini se da smanjuje proizvodnju insulina u β-stanicama i uzrokuje insulinsku rezistenciju (101). To bi značilo da leptin djeluje suprotno insulinu na skladištenju energije u masnom tkivu.

Količina masnog tkiva i određeni endokrini čimbenici nisu jedini faktori koji reguliraju sintezu leptina. Neki citokini (TNF, ITL-1) koji su povišeni u akutnim i kroničnim upalama mogu uzrokovati gubitak masnog tkiva i anoreksije, povećavajući ekspresiju mRNA leptina i koncentracije leptina u plazmi (102).

1.7. UVOD – ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2 : PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Prevalencija šećerne bolesti je u značajnom porastu- računa se da će današnji broj od oko 135 milijuna oboljelih do 2025 biti više nego dvostruk- oko 300 milijuna, uglavnom u zemljama u razvoju. Oko 90% svih bolesnika boluje od šećerne bolesti tipa 2 i stoga ona postaje sve značajniji javnozdravstveni problem (103). Procjena broja oboljelih od šećerne bolesti u Hrvatskoj je oko 130 000, a procjenjuje se da je neotkrivenih još trećina tog broja što je manje u odnosu na svjetski prosjek (104). Etiologija šećerne bolesti tipa 2 nije jasna. Da bi se moglo raspraviti o mogućim etiološkim mehanizmima, prvo će se prikazati poremećaju metabolizma ugljikohidrata u šećernoj bolesti u usporedbi s fiziološkim metabolizmom.

1.7.1 Fiziološki metabolizam ugljikohodrata na tašte (6-12 sati nakon obroka)

Postoji skoro idealna ravnoteža stvaranja glukoze (gotovo sve iz jetre, nakon duljeg gladovnja i bubrega) i potrošnje glukoze u tkivima- poglavito mišićnom i masnom. Normalni metabilizam glukoze ovisi o četiri glavna faktora: lučenje inzulina, inhibicija jetrenog stvaranjha glukoze inzulinom, sposobnost inzulina da omogući ulaz glukoze u tkiva- senzitivnost na inzulin i mogućnost da glukoza uđe u stanice neovisno o inzulinu- senzitivnost za glukozu ili efektivnost glukoze. Glukoza nastaje glikogenolizom (prevladava u stanju natašte) i glukoneogenezoma (povećava se produljivanjem gladovanja). Glavni prekursori glukoze su tri-ugljične molekule:, glicerol (nastaje lipolizom iz masnog tkiva) i laktat i alanin (iz poprečnoprugaste muskulature, gastointenstinalnog trakta i eritocita). Oko 80% tako nastale glukoze neovisno o inzulinu iskoristi mozak, visceralni organi i eritrociti. Muskulatura, najveći potrošač glukoze ovisan o inzulinu, uzima malo glukoze u postapsortivnom stanju i, kao i jetra, srce i bubrezi, koristi slobodne masne kiseline (smk) kao izvor energije. Glavni hormonski modulatori su inzulin i glukagon.

1.7.2 Normalan metabolizam ugljikohidrata poslije obroka

Glukoza iz hrane se pojavljuje u cirkulaciji 5-10 minuta poslije obroka. Simultano se povećava lučenje inzulina i smanjuje glukagona što suprimira oko 60% otpuštanja glukoze iz jetre. Kasnije, kako se smanjuje dotok glukoze iz obroka, raste jetrena produkcija. U ranoj fazi se obnavlja jetrena rezerva glikogena: substrat je glukoza, a kasnije (ovisno i o sastavu obroka) i glukoneogenetskih prekursori. Muskulatura sada postaje glavni potrošač i povećava oksidaciju glukoze smanjujući istovremeno lipidnu oksidaciju: oko 50% glukoze se oksidira, 35% pohrani kao glikogen, a 15% se oslobađa kao laktat i alanin za glikogenezu u jetri. Osim što regulira lučenje inzulina, glukoza izgleda regulira i svoj vlastiti metabolizam: hiperglikemija uz dostatne koncentracije izulina povećava ulaz glukoze u periferna tkiva, a gradijent glikemije portalne i hepatičke cirkulacije određuje ulaz glukoze u visceralne organe.

1.7.3 Metabolizam ugljikohidrata natašte u šećernoj bolesti

U NIDDM je povećano i jetreno stvaranje i periferno iskorištavanje glukoze (105). Apsolutni iznos glukoze koja izlazi iz cirkulacije (u tkiva i urinom) ujednačava se s jetrenim stvaranjem na višem nivou. Tkiva su relativno rezistentna: ne mogu preuzeti toliko glukoze koliko bi trebala uz hiperglikemiju. Ova rezistencija na inzulin je prvi znak šećerne bolesti. Tehnikama uspoređivanja koncentracije glukoze i inzulina u bolesnika s NIDDM i nedijabetičara (“clamp” tehnike) pokazalo se zaista da u NIDDM postoji značajna neosjetljivost na inzulin i jetre i ekstrahepatičnih tkiva. Već više od desetljeća vode se rasprave što je primarni defekt u NIDDM: nedostatno lučenje ili nedostatno djelovanje inzulina. Do sada nije riješeno, no izgleda da je rezistencija na inzulin primarna, kompenzatorna je najprije hipersekrecija, pa konačno nedovoljno lučenje. Tada se beta stanice desenzibiliziraju na glukozu, ali još donekle mogu odgovarati na druge stimulatore (110,111).

1.7.4. Metabolizam ugljikohidrata poslije obroka u šećernoj bolesti

Ugljikohidratni obrok u NIDDM, ali i u ljudi s poremećenom tolerancijiom glukoze, uzrokuje produljenu hiperglikemiju. Po rezultatim brojnim ispitivanja ovo ne izgleda posljedicom povećanog utoka glukoze iz obroka: naime, visceralni organi absorbiraju čak i više glukoze, a periferna utilizacija je gotovo normalna. Mogući razlog je jetreno kruženje glukoze (primanje i otpuštanje iste molekule glukoze). Iako ono je dokazano povećano u NIDDM, po rezultatima izotopskih studija malo doprinosi postprandijskoj hiperglikemiji. Najvjerojatniji uzrok je nedostatna supresija jetrenog stvaranja glukoze. Zaključno, stvaranje glukoze u jetri u NIDDM je abnormalno visoko poslije obroka. Ulaz glukoze u periferna tkiva jest doduše normalan, ali relativno nedovoljan za tako povećani dotok u cirkulaciju. Nadalje, metabolizam glukoze koja uđe u periferna tkiva u NIDDM je također abnormalan: oksidacija je niska ili nedovoljno visoka prema ponudi, a sinteza glikogena smanjena. Zbog toga se pojačano otpuštaju laktat i alanin.

Prikaz metaboličkih poremećaja u NIDDM ukazuju koliki su brojni etiološki čimbenici mogući uzrok ovog sindroma. Naime, u većine bolesnika je inzulinska sekrecija donekle očuvana cijelim tijekom bolesti, za razliku od bolesnika s tipom 1, no nedostatna za pojačanu potrebu za inzulinom. Nadalje, ritam lučenja inzulina je poremećen: prvi inzulinski odgovor na podražaj obrokom kasni,, a postabsortivno se relativna hiperinzulinemija dugo zadržava. Uz to, poznata je izrazita sklonost obiteljskom pojavljivanju NIDDM-a. Teba naglasiti da je u debelih ljudi s obiteljskom sklonošću pojavi šećerne bolesti senzitivnost na inzulin još manja nego u jednako debelih koji nemaju obiteljsku predispoziciju za dijabetes. Na molekuilarnoj razini još nije raščišćeno gdje taj defekt jest. Na ‚životinjskom modelu NIDDM: ob/ob miševim, pokazani su brojni defekti ranijih stupnjeva kaskade prenosa signala s inzulinskog receptora. Slični defekti su uočeni i u bolesnika s NIDDM. Mehanoizmi rezistencije na inzulin u debljini su multipli. Najvjerojatnije se radi o nekim produktima masnih stanica koji djeluju inhibicijski na signlni sustav inzulina. Tako TNFa (faktor nekroze tumora α) inhibira kinazu inzulinskog receptora povećavajući fosforilaciju serina supstrata I inzulinskog receptora (IRS1), a slobodne maske kiseline i leptin izgleda da djeluju na druge mehanizme postreceptorskog prenosa signala (106).

Ispitivanja kojima se pokušava objasniti etiologija NIDDM su raznolika: od poremećaja gena inzulinske molekule, mutacija gena inzulinskog receptora i S proteina koji služe za prijenos signala, poremećaja raznih enzimskih sustava

uključenih u metabolizam ugljikohidrata do uloge neaedkvatnog odgovora na stres i uloge proteina akutne faze u etiologiji. Dio tih defekata je i nađen (kao poremećaji inzulinskog gena koji mogu uzrokovati različite oblike MODY = *maturity onset diabetes in young* koji je fenotipski NIDDM), koji je uglavnom monogenski defekt. Međutim, ni jedan defekt ne postoji univezalno u svih bolesnika i ne može jednoznačno biti odgovoran za nastanak NIDDM-a. Najlogičniji je zaključak da se radi o poligenskom defektu koji se u potpunosti razvija u sindrom pod utjecajima okoline I ponašanja (prehrana, debljina, tjelovježba, toksini) (107).

Jedna od atraktivnih novijih teorija je temeljena na zapažanju da je ova bolest češća u ljudi koji su bili niske porodne težine. Takvima zapažanjima dala su dokaze eksperimenti na životinjama prema kojima izgleda da bi šećerna bolest bila posljedica fetalne prilagodbe na nepovoljni intrauterini okoliš koja dovodi do trajnih promjena nekih neurohormonskih osovina koje predisponiraju za razvoj metaboličkog sindroma i NIDDM-a u životu odrasle jedinke (108,109).

1.7.5. Metabolizam lipida u šećernoj bolesti – uvodne napomene

Dva su fiziološka metabolička puta lipida: egzogeni i endogeni. Egzogeni metabolički put počinje apsorpcijom triglicerida iz crijeva stvaraju se kilomikroni koji transportiraju uglavnom trigliceride. Njihovi strukturni apolipoproteini su apoB-48 i apoCII. ApoCII je kofaktor lipoprotein lipaze koja hidrolizira trigliceride i ostaju ostatne čestice (remanants). Slobodne masne kiseline (smk) idu u masno tkivo gdje se reesterificiraju. ApoCII se mijenja za ApoE (prijenosnik je HDL čestica). ApoE je vezno mjesto (ligand) za receptor u jetri gdje kolesterol služi za sintezu žućnih kiselina i VLDL čestica. Za endogeni metaboličli put najvažnija je jetra. Tamo VLDL nakuplja tirgliceride (iz cirkulacije od smk i od lipogeneze). Kolesterol dolazi uglavnom od ostataka hilomikrona. Glavni strukturni protein VLDL-a je ApoB100. U plazmi HDL daje apoCII, koji kao kofaktor s lipoproteinskom lipazom hidrolizira trigliceride pa nastaju ostatne čestice VLDL-a koje dobivaju apoE preko HDL-a. Dio ovih čestica ulazi u jetru vezivanjem apoE za LDL receptore, a ostale se pretvaraju LDL (vjerojatno djelovanjem jetrene trigliceridne lipaze). ApoB u LDL-u veže se na LDL receptor posvuda u tijelu (najviše u jetri) gdje daje kolesterol.

HDL se sintetizira u jetri i crijevima i luči se kao dvosloj apoAI, apoAII i fosfolipida. Takve čestice su diskoidne. Ove lipofilne čestice dobivaju kolesterol iz

dva izvora: s površine lipoproteina (tijekom kataboličkih procesa oslobađa se neesterificirani kolesterol), te iz svih stanica koje otpuštaju višak kolesterola. Kolesterol se esterificira djelovanjem lecitin-kolesterol aciltransferaze (LCAT) i čestica postaje kuglasta.

HDL čestice prenose kolesterol u jetru odakle se može lučiti žućnim kiselinama (reverzni transport kolesterola). Protein koji prenosi kolesterolski ester (CFTP) odgovoran je za prenos kolesterolskih estera u VLDL i LDL koji onda mogu primiti apoE od HDL-a. ApoE je ligand za jetrene lipoproteinske receptore što omogućava ulaz kolesterola u jetru odakle se može lučiti.

Apolipoproteini se HDL-om razmještaju po lipoproteinima bogatim trigliceridima prema metaboličkim potrebama. Tako nascentni lipoproteini bogati trigliceridima dobivaju apoCII i postaju zreli. Nakon hidrolize triglicerida posredstvom LPL apoCII prelazi natrag HDL-u koji u zamjenu daje apoE potreban za prijem ostatnih čestica u jetru.

Dislipidemije su mnogo češće u tipu 2 šećerne bolesti, često su nazočne i u samom početku bolesti. Najčešći poremećaj je hipertrigliceridemija obično uz smanjeni HDL kolesterol, posebno HDL2. Smanjenje HDL kolesterola uglavnom je razmjerno otpornosti na inzulin. Analiza subfrakcija LDL-a također pokazuje poremećaj. Primjećuje se izrazito povećanje malih gustih čestica LDL-a (kromatografijski fenotip LDL B) koje su izrazito povezane s krvožilnim rizikom, vjerojatno zato što se kataboliziraju manje i što su više podložne oksidaciji. Izrazito je povečanje kilomikronemije poslije jela, posebno u debelih bolesnika s lošom kontrolom (čak i onih koji nemaju hipertrigliceridemiju na tašte). Ostaci kilomikrona imaju kompetitivnu prednost pred VLDL-om za ulazak u jetru pa to može tumačiti veći ostanak VLDL-a u cirkulaciji i zbog toga veće nakupljanje potencijalno aterogenog LDL-a.

Opisane su i druge kvalitativne promjene lipoproteina u šećernoj bolesti. Apolipoproteini su podložni glikaciji kao i ostali proteini. Glikozilirani LDL ne ulazi u stanice endocitozom putem LDL receptora, nego se veže na receptore- čistače makrofaga. Makrofazi se aktiviraju i postupno pretvaraju u pjenaste stanice. Utjecaj promijenjenih (oksidiranih i glikoziliranih) lipoproteina u bolesnika od šećerne bolesti tipa na razvoj kasnih dijabetičkih komplikacija predmet je brojnih ispitivanja.

1.7.6. Dislipidemije i kardiovaskularni rizik

U bolesnika s dokazanom ishemičnom bolesti kako u onih od šećerne bolesti tipa 1, tako i onih od šećerne bolesti tipa 2, prema očekivanjima koncentracije LDL kolesterola su povečane, dok su koncentracije HDL kolesterola smanjene. Što se tiče lipoproteina (a) postoje kontroverzni. Najmanje šest velikih ispitivanja je pokazalo neovisnu povezanost hipertrigliceridemije s ishemičkom bolesti.

1.7.7 Dijagnostika dislipidmija u tipu 2 šećerne bolesti

U bolesnika od šećerne bolesti za praćenje lipidnog statusa potrebno je minimalno izmjeriti trigliceridemiju, koncentraciju HDL kolesterola i ukupnog kolesterola. Za većinu kliničkih odluka ovo će biti dostatno. Terapijske odluke baziraju se na koncentraciji LDL-a koja se na žalost još uvijek vrlo često računa po Friedewaldovoj formuli. Treba imati na umu da u bolesnika od šećerne bolesti, naročito one tipa 2, zbog izmijenjenog omjera kolesterola i triglicerida u česticama VLDL-a izračun daje nerealne vrijednosti, kao i inače pri koncentraciji ukupnih triglicerida većoj od 4 mmol/l. Kako postoje komercijalno dostupni testovi za određivanje LDLa kao i HDLa metodu izračuna treba smatrati opsolentnom. Treba težiti ciljanom određivanju pojedinih parametara radi procjene rizika i donošenja terapijskih odluka (određivanje subfrakcija IDL-a i LDL-a, postprandijalna lipemija, mjerenje modifikacija lipoproteina: glikoziliranih ili oksidiranih).

Ostale sekundarne hiperlipoproteinemije i dislipidemije mogu postojati usporedno sa šećernom bolešću. Posebno je važno isključiti hipotiroidizam te nuzpojave različitih lijekova (posebno beta blokatora). U slučajevima izolirane hipertrigliceridemije unatoč dugotrajne normoglikemije može se posumnjati u drugu sekundarnu hiperlipoproteinemiju (osobito često povezano s alkoholizmom). Hiperkolesterolemija uz dobru kontrolu dijabetesa vrlo vjerojatno nije sekundarna samoj šećernoj bolesti, pogotovo ako je nazočna uz normotrigliceridemiju.

2. CILJ RADA

a) Kakve i u kom opsegu će nastati promjene u tek otkrivenoj insulin neovisnoj šećernoj bolesti s hiperlipoproteinemijom kada se postigne optimalna regulacija dijabetesa:

- u lipidogramu (ukupni kolesterol, HDL, HDL2, HDL3, LDL, VLDL, trigliceridi) i lipoproteina (a)
- u razini apolipoproteina /A1 i B/
- leptina.

b) da li u bolesnika s NIDDM i hiperlipoproteinemijom raspodjela masnog tkiva utječe na određene frakcije lipoproteina:

- kolesterol (HDL, HDL2, HDL3, LDL, VLDL, triglicerida) i lipoproteina (a)
- apolipoproteina /A1 i B/
- leptina.

c) postoji li razlika u određenim frakcijama lipoproteina u odnosu na muško-žensko, odnosno fertilna dob bolesnica u odnosu na post-menopauzalno razdoblje u bolesnika s NIDDM i hiperlipoproteinemijom, osobito apolipoproteina: /A1 i B/

- leptina.

3. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je provedeno u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i

bolesti metabolizma “Vuk Vrhovac” i Kliničkoj bolnici “Dubrava”.

3.1. Ispitanici

U ispitivanje je uključeno 200 novoregistriranih dijabetičkih bolesnika koji boluju od NIDDM (112) i hiperlipoproteinemije: 100 ispitanika ženskog i 100 ispitanika muškog spola. Životna dob bolesnika je između 30 – 65 godina. Tjelesna težina bolesnika, odnosno indeks tjelesne mase (ITM) nije prelazio 30. Svim bolesnicima se kod registracije šećerne bolesti odredila razina glukoze, insulina, C-peptida i leptina na tašte i poslije obroka, HbA1C, lipidogram (ukupni kolesterol, HDL i subfrakcije (HDL2, HDL3), LDL i VLDL kolesterol te trigliceridi), također apoplipoproteini: / A1, B i (a)/. Bolesnicima je izmjerena visina, težina, određen indeks tjelesne mase, te opseg struka i bokova i izračunat njihov međuodnos.

Kao kontrolna skupina uzet je isti broj bolesnika (200 ispitanika) koji imaju hiperlipoproteinemiju, a čija tolerancija glukoze je uredna (112). Ti ispitanici imaju sličnu životnu dob i tjelesnu težinu, odnosno indeks tjelesne mase (do 30).

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. Prva je skupina muškarci, a druga žene. Te dvije skupine podijeljene su u podskupine i to skupina do 50 godina života i skupina iznad 50 godina života (odnosno u žena dok imaju menstrualni ciklus, te skupine žena u menopauzi).

Svim bolesnicima s NIDDM je preporučena odgovarajuća dijeta, odnosno terapija s peroralnim antidijabeticima - glibenklamid (Euglucon, tvrtke Pliva) u dozi od 5 - 20 mg. Svi gore navedeni parametri su ispitivani kada je postignuta optimalna regulacija šećerne bolesti, te 2 mjeseca kasnije.

Kao kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti i optimalnu regulaciju šećerne bolesti uzeti su kriteriji Europske skupine za dijabetes (112).

Iz istraživanja su bili isključeni ispitanici s bilo kojim od ovih stanja: primarni hipotireoidizam, hipertireoza, nefrotski sindrom, jetrena disfunkcija, nekontrolirana hipertenzija, angina pektoris ili infakt srca i sva stanja koje je istraživač smatrao da bi mogla ugroziti bolesnikovu sigurnost ili uspješno sudjelovanje u istraživanju.

Također su iz istraživanja isključene osobe koje su uzimale lijekove koji djeluju na metabolizam lipoproteina kao što su hipolipemici, beta blokatori, diuretici, imunosupresivi i oralni kontraceptivi.

U tijeku istraživanja bolesnici s NIDDM nisu smjeli uzimati lijekove za koje se zna da također mogu utjecati na razinu glukoze u krvi ili razinu pojedinih lipidnih frakcija .

Zbog nemogućnosti optimalne regulacije glikemije isključena su 2 ispitanika; zbog nedolaska na kontrole 11 ispitanika, zbog prelaska na insulinsku terapiju zbog infekcije 4 ispitanika, zbog prestanka menstruacije tijekom ispitivanja 7 ispitanica, zbog uzimanja oralnih kontraceptiva 6 ispitanica, zbog uzimanja hipolipemika bez znanja istraživača 10 ispitanika, zbog uzimanja diuretika i beta blokatora 6 ispitanika, zbog promjena antidijabetičke terapije bez znanja istraživača 10 ispitanika te zbog porasta BMI iznad 30 tijekom ispitivanja 6 ispitanika.

Bolesnici su u istraživanje bili uključeni nakon potpisivanja informiranog pristanka, kojim su potvrdili suglasnost za sudjelovanje u istraživanju Informiranim pristankom bolesnici su dali dopuštenje za objavljivanje rezultata istraživanja bez predočenja bilo kojeg podatka, koji bi omogućio njihovu identifikaciju.

U svakog ispitanika bili su provedeni slijedeći kliničko-laboratorijski pregledi:
- anamneza i klinički status,
- određivan HbA1c,
- nakon 12-satnog prekonoćnog gladovanja uzeta je krv iz prekubitalne vene za laboratorijske pretrage: ukupni kolesterol, HDL, HDL2, HDL3, LDL, trigliceride, apolipoproteine: A1, B i (a), insulin, C-peptida,
- leptini,

- u kapilarnoj krvi iz prsta određivana je glukoza (natašte i poslije jela),
- mjerena visina i težina ispitanika,
- određivan indeks tjelesne mase i omjer opsega pojasa i bokova (engl.Waist to Hip Ratio-WHR).

3.2. Metode određivanja ispitivanih parametara

3.2.1. Određivanje glukoze u krvi

Glukoza je određivana u kapilarnoj plazmi komercijalnim-kolorimetrijskim testom (glukoza-oksidaza, Trace Scientific, Melbourne, Australia) na automatskom spektrofotometru (VO SuperSystem, Abbot, SAD) (113).

3.2.2. Određivanje Hemoglobina A1c

U lizatu eritrocita, hemoglobin A1c, mjeren je automatiziranim imunoturbidimetrijskim postupkom na analizatoru Olympus AU600 (Olympus Optical Co.Tokyo, Japan) (114).

3.2.3. Mjerenje lipida u serumu

Ukupni kolesterol u serumu određivan je standardnim enzimskim metodama na analizatoru Olympus AU600 (Olympus Optical Co., Tokio, Japan) (115).
Za direktno određivanje ukupnog kolesterola korištena je TRACE reagencija za kolesterol.
Rezultati su očitavani automatski na samom instrumentu kao:

$$\text{Ukupni kolesterol (mmol/L)} = \frac{\text{apsorbancija uzorka}}{\text{apsorbancija kalibratora}} \times \text{vrijednost kalibratora}$$

- HDL kolesterol u serumu mjeren je direktno, homogenim enzimskim postupkom, komercijalnim reagensima (Olympus Diagnostica, Do.Clare, Irska) na analizatoru Olympus AU600 (Olympus Optical Co., Tokio, Japan) (116).

- HDL3 kolesterol u serumu mjeren je enzimski, nakon selektivne precipitacije lipoproteina polietilenglikolom (pH 7.5; 15% PEG) (242).

- HDL2 kolesterol u serumu određivan je računski iz razlike vrijednosti ukupnog HDL kolesterola i HDL3 kolesterola (117).

- LDL kolesterol u serumu određivan je računski, korištenjem formule po Friedwaldu (118)

$$\text{Ukupni kolesterol} - \text{HDL kolesterol} - \frac{\text{Trigliceridi}}{2,2} = \text{LDL}$$

Trigliceridi su određivani direktno standardnim enzimskim metodama na analizatoru AU600 /Olympus Optical Co., Tokio, Japan), korištenjem TRACE reagencije za trigliceride (115).

Ako je koncentracija triglicerida u serumu bila>4.51 mmol/L, VLDL je ručno taložen s pomoću 10% natrij-dodecil sulfata (SDS) otopljenog u 0,15 M otopini NaCl-a. Nakon mjerenja kolesterola u supernatantu (sadržava sve frakcije osim VLDL-a). VLDL je određivan računski:

VLDL = ukupni kolesterol – kolesterol u supernatantu

3.2.4. Određivanju koncentracija Lp(a) u serum

Lipoprotein (a) u serumu određivan je imunoturbidimetrijskom metodom, pomoću

reagensa koji sadrži poliklonska protutjela protiv Lp(a) (Unimate Lp(a), Hoffman-La Roche, Basel, Švicarska). Postupak je kalibriran komercijalnim kalibratorom (Immuno AG, Beč, Austrija). Sva su mjerenja obavljena na analizatoru Olympus AU600 (Olympus Optical Co., Tokyo, Japan). (119).
Referentno područje (M/Ž): <30 mg/dl.

3.2.5. Određivanje apolipoproteina A1 I B u serumu

1. Apolipoproteini Al i B u serumu mjereni su imunoturbidimetrijski, komercijalnim reagensima (Olympus Diagnostica, Co.Clare, Irska) na analizatoru Olympus AU600 (Olympus Optical Co., Tokyo, Japan). Za kalibraciju je korišten komercijalni kalibrator (Apolipoprotein A1&B Calibrator, Olympus Diagnostica, Co. Clare, Irska), standardiziran prema WHO referentnim materijalima SP1-01 (Apo A1 i SP3-07 (Apo B) (115).
   Referentno područje za Apo-A (M/Ž): 0,73-1,69 gr/l.
   Referentno područje za Apo-B (M/Ž): 0,58-1,38 gr/l.

3.2.6. Indeks tjelesne mase

Najčešće upotrebljavano antropometrijsko mjerilo za izračunavanje stanja uhranjenosti jest ITM (engl. Body Mass Index-BMI). To je omjer tjelesne mase i tjelesne visine.

Izračunava se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom tjelesne visine u metrima (kg/m2). Normalna jer uhranjenost pri ITM između 18,5 i 24,9, prekomjerna tjelesna masa između 25 I 29,9 a pretilost kod ITM>30,0. ITM izražava samo opće stanje uhranjenosti a ne način rasporeda tjelesne masti (120).

3.2.7. Omjer opsega pojasa i bokova (WHR)

Odgovarajuća klinička metoda koja se u posljednjih desetak godina upotrebljava za utvrđivanje abdominalne pretilosti jest određivanje WHR. Omjer opsega koji je za muškarce veći od 1, a za žene veći od 0,85 izražava abdominalnu (androidnu ili mušku) pretilost i upozorava na visok rizik za zdravlje čak kod samo blago prevelike tjelesne mase. Opseg pojasa mjeri se u srednjoj točki između donjeg ruba rebarnog lukai gornjeg dijela zdjelične kosti. Opseg bokova uzima se najveći opseg u području bokova (120).

3.2.8. Određivanje leptina u serumu

Leptin u serumu je određivan kompletom firme DSL, Diagnostic Systems Laboratories, Inc.Webster Texas, enzimsko-imunološkom metodom. Osjetljivost metode bila je 0,05 ng/ml.
Preciznost unutar određivanja bila je 4,5%, a među određivanjima 4,9%. Normalna vrijednost leptina natašte: žene 3,7 – 11,1 ng/ml, muškarci 2-5,6 ng/ml (121,).

3.2.9. Određivanje insulina u serumu

Insulin u serumu određivan je komercijalnim kompletom firme Pharmacia&Upjohn Diagnostic AB. Uppsala, Sweeden, radio-imunološkom metodom. Područje mjerenja bilo je od 3 do 240 mU/L, s osjetljivošću metode od 2 mU/L. Referentna vrijednost na tašte je 3-22 mU/L.

3.2.10. Određivanje c-peptida u serumu

C-peptid određivan je kompletom firme DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, radio-imunološkom metodom u serumu. Referentno područje bilo je 0,2 – 1,3 mmol/L, a analitička osjetljivost metode je 0,02 mmol/L.

3.2.11. Određivanje opsega pojasa

Opseg pojasa mjeri se u srednjoj točki između donjeg ruba rebranog luka i gornjeg dijela zgjelične kosti. Opseg pojasa veći od 80 cm za žene ili 94 cm za muškarce upozorava na povećan rizik za zdravlje. To je jednostavna metoda određivanja debljine(122).

3.3. Statističke metode

Kvalitativni su podaci prikazani tablično, i to apsolutnom (N) i relativnom (%) učestalošću, a raspodjele pokazatelja uspoređene su x2-testom. Brojčani podaci iskaza ni su aritmetičkom sredinom kao mjerom srednje vrijednosti, te standardnom devijacijom kao mjerom rasapa. Razlike vrijednosti brojčanih pokazatelja među skupinama uspoređene su t-testom kad su uspoređene dvije skupine, a analizom varijance i post-hoc LSD-testom (engl.least square difference) kad su uspoređene tri skupine. Brojčane vrijednosti pokazatelja su istodobno uspoređene između različitih kategoričkih varijabli (prema bolesti, spolu i dobnim skupinama) i unutar tri vremenske točke mjerenja, i to uporabom multivarijatne analize varijance i analizom varijance za ponavljana mjerenja. Međusobna ovisnost dvaju brojčanih mjerenja određena je korelacijom, izračunavanjem Pearsonovog koeficijenta r. Statistički značajnom smatrana je svaka pronađena razlika uz $p<0,05$. Cjelokupna obrada

podataka učinjena je s pomoću programa SPSS (SPSS for Winfows 7.5, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

4. REZULTATI

4.1. Bolesnici s insulin neovisnom šećernom bolešću (NIDDM)

U prospektivnu studiju otvorenog tipa uključeno je u istraživanje 138 novootkrivenih bolesnika s NIDDM. U svih bolesnika u momentu otkrivanja šećerne bolesti oređen je GUK, HgA1C lipidogram (ukupni kolesterol, HDL, HDL2, HDL3, LDL, VLDL i trigliceridi), apolipoprotein –Al, apolipoprotein-B, lipoprotein (a), insulin, leptin, BMI, WHR i opseg struka.

Pri postizanju optimalne regulacije šećerne bolesti (reguliranost glikemije procijenjeno je razinom HbA1c i glukoze u krvi: na tašte i poslije jela) ponovljeno je određivanje svih gore navedenih parametara, a također i dva mjeseca kasnije.

Kao što je vidljivo iz tablice 4.1. imali smo - kontrolnu skupinu od 200 ispitanika koji nisu imali šećernu bolest ali su imali hiperlipemiju.

Ispitanici se nisu bitno razlikovali po dobi i spolu. Postojale su razlike u načinu liječenja šećerne bolesti tj. postojala je razlika u vrsti terapije; samo dijabetičko - dijetalna ishrana i /ili oralni antidijabetici – za postizanje optimalne regulacije glikemije. **TABLICA 2.0.**

4.1.1. Statističke metode koje smo koristili pri izradi tablica:

Brojčani podaci iskazani su aritmetičkom sredinom kao mjerom srednje vrijednosti, te standardnom devijacijom kao mjerom rasapa. Razlike vrijednosti broj čanih pokazatelja među skupinama uspoređene su analizom varijance (ANOVA) i post-hoc LSD-testom. Brojčane vrijednosti pokazatelja su istodobno uspoređene

između različitih varijabli (prema bolesti, spolu i dobnim skupinama) i unutar tri vremenske točke mjerenja, uporabom multivarijantne analize varijance i analizom varijance za ponavljana mjerenja.

4.2. Promjene ukupnog kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost ukupnog kolesterola u bolesnika s NIDDM na početnom mjerenju iznosila je 6,15 $\pm$ 1,13 mmol/L a u momentu optimalne regulacije glikemije iznosilo 5,72 $\pm$ 1,05 mmol/L što je statistička značajna razlika. Nije bilo statistički značajnih razlika s obzirom na spol i dob srednjih vrijednosti ukupnog kolesterola u bolesnika s NIDDM.

Uspoređujući ispitanike s NIDDM i kontrolnu skupinu ispitanika uočavaju se više vrijednosti ukupnog kolesterola u kontrolne skupine u odnosu bolesnika s NIDDM i te razlike su statistički značajne ($F=12,5$ $p<0,001$). Također su uočene više vrijednosti ukupnog kolesterola u muškaraca nedijabetičara u odnosu na muškarce s NIDDM, a također i žena nedijabetičara u odnosu na žene s NIDDM ($F=3,8$ $p<0,053$). Nije nađena statistička značajnost u ukupnom kolesterolu nedijabetičara i bolesnika s NIDDM s obzirom na dob ispitanika. /**TABLICE: 2.2.0., 2.2.1., 2.2.2.**

4.3. Promjene HDL kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost HDL-kolesterola u bolesnika s NIDDM u početnom mjerenju je 1,14 $\pm$ 0,28 mmol/l, a u trenutku optimalne regulacije šećerne bolesti 1,17 $\pm$ 0,35 mmol/l što nije statistički značajan porast.

Nije bilo statistički značajne razlike srednje vrijednosti HDL kolesterola u trenutku postizanja optimalne glikemije u ispitanika s NIDDM, s obzirom na spol i dob.

Srednja vrijednost HDL kolesterola u dijabetičara iznosila je 1,14±0,28 mmol/L a u kontrolnoj grupi 1,33 ± 0,38 mmol/L što je statistički značajno. ($F = 22,1$ $p< 0,001$). Žene i muškarci s NIDDM imaju statistički značajnije niže vrijednosti HDL-kolesterola u odnosu na žene i muškarce u kontrolnoj skupini ispitanika ($F = 18,4$ $p < 0,001$).

Muškarci i žene kako s NIDDM tako i u kontrolnoj skupini ispitanika imaju viši HDL-kolesterol iznad 50 godina životne starosti ($F = 5,86$ $p<0,006$) **TABLICA: 2.3.0., 2.3.1., 2.3.2.**

4.4. Promjene HDL 2 – kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost HDL 2 – kolesterola u NIDDM bolesnika u početnom mjerenju iznosila je 0,29 ± 0,11 mmol/L a u trenutku optimalne regulacije glikemije srednja vrijednost HDL 2 – kolesterola iznosila je 0,32 ± 0,15 mmol/L što je sta tistički značajan porast ($F = 25,6$ $p < 0,001$). Također postoji statistički značajan porast HDL 2 kolesterola u II kontroli u odnosu na početno vađenje .

Nije bilo statistički značajne razlike u razini HDL 2 – kolesterola u trenutku optimalne regulirane glikemije s obzirom na spol i dob.

Postoji statistički značajna razlika između srednje vrijednosti HDL 2 – kolesterola bolesnika s NIDDM i kontrolnih ispitanika ($F = 26,9$ $p < 0,001$) u korist kontrolne grupe ispitanika.

Nije bilo statistički značajne razlike kontrolnih ispitanika i ispitanika s NIDDM s obzirom na spol i dob. /**TABLICA: 2.4.0., 2.4.1., 2.4.2.**

4.5. Promjene HDL 3 – kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost HDL 3 – kolesterola u bolesnika s NIDDM u početnom mjerenju iznosila je 0,86 $\pm$ 0,23 mmol/L a u drugoj kontroli 0,79 $\pm$ 0,27 mmol/L što je statistički značajna razlika ($F = 11,6$ $p < 0,001$). U trenutku regulacije glikemije nije bilo statistički značajnih promjena u srednjoj vrijednosti HDL 3 – kolesterola.

U dijabetičkih bolesnika u trenutku optimalne regulacije glikemije ne postoji statistički značajna razlika HDL 3 – kolesterola s obzirom na spol i dob.

Srednja vrijednost HDL 3 – kolesterola u bolesnika s NIDDM je 0,86 $\pm$ 0,23 mmol/L a u kontrolne skupine 0,97 $\pm$ 0,32 mmol/L što je statistički značajna razlika u korist kontrolne skupine ($F = 11,6$ $p < 0,001$).

Žene s NIDDM i žene iz kontrolne skupine imaju statistički više vrijednosti HDL 3-kolesterola u odnosu na muškarce.

Muški dijabetičari imaju više vrijednosti HDL 3 – kolesterola iznad 50 godina, dok žene s NIDDM imaju niže vrijednosti iznad 50 godina.

Muškarci i žene imaju više HDL 3 – kolesterola u kontrolnoj grupi iznad 60 godina starosti ($F = 5,7$ $p < 0,018$)/**TABLICA: 2.5.0., 2.5.1¸. 2.5.2.**

4.6. Promjene LDL – kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

U bolesnika s NIDDM u početnom mjerenju srednja vrijednost LDL – kolesterola iznosilo je 4,04 $\pm$ 1,00 a u trenutku regulacije glikemije 3,72 $\pm$ 0,93 što je statistički značajna razlika ($F = 21,8$ $p < 0,001$). I dva mjeseca kasnije tj. u drugoj kontroli dolazi do statistički značajnog pada LDL kolesterola.

U trenutku optimalne regulacije glikemije ne postoji statistički značajna razlika s obzirom na spol i dob razina LDL – kolesterola u bolesnika s NIDDM.

Srednja vrijednost LDL kolesterola bolesnika s NIDDM je značajna statistički niža u odnosu na kontrolnu skupinu ($F = 6,5$ $p < 0,001$). Muški dijabetički bolesnici i muški nedijabetički ispitanici imaju statistički značajnu višu razinu LDL – u plazmi u odnosu na žene dijabetičke bolesnike i žene nedijabetičke ispitanike ($F = 5,6$ $p < 0,018$). Ne postoji statistički značajna razlika dijabetičkih bolesnika i kontrolna skupina s obzirom na dob. **/TABLICA: 2.6.0., 2.6.1., 2.6.2.**

4.7. Promjene VLDL kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost VLDL – kolesterola u početnom mjerenju bolesnika s NIDDM je 1,11 $\pm$ 0,37, a u trenutku optimalne regulacije glikemije 0,85 $\pm$ 0,42 što je statistički značajna razlika ($F = 25,4$ $p < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika razine VLDL – kolesterola s obzirom na spol i dob u trenutku optimalne reguliranosti glikemije, bolesnika s NIDDM.

Srednja vrijednost VLDL kolesterola bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika se statistički ne razlikuju. U muških dijabetičkih bolesnika i muške kontrolne skupine ispitanika nađena je statistički značajna razlika srednje vri-Jednosti VLDL kolesterola u odnosu na žene s šećernom bolešću i žena iz kontrolne skupine ispitanika ($F = 5,5$ $p < 0,020$).

Postoji statistički značajna razlika srednje vrijednosti kolesterola s obzirom na dob. Muški dijabetičari do 50 godina imaju viši VLDL – kolesterol nego oni preko 50 godina. Isti je slučaj s ženama dijabetičkim bolesnicima. Muškarci i žene u kontrolnoj skupini ispitanika imaju također statistički značajnu razliku razine VLDL – kolesterola s obzirom na dob ($F = 5,9$ $p < 0,016$).**TABLICA: 2.7.0., 2.7.1., 2.7.2.**

4.8. Promjene triglicerida u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost razine triglicerida u serumu u početnom mjerenju kod bolesnika s NIDDM 2,79 $\pm$ 1,38 a u trenutku optimalne regulacije glikemije 2,06 $\pm$ 1,48 što je statistički značajna razlika ($F = 10,1$ $p < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika razine triglicerida u plazmi bolesnika s NIDDM glede optimalne regulacije, u odnosu na spol i dob.

Srednja vrijednost triglicerida kontrolne skupine ispitanika je statistički značajno viša u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F = 15,1$ $p < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika razine triglicerida u serumu bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika s obzirom na spol i dob.**TABLICA: 2.8.0., 2.8.1., 2.8.2.**

4.9. Promjene apolipoproteina A1 u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost apolipoproteina A1 u početnom mjerenju, kod bolesnika s NIDDM, iznosila je 1,54 $\pm$ 0,29, u momentu optimalne regulacije glikemije 1,55 $\pm$ 0,19, a dva mjeseca kasnije 1,43 $\pm$ 0,23 što je statistički značajna razlika ($F = 13,9$ $p < 0,001$).

U bolesnika s NIDDM nema statistički značajne razlike prosječnih vrijednosti apolipoproteina A1 u serumu s obzirom na spol i dob i optimalnu regulaciju glikemije.

Srednja vrijednost apolipoproteina A1 u dijabetičkih bolesnika je 1,54±0,29 dok u kontrolnoj skupini ispitanika iznosi 1,43 ± 0,25 što je statistički značajna razlika ($F = 11,29$ $p < 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika razine lipoproteina A1 u serumu bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika, s obzirom na spol i dob/**TABLICA: 2.9.0., 2.9.1., 2.9.2.**

4.10. Promjene apolipoproteina B u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost apolipoproteina B na početnom mjerenju u bolesnika s NIDDM je bila1,14±25 a u trenutku optimalne regulacije glikemije 1,24 ± 0,23 što je statistički značajna razlika ($F = 14,7$ $p < 0,001$). Nije bilo statistički značajnih razlika u razini apolipoproteina B u trenutku reguliranosti glikemije bolesnika s NIDDM s obzirom na spol i dob.

Srednja vrijednost razine apolipoproteina B u dijabetičkih bolesnika je statistički niža u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika ($F = 15,1$ $p < 0,001$). Ne postoji statistička razlika razine apolipoproteina B u dijabetičkih bolesnika i kontrolne skupine s obzirom na spol i dob. **TABLICA: 2.10.0., 2.10.1., 2.10.2.**

4.11. Promjene lipoproteina (a) u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Mjerenje razina lipoproteina (a) u serumu bolesnika s NIDDM ne ovisi o spolu i dobi ispitanika, s obzirom na regulaciju glikemije.

Međutim postoji statistički značajne razlike u vrijednostima razine apolipoproteina (a) u ponovljenim mjerenjima. Prosječna vrijednost apolipoproteina (a) 31,47 $\pm$ 28,12 u dijabetičkih bolesnika u trenutku regulacije glikemije statistički je značajno veća u odnosu na početno mjerenje (29,40 $\pm$ 20,44) a jednako tako vrijednost od 36,39 $\pm$ 22,76 dva mjeseca kasnije veća je u odnosu na prva dva mjerenja razine lipoproteina (a) u serumu ($F = 7,4$ $p < 0,001$).

Također ne postoji statistički značajna razlika u razini apoproteina (a) dijabetičkih bolesnika i ispitanika u kontrolnoj skupini. Mjerenje razine lipoproteina (a) u serumu bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika ne ovise o spolu i dobi. **TABLICA: 2.11.0., 2.11.1., 2.11.2.**

4.12. Promjene insulina natašte u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Mjerenja razine insulina natašte u serumu dijabetičkih bolesnika nisu ovisila o spolu, dobi i regulaciji glikemije. Također nije nađena statistička razlika u razini insulina natašte bolesnika s NIDDM i kontrolne grupe ispitanika s obzirom na šećernu bolest, spol i dob.**TABLICA: 2.12.0., 2.12.1.**

4.13. Promjene insulina poslije obroka u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Mjerenje razine insulina poslije obroka u bolesnika s NIDDM nisu ovisile o regulaciji glikemije i dobi bolesnica. Postoji statistički značajna razlika tj. više vrijednosti razine insulina poslije obroka u žena u odnosu na muškarce s NIDDM tijekom svih kontrolnih pregleda ($F = 6.3$ $p < 0,004$).

Srednja vrijednost insulina poslije obroka kontrolne skupine bolesnika od 49,84 $\pm$ 43,48 je statistički značajno viša 35,96 $\pm$ 24,60 od dijabetičkih bolesnika ($F = 20,1$ $p < 0,002$).

Mjerenja razine insulina poslije obroka bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika nisu ovisile o spolu i dobi.**TABLICA: 2.13.0., 2.13.1.**

4.14. Promjene c-peptida natašte u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Mjerenje razine c-peptida natašte u bolesnika s NIDDM nije ovisilo o regulaciji glikemije, spolu i dobi.

Srednja vrijednost c-peptida natašte dijabetičkih bolesnika 0,98 $\pm$ 0,28 statistički je značajno viša od srednje vrijednosti c-peptida natašte 0,80 $\pm$ 0,33 kontrolne skupine ispitanika ($F = 22,06$ $p < 0,001$).

Mjerenje razine c-peptida natašte dijabetičkih bolesnika i kontrolne grupe ispitanika nisu ovisili o spolu i dobi.**TABLICA: 2.15.0., 2.15.1.**

4.15. Promjene c-peptida poslije obroka u bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Srednja vrijednost c-peptida poslije obroka 1,64 $\pm$ 0,62 na početku mjerenja dijabetičkih bolesnika statistički se razlikuje od srednje vrijednosti c-peptida 1,82 $\pm$ 0,76 u trenutku optimalne regulacije glikemije ($F = 9,88$ $p < 0,001$).

U svim kontrolama žene s NIDDM imale su statistički značajno više srednje vrijednosti c-peptida poslije jela u odnosu na muškarce ($F = 9,88$ $p < 0,001$). Mjerenje c-peptida u dijabetičkih bolesnika nisu ovisilo o dobi.

Kontrolne grupe ispitanika u odnosu na dijabetičke bolesnike, ima statistički značajno višu vrijednost prosječnog c-peptida poslije obroka($F = 10,30$ $p <$

0,002), ali te razlike se ne uočavaju s obzirom na dob i spol.**TABLICA: 2.16.0., 2.16.1.**

4.16. Promjene leptina natašte u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Prosječna vrijednost leptina natašte ne pokazuje statistički značajne razlike tijekom kontrolnih pregleda bolesnika s NIDDM tj. razina leptina u serumu ne ovisi o regulaciji glikemije.

Prosječne vrijednosti leptina natašte značajno su statistički više u žena u odnosu na muškarce s šećernom bolešću. Razlika se javlja tijekom sva tri mjerenja ($F = 87,21$ $p < 0,001$).

Prosječna vrijednost leptina natašte žena i muškaraca s NIDDM starijih od 50 godina životaje statistički značajno viša od prosječne vrijednosti u žena i muškaraca s NIDDM koji imaju manje od 50 godina života ($F=5,63$ $p< 0,019$).

Prosječna vrijednost leptina natašte 11,63 $\pm$ 10,97 u dijabetičkih bolesnika je statistički niža od kontrolne grupe ispitanika 17,81 $\pm$ 13,85 ($F = 21,55$ $p < 0,001$). Žene dijabetički bolesnici i žene u kontrolnoj skupini ispitanika imaju statistički značajno vežu prosječnu vrijednost leptina natašte u odnosu na muškarce dijabetičke bolesnike i muškarce iz kontrolne skupine ($F = 18,45$ $p < 0,001$).

Prosječna vrijednost leptina natašte u muškaraca i žena dijabetičkih bolesnika i kontrolne skupine ispitanika je viša iznad 50 godina života u odnosu na one koji imaju manje od 50 životne starosti ($F = 5,63$ $p < 0,019$).**TABLICA: 2.17.0., 2.17.1**

4.17. Promjene leptina poslije obroka u serumu bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Mjerenja razine leptina poslije obroka u serumu bolesnika s NIDDM nisu ovisila o regulaciji glikemije, spolu i dobi bolesnika.

Prosječna vrijednost leptina 16,78 $\pm$ 13,69 kontrolne skupine ispitanika statistički je značajno viša od prosječne vrijednosti 9,94 $\pm$ 9,38 bolesnika s NIDDM ($F = 29,68$ $p < 0,001$).

Prosječne vrijednosti leptina u serumu žena s NIDDM i žena kontrolne skupine ispitanika se značajno statistički razlikuju od muškaraca s NIDDM i muškaraca kontrolne skupine ispitanika ($F = 82,53$ $p < 0,001$).

Mjerenje razine leptina u serumu žena i muškaraca kontrolne skupine ispitanika i bolesnika s NIDDM čija je životna dob veća od 50 godina, statistički je značajno viša u onih čija je životna dob manja od 50 godina ($F=18,02 p< 0,001$)**TABLICA 2.18.0., 2.18.1.**

4.18. Promjene BMI u bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Tijekom kontrolnih pregleda došlo je do statistički značajnog smanjenja BMI u dijabetičkih bolesnika ($F = 31,3$ $p < 0,001$). Mjerenje BMI nisu pokazalo statističku značajnost u bolesnika s NIDDM s obzirom na spol, dob i regulaciju glikemije.

Prosječnu vrijednost BMI kontrolne skupine ispitanika 27,61 $\pm$ 2,26 je statistički značajno različito u odnosu na prosječnu vrijednost 26,93 $\pm$ 2,26 dijabetičkih bolesnika ($F = 5,32$ $p < 0,022$). Mjerenje BMI kontrolne grupe ispitanika i bolesnika s NIDDM nisu ovisilo o dobi i spolu.**TABLICA: 2.14.0., 2.14.1.**

4.19. Promjene WHR u bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda

Tijekom kontrolnih pregleda, WHR u bolesnika s NIDDM se statistički značano smanjio ($F = 14,03$ $p < 0,001$). Žene s NIDDM imaju statistički niže vrijednosti WHR u odnosu na muškarce s NIDDM ($F = 72,12$ $p < 0,001$). Mjerenja nisu pokazala razlike u dobi.

Kontrolna skupina ispitanika ima značajno niže prosječne vrijednosti WHR $0,88 \pm 0,09$ u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F = 128,24$ $p < 0,001$). Mjerenje također pokazuje da muškarci s NIDDM i muškarci iz kontrolne skupine ispitanika imaju statistički značajne više prosječne vrijednosti u odnosu na žene s NIDDM te žene iz kontrolne skupine ($128,24 \pm p < 0,001$). Mjerenja WHR kontrolne grupe ispitanika i bolesnika s NIDDM nisu pokazale statisčke razlike u odnosu na godine starosti.**TABLICA: 2.19.0., 2.19.1.**

4.20. Testiranje Studentovim t-testom hiperlipemije, insulina i leptina s obzirom na tjelesnu masu procijenjenu BMI-om u bolesnika s NIDDM

Rezultati testiranja Studentovim t-tesom bolesnika s NIDDM s obzirom na BMI, pokazali su značajno povišen nalaz triglicerida i insulina natašte u osoba s povećanom tjelesnom masom.

Insulin poslije obroka statistički je značajno viši samo u prvom kontrolnom pregledu tj. u momentu optimalne regulacije glikemije, samo u osoba s povećanom tjelesnom masom. Razina VLDL kolesterola statistički je značajno viša u osoba s povećanom tjelesnom masom u prvoj i drugoj kontroli.

U kontrolnoj skupini ispitanika vrijednosti VLDL kolesterola, leptina natašte i poslije obroka, su statistički značajno veće u ispitanika s povećanom tjelesnom masom.

Također u kontrolnoj skupini ispitanika, s normalnom tjelesnom masom, vrijednosti HDL I HDL3 kolesterola su statistički značajno veće.**TABLICA: 2.20.1**

4.21. Pearsonova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju u bolesnika s NIDDM s obzirom na BMI

Tablica predstavlja koeficijente korelacije (r) koji ukazuje povezanost dvaju pojava tj. leptina sa svakom pojedinom varijablom metaboličkih parametara.
Podebljani koeficijenti korelacija znači da je za te metaboličke parametre $p<0,05$.

Iz tablice je vidljivo da u ispitanika s normalnom tjelesnom masom postoji slaba povezanost (ne statistički značajna) leptina s apolipoproteinom (a), dok u ispitanika s povećanom tjelesnom masom postoji slaba povezanost (statistički neznačajna) s HDL, HDL2 i razinom insulina poslije obroka u tenutku otkrivanja NIDDM (I vađenje).

U prvoj kontroli tj. u vrijeme regulirane glikemije, postoji slaba povezanost (nesignifikantna) leptina i VLDL-a i triglicerida bolesnika s NIDDM i normalnom tjelesnom masom, a također laka povezanost (nesignifikantna) leptina i apolipopoproteina – A1 u bolesnika s NIDDM i povećanom tjelesnom masom. Dva mjeseca kasnije (druga kontrola) postoji laka povezanost (nesignifikantna) VLDL-a i triglicerida bolesnika s NIDDM i normanom tjelesnom masom, a u bolesnika s NIDDM i povećanom tjelesnom masom postoji laka povezanost (nesignifikantna) leptina s ukupnim kolesterolom HDL I HDL2 kolesterolom, VLDL-om i apolipoproteinom B.

U kontrolnoj skupini ispitanika postoji laka povezanost (nesignifikantna) leptina i HDL3 kolesterola, apolipoproteina B u ispitanika s normalnom tjelesnom masom i laka povezanost (nesignifikantna) leptina i apolipoproteina A u kontrolnoj grupi ispitanika s povećanom tjelesnom masom**.**

Postoji stvarna povezanost (statistički značajno) leptina i razine insulina u osoba

normalne i povećane tjelesne mase bolesnika s NIDDM u trenutku optimalne reguliranosti glikemije (I kontrola) i dva mjeseca kasnije (II kontrola).

U kontrolnoj skupini ispitanika postoji laka povezanost (nesignifikantna) leptina i razina insulina u ispitanika s normalnom i povećanom tjelesnom masom. **TABLICA: 2.20.2.**

4.22. Testiranje Studentovim t-testom hiperlipidemije, insulina i leptina s obzirom na tjelesnu masu praćenjem WHR u bolesnika s NIDDM

Rezultati testiranja Studentovim t-testom bolesnika s NIDDM pokazale su statistički značajno veće vrijednosti insulina natašte, insulina poslije obroka, leptina na tašte i leptina poslije obroka u osoba s povećanom tjelesnom masom. Isto tako više vrijednosti insulina natašte, insulina poslije obroka, leptina natašte i leptina poslije obroka, nađene su u osoba s povećanom tjelesnom masom kontrolne skupine ispitanika.

Ukupni kolesterol u provom kontrolnom pregledu tj. u trenutku optimalne regulacije glikemije je viši u osoba s povećanom tjelesnom masom.

Apolipoprotein B1 je statistički značajno viši u drugoj kontroli osoba s prekomjernom tjelesnom težinom.

U kontrolnoj skupini ispitanika su statistički značajno veće vrijednosti insulina natašte, insulina poslije obroka, leptina natašte i leptina poslije obroka u osoba s povećanom tjelesnom masom. Apolipoprotein B1 ima statistički značajno veće vrijednosti u osoba s normalnom tjelesnom masom. **TABLICA: 2.20.4**

4.23. Pearsonova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju s obzirom na tjelesnu masu

procijenju s WHR

U trenutku otkrivanja NIDDM (I vađenje) postoji laka povezanost (statistički nije značajna) leptina i HDL2 kolesterola u bolesnika s povećanom tjelesnom masom a također postoji laka povezanost (nesignifikantna) leptina i razina leptina u osoba s povećanom tjelesnom masom.

U trenutku optimalne regulacije glikemije (I kontrola) uočava se laka povezanost (nesignifikantna) leptina I HDL3 kolesterola, apolipoproteina A1 u bolesnika s NIDDM s normalnom tjelesnom masom.

Dva mjeseca kasnije (II kontrola) uočava se laka povezanost (nesignifikantna) leptina i apolipoproteina A1 u bolesnika s NIDDM i normalnom tjelesnom masom te laka povezanost (nesignifikantna) leptina HDL3 kolesterola i VLDL-a u bolesnika s NIDDM i povećanom tjelesnom masom.

U kontrolnoj skupini ispitanika postoji laka povezanost (nesignifikantna) leptina i triglicerida s normalnom tjelesnom masom.

Postoji stvarna povezanost (statistički značajna) leptina i insulina u trenutku otkrvanja NIDDM (I vađenje) u bolesnika s normalnom tjelesnom masom insulina u trenutku reguliranosti glikemije (I kontrola) s normalnom tjelesnom masom i insulina dva mjeseca kasnije (II vađenje) s normalnom tjelesnom masom.

Uočena je laka povezanost (nesignifikantna) leptina i insulina u trenutku otkrivanja šećerne bolesti bolesnika s povećanom tjelesnom masom, insulina u trenutku optimalne regulacije glikemije (I kontrola) u bolesnika s povećanom tjelesnom masom i insulina dva mjeseca kasnije (II kontrola) bolesnika s povećanom tjelesnom masom.
U kontrolnoj skupini ispitanika laka povezanost (nesignifikantna) leptina i insulina uočena je samo u ispitanika s normalnom tjelesnom masom **TABLICA: 2.20.5.**

TABLICA 2.0

Bolesnici koji boluju od diabetes mellitusa tip II (NIDDM)

Deskriptivna statistika

Skupinu od 138 ispitanika s dijagnozom dijabetes mellitus tip II. činilo je 86 muških i 52 ženskih ispitanika. Prosječna starost ispitanika je bila 58,27 ± 10,29 godina (u muškaraca 57,51±10,28 godina i u žena 59,11±10,23 godine), standardna težina 66,50±7,06 kg (u muškaraca 70,70±4,4 kg i u žena 59,2±4,3 kg). Terapiju Eugluconom uzimalo je 98 bolesnika (71,01%), a samo na dijeti bilo je 40 bolesnika (28,99%).

Tablica 2.0 Aritmetičke sredine i standardne devijacije svih parametara

Cijela skupina	**1. vađenje**			**1.kontrola**			**2.kontrola**		
	N	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD
HBA1C (%)	138	**7,74**	1,90	138	**6,02**	0,23	138	**7,22**	1,46
GUK1 (mmol/L)	138	**9,31**	2,75	138	**6,49**	1,10	138	**7,91**	2,02
GUK2 (mmol/L)	138	**14,45**	2,83	138	**7,08**	1,06	138	**10,19**	3,24
Lipoproteini									
Kolesterol (mmol/L)	138	**6,15**	1,12	138	**5,71**	1,05	138	**5,64**	1,08
HDL (mmol/L)	138	**1,14**	0,28	138	**1,17**	0,34	138	**1,17**	0,31
HDL2 (mmol/L)	138	**0,29**	0,11	138	**0,32**	0,15	138	**0,39**	0,17
HDL3 (mmol/L)	138	**0,86**	0,23	138	**0,85**	0,26	138	**0,79**	0,27
LDL (mmol/L)	138	**4,04**	0,96	138	**3,70**	0,93	138	**3,58**	0,90
VLDL (mmol/L)	138	**1,10**	0,35	138	**0,85**	0,41	138	**0,88**	0,45
Trigliceridi (mmol/L)	138	**2,82**	1,41	138	**2,01**	1,18	138	**2,24**	1,77
Lp (a) (mg/dl)	138	**29,76**	20,49	138	**31,82**	28,19	138	**36,70**	22,79
Apolipoproteini									
Apo A (g/L)	138	**1,54**	0,29	138	**1,54**	0,19	138	**1,44**	0,23
ApoB (g/L)	138	**1,14**	0,25	138	**1,23**	0,23	138	**1,19**	0,25
Hormoni									
Inzulin1 (mU/L)	138	**15,20**	7,81	138	**14,51**	9,34	138	**14,24**	8,85
Inzulin2 (mU/L)	138	**36,21**	24,67	138	**38,85**	34,60	138	**36,27**	29,82
C-peptid1 (mmol/L)	138	**0,99**	0,29	138	**1,01**	0,60	138	**0,93**	0,27
C-peptid12 (mmol/L)	138	**1,63**	0,61	138	**1,83**	0,78	138	**1,66**	0,64
Leptin1 (ng/ml)	138	**11,67**	11,03	138	**10,83**	10,02	138	**11,47**	10,75
Leptin2 (ng/ml)	138	**9,98**	9,43	138	**9,36**	8,59	138	**9,89**	9,59
Antropometrijske mjere									
Opseg struka (cm)*	138	**97,98**	7,91	138	**96,24**	8,26	138	**94,95**	8,10
Opseg bokova (cm)*	138	**101,39**	5,76	138	**100,35**	5,62	138	**99,81**	5,76
Visina (cm)	138	**169,95**	10,04	138	**169,95**	10,04	138	**169,88**	10,05
Težina (kg)	138	**77,82**	11,22	138	**76,46**	10,85	138	**75,92**	10,88
BMI (kg/m^2)	138	**26,94**	2,24	138	**26,29**	2,52	138	**26,12**	2,53
WHR*	138	**0,97**	0,07	138	**0,96**	0,07	138	**1,49**	6,29

**normale antropometrijskih mjera posebno za ženske, a posebno muške ispitanike*

1.vađenje = otkriven NIDDM
1.kontrola = optimalno regulirana glikemija
2.kontrola = 2 mjeseca kasnije

TABLICA 2.1

Razdioba bolesnika s NIDDM po spolu i starosnim granicama

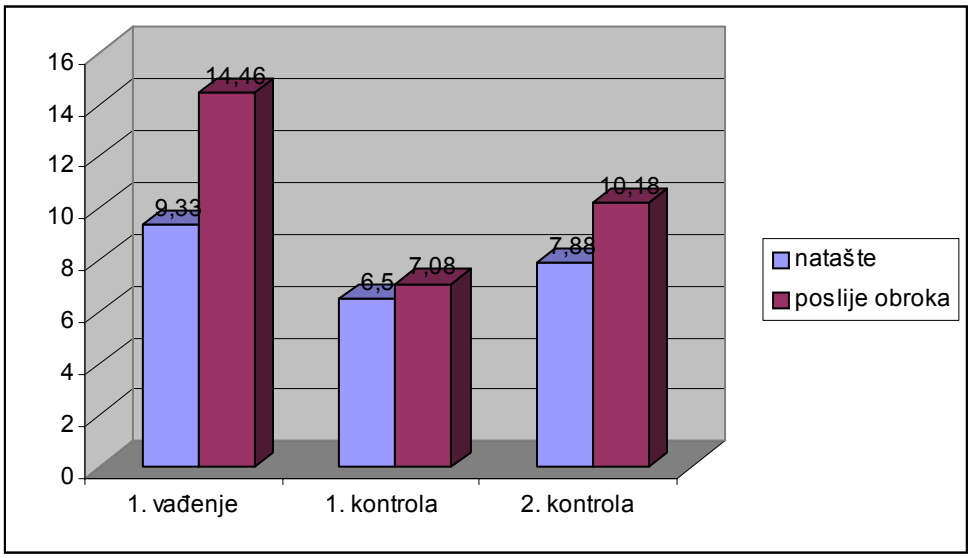
	granica starosti - brojno			granica starosti - %		
spol	<50 g	>50 g	ukupno	<50 g	>50 g	ukupno
muški	24	62	86	17,78	45,19	62,96
ženski	17	35	52	11,85	25,19	37,04
ukupno	41	97	138	29,63	70,37	100,00

Testiranje χ^2 - testom

Iako je u skupini veći broj starijih (70.37%) i također muških (62,96%) ipak nije se testiranjem pokazala statistički značajna razlika jer su strukturno podjednako raspoređeni ($\chi 2$=0,072; n.s.) (Tablica 2.1).

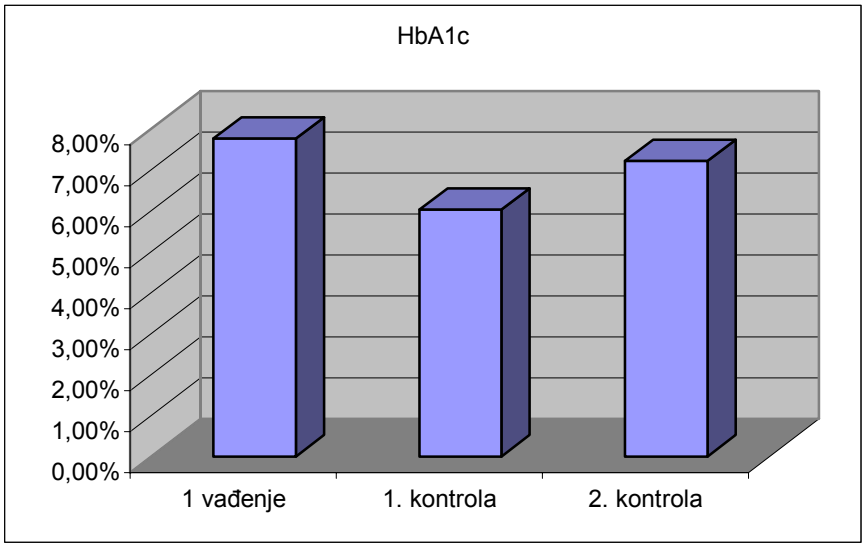
GRAFIKON 1.0

Prikaz prosječnih vrijednosti GUK-a natašte i poslije obroka u svih bolesnika s NIDDM tijekom ispitivanja



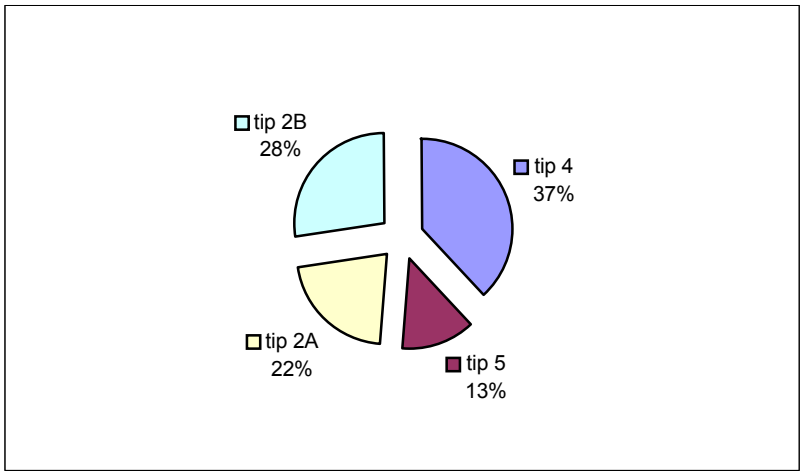
GRAFIKON 1.1

Prikaz prosječnih vrijednosti HbA1c u bolesnika s NIDDM tijekom ispitivanja



GRAFIKON 2.0

RASPODJELA LIPOPROTEINA PREMA FREDICKSONOVOJ TIPIZACIJI U KONTROLNOJ SKUPINI ISPITANIKA

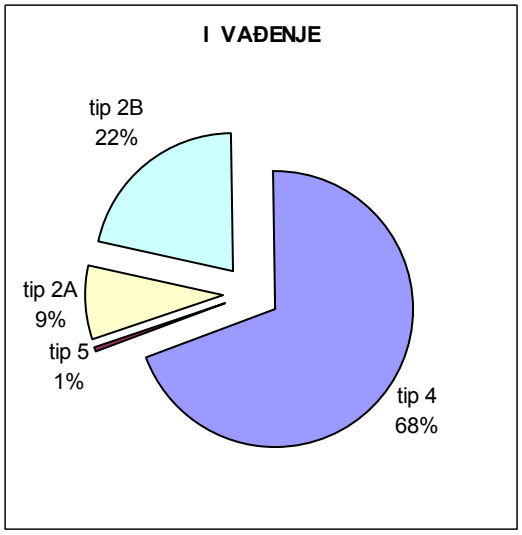


tip 4	76
tip 5	26
tip 2A	43
tip 2B	55

ukupno	200

GRAFIKON 2.1

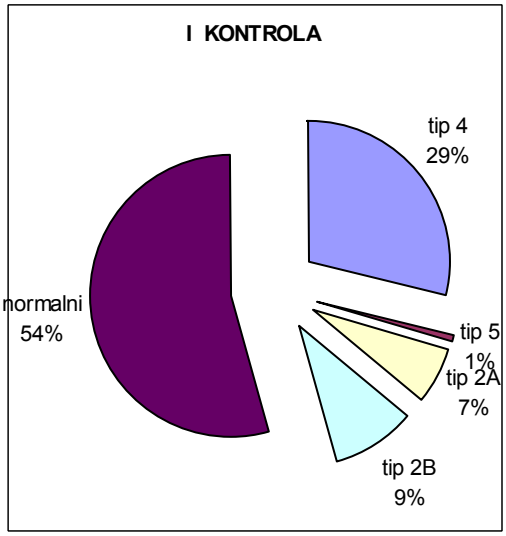
RASPODJELA LIPOPROTEINA PREMA FREDRICKSONOVOJ TIPIZACIJI U BOLESNIKA S NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA



I VAĐENJE

tip 4	95
tip 5	1
tip 2A	12
tip 2B	30

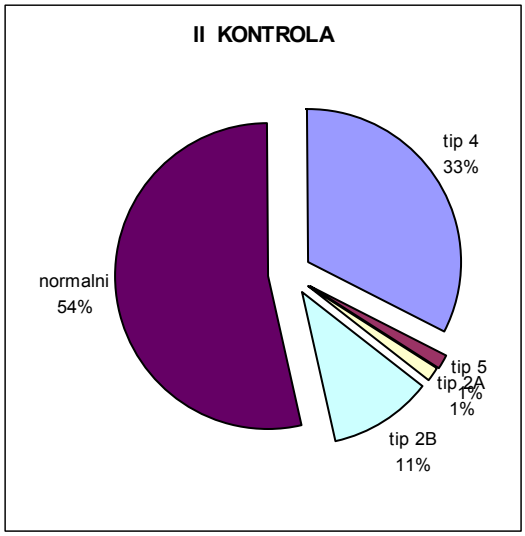
ukupno	138



I KONTROLA

tip 4	40
tip 5	1
tip 2A	9
tip 2B	13
normalni	75

ukupno	138



II KONTROLA

tip 4	45
tip 5	2
tip 2A	2
tip 2B	15
normalni	74

ukupno	138

TABLICA 2.2.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI UKUPNOG KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				12,5	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		3,8	0,053
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	6,26 ± 0,87	6,18 ± 1,22	7,62 ± 2,60	6,25 ± 1,32	2,5	0,119
	> 50 god	6,18 ± 1,21	5,98 ± 1,15	6,75 ± 1,36	6,52 ± 1,26		
UKUPNO	po spolu	6,21 ± 1,10	6,05 ± 1,17	7,21 ± 2,19	6,53 ± 1,29	3,2	< 0,002
	po skupinama	6,15 ± 1,12		6,78 ± 1,67			

TABLICA 2.2.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI UKUPNOG KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						21,0	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0.002	0,963
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god.	6.25 ± 0,89	6,18 ± 1,22	5,58 ± 1,07	5,79 ± 1,04	5,87 ± 1,28	5,73 ± 0,90	0,3	0,584
	> 50 god	6,18 ± 1,21	5,98 ± 1,15	5,79 ± 1,06	5,67 ± 1,04	5,41 ± 0,99	5,79± 1,03		
UKUPNO	po spolu	6,21 ± 1,10	6,05 ± 1,17	5,72 ± 1,06	5,71 ± 1,03	5,58 ± 1,22	5,77 ± 0,98		
	po skupinama	6,15 ± 1,13		5,72 ± 1,05		5,65 ± 1,07			

TABLICA 2.2.2

RASPODJELA UKUPNOG KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	6,187+1,047	0,252	0,801
	Dijeta+tablete	98	6,134+1,156		
II I KONTROLA	Dijeta	40	5,761+0,963	0,295	0,769
	Dijeta+tablete	98			
III II KONTROLA	Dijeta	40	5,683+0,999	0,251	0,802
	Dijeta+tablete	98	6,633+1,104		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.3.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				22,1	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		18.4	< 0,001
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,04 ± 0,87	1,18 ± 0,24	1,09 ± 0,39	1,43 ± 0,30	5,86	0,006
	> 50 god	1,15 ± 0,31	1,20 ± 0,26	1,17 ± 0,22	1,46 ± 0,40		
UKUPNO	po spolu	1,11 ± 0,29	1,19 ± 0,25	1,12 ± 0,31	1,45 ± 0,37	15,5	< 0,001
	po skupinama	1,14 ± 0,28		1,33 ± 0,38			

TABLICA 2.3.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						1,6	0,202
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		3,2	0,074
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,04 ± 0,23	1,18 ± 0,24	1,03 ± 0,23	1,19 ± 0,25	1,04 ± 0,26	1,24 ± 0,30	2,3	0,131
	> 50 god	1,15 ± 0,31	1.20 ± 0,26	1,21 ± 0,45	1,22 ± 0,26	1,20 ± 0,36	1,22 ± 0,27		
UKUPNO	po spolu	1,11 ± 0,29	1,19 ± 0,25	1,14 ± 0,39	1,14 ± 0,26	1,14± 0,33	1,23 ± 0,28		
	po skupinama	1,14 ± 0,28		1,17 ± 0,35		1,17 ± 0,32			

TABLICA 2.3.2

KRETANJE HDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	1,O95+0,241	-1,247	0,214
	Dijeta+tablete	98	1,160+0,291		
II I KONTROLA	Dijeta	40	1,149+0,321	-0,362	0,786
	Dijeta+tablete	98	1,172+0,356		
III II KONTROLA	Dijeta	40	1,136+0,267	-1,119	0,265
	Dijeta+tablete	98	1,193+0,333		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.4.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL_2 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				26,9	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		2,4	0,123
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,28 ± 0,12	0,27 ± 0,08	0,32 ± 0,1	0,38 ± 0,11	1,7	0,194
	> 50 god	0,29 ± 0,11	0,30 ± 0,12	0,35 ± 0,09	0,38 ± 0,11		
UKUPNO	po spolu	0,28 ± 0,11	0,29 ± 0,11	0,33 ± 0,13	0,38 ± 0,11	10,3	< 0,001
	po skupinama	0,29 ± 0,11		0,36 ± 0,12			

TABLICA 2.4.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL_2 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						25,6	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		2,6	0,136
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,27 ±0,12	0,27 ± 0,10	0,28 ± 0,11	0,30 ± 0,14	0,32 ± 0,14	0,43 ± 0,22	3,4	0,066
	> 50 god	0,29 ± 0,12	0,30 ± 0,12	0,34 ± 0,18	0,34 ± 0,13	0,39 ± 0,16	0,43 ± 0,19		
UKUPNO	po spolu	0,28 ± 0,11	0,29 ± 0,11	0,32 ± 0,17	0,33 ± 0,13	0,36 ± 0,15	0,43 ± 0,19		
	po skupinama	0,29 ± 0,11		0,32 ± 0,15		0,39 ± 0,17			

TABLICA 2.4.2

RASPODJELA HDL2 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	0,287+0,159	0,1O7	O,915
	Dijeta+tablete	98	0,285+0,101		
II I KONTROLA	Dijeta	40	0,327+0,141	0,272	O,786
	Dijeta+tablete	98	0,319+0,159		
III II KONTROLA	Dijeta	40	0,355+0,139	-1,463	0,146
	Dijeta+tablete	98	0,403+0,185		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.5.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL_3 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				11,6	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		20,2	< 0,001
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,76 ± 0,16	0,91 ± 0,19	0,77 ± 0,31	1,05 ± 0,27	5,7	0,018
	> 50 god	0,87 ± 0,26	0,90 ± 0,25	0,82 ± 0,17	1,08 ± 0,33		
UKUPNO	po spolu	0,83± 0,23	0,90 ± 0,23	0,79 ± 0,25	1,07 ± 0,31	12,5	< 0,001
	po skupinama	0,86 ± 0,23		0,97 ± 0,32			

TABLICA 2.5.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI HDL_3 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						11,6	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		2,8	0,095
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,76 ± 0,16	0,91 ± 0,20	0,76 ± 0,18	0,89 ± 0,25	0,70 ± 0,18	0,82 ± 0,24	1,4	0,241
	> 50 god	0,87 ± 0,26	0,90 ± 0,25	0,86 ± 0,31	0,88 ± 0,23	0,81 ± 0,31	0,81 ± 0,28		
UKUPNO	po spolu	0,83 ± 0,32	0,90 ± 0,23	0,82 ± 0,28	0,88 ± 0,24	0,77 ± 0,28	0,81 ± 0,26		
	po skupinama	0,86 ± 0,23		0,85 ± 0,26		0,79 ±0,27			

TABLICA 2.5.2

RASPODJELA HDL3 KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	0,810+0,202	-1,49	0,138
	Dijeta+tablete	98	0,874+0,241		
II I KONTROLA	Dijeta	40	0,821+0,255	-0,635	0,527
	Dijeta+tablete	98	0,853+0,265		
III II KONTROLA	Dijeta	40	0,771+0,239	-0,394	0,694
	Dijeta+tablete	98	0,791+0,284		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.6.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				6,5	0,012
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		5,6	0,018
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,14 ± 0,74	4,02 ± 1,03	5,02 ± 1,97	4,25 ± 1,20	1,5	0,226
	> 50 god	4,15 ± 1,00	3,80 ± 1,06	4,51 ± 1,29	4,22 ± 1,22		
UKUPNO	po spolu	4,14 ± 0,91	3,87 ± 1,04	4,78 ± 1,68	4,23 ± 1,21	4,5	0,004
	po skupinama	4,04 ± 0,97		4,43 ± 1,42			

TABLICA 2.6.1. PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						21,8	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0,4	0,524
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,12 ± 0,75	4,02 ± 1,03	3,67 ± 0,96	3,71 ± 0,92	3,76 ± 1,10	3,54 ± 0,85	0,1	0,79
	> 50 god	4,15 ± 1,00	3,80 ± 1,06	3,79 ± 0,88	3,62 ± 1,00	3,46 ± 0,80	3,66 ± 0,89		
UKUPNO	po spolu	4,14 ± 0,91	3,87 ±1,05	3,74 ± 0,91	3,65 ± 1,00	3,57 ± 1,00	3,62 ± 0,87		
	po skupinama	4,04 ± 1,00		3,72 ± 0,93		3,59 ± 0,90			

TABLICA 2.6.2

RASPODJELA LDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	4,127+0,924	0,648	0,518
	Dijeta+tablete	98	4,009+0,983		
II I KONTROLA	Dijeta	40	3,678+0,933	0,558	0,578
	Dijeta+tablete	98	3,678+0,923		
III II KONTROLA	Dijeta	40	3,766+0,919	1,509	0,134
	Dijeta+tablete	98	3,512+0,887		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.7.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI VLDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				0,7	0,407
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		5,5	0,020
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,15 ± 0,35	1,14 ± 0,34	1,51 ± 1,19	0,94 ± 0,43	5,9	0,016
	> 50 god	1,08 ± 0,39	1,10 ± 0,37	1,09 ± 0,39	0,89 ± 0,28		
UKUPNO	po spolu	1,10 ± 0,37	1,11 ± 0,36	1,31 ± 0,92	0,91 ± 0,33	4,0	0,008
	po skupinama	1,11 ± 0,37		1,05 ± 0,64			

TABLICA 2.7.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI VLDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						25,4	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0,03	0,869
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,15 ± 0,35	1,14 ± 0,34	0,95 ± 0,41	0,91 ± 0,48	1,05 ± 0,55	0,93 ± 0,38	3,6	0,060
	> 50 god	1,08 ± 0,39	1,10 ± 0,37	0,77 ± 0,43	0,83 ± 0,36	0,75 ± 0,42	0,90 ± 0,37		
UKUPNO	po spolu	1,11 ± 0,36	1,11 ± 0,36	0,84 ± 0,43	0,87 ± 0,40	0,86 ± 0,49	0,91 ± 0,37		
	po skupinama	1,11 ± 0,37		0,85 ± 0,42		0,88 ± 0,45			

TABLICA 2.7.2

RASPODJELA VLDL KOLESTEROLA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	1,116+0,325	0,182	0,586
	Dijeta+tablete	98	1,103+0,382		
II I KONTROLA	Dijeta	40	0,818+0,418	-0,569	0,571
	Dijeta+tablete	98	0,863+0,418		
III II KONTROLA	Dijeta	40	0,786+0,313	-1,549	0,124
	Dijeta+tablete	98	0,916+0,490		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.8.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI TRIGLICERIDA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				15,1	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		0,9	0,334
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	3,27 ± 1,71	2,68 ± 1,16	5,50 ± 7,37	2,29 ± 0,83	0,6	0,428
	> 50 god	2,65 ± 1,51	2,69 ± 0,83	2,72 ± 0,96	2,27 ± 0,79		
UKUPNO	po spolu	2,88 ± 1,61	2,69 ± 0,95	4,18 ± 5,50	2,28 ± 0,79	5,7	< 0,001
	po skupinama	2,81 ± 1,40		2,98 ± 350			

TABLICA 2.8.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI TRIGLICERIDA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						10,1	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0,05	0,819
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	3,20 ± 1,69	2,68 ± 1,16	2,20 ± 1,12	2,69 ± 2,78	2,93 ± 2,76	2,61 ± 1,89	4,7	0,031
	> 50 god	2,65 ± 1,51	2,69 ± 0,83	1,77 ± 1,11	2,08 ± 1,24	1,85 ± 1,30	2,17 ± 1,24		
UKUPNO	po spolu	2,85 ± 1,60	2,69 ± 0,95	1,92 ± 1,12	2,29 ± 1,92	2,24 ±2,00	2,33 ± 1,50		
	po skupinama	2,79 ± 1,38		2,06 ± 1,48		2,27 ± 1,83			

TABLICA 2.8.2

RASPODJELA TRIGLICERIDA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	2,794+1,729	-0,077	0,939
	Dijeta+tablete	98	2,815+1,248		
II I KONTROLA	Dijeta	40	2,113+1,997	O,161	0,873
	Dijeta+tablete	98	2,068+1,240		
III II KONTROLA	Dijeta	40	2,126+1,510	-0,592	0,555
	Dijeta+tablete	98	2,330+1,947		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.9.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI APOLIPOPROTEINA–AI U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				11,29	0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		3,09	0,080
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,50 ± 0,25	1,53 ± 0,19	1,33 ±0,22	1,46 ± 0,28	0,83	0,364
	> 50 god	1,57 ± 0,38	1,55 ± 0,19	1,36 ± 0,25	1,49 ± 0,25		
UKUPNO	po spolu	1,55 ± 0,34	1,54 ± 0,19	1,34 ± 0,23	1,48 ± 0,25	2,53	0,016
	po skupinama	1,54 ± 0,29		1,43 ± 0,25			

TABLICA 2.9.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI APOLIPOPROTEINA-A U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						13,9	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		2,0	0,157
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,51 ± 0,25	1,53 ± 0,19	0,46 ± 0,16	1,63 ± 0,16	1,35 ± 0,16	1,46 ± 0,28	1,3	0,253
	> 50 god	1,57 ± 0,38	1,55 ± 0,19	1,56 ± 0,21	1,57 ± 0,18	1,46 ± 0,24	1,47 ± 0,25		
UKUPNO	po spolu	1,55 ± 0,34	1,54 ± 0,19	1,52 ± 0,20	1,59 ± 0,17	1,42 ± 0,22	1,46 ± 0,26		
	po skupinama	1,54 ± 0,29		1,55 ± 0,19		1,43 ± 0,23			

TABLICA 2.9.2

RASPODJELA APOLIPOPROTEINA-A1 U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	1,517+0,238	-0,687	0,493
	Dijeta+tablete	98	1,555+0,309		
II I KONTROLA	Dijeta	40	1,547+0,170	0,082	0,935
	Dijeta+tablete	98	1,544+0,200		
III II KONTROLA	Dijeta	40	1,411+0,204	-0,888	0,376
	Dijeta+tablete	98	1,450+0,246		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.10.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI APOLIPOPROTEINA-B U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				15,1	< 0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		0,9	0,334
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,17 ± 0,23	1,12 ± 0,20	1,31 ± 0,45	1,31 ± 0,29	0,6	0,428
	> 50 god	1,14 ± 0,24	1,11 ± 0,29	1,32 ± 0,40	1,25 ± 0,27		
UKUPNO	po spolu	1,15 ± 0,23	1,11 ± 0,26	1,31 ± 0,42	1,27 ± 0,28	5,7	< 0,001
	po skupinama	1,14 ± 0,24		1,28 ± 0,34			

TABLICA 2.10.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI APOLIPOPROTEINA-B U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						14,7	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0,04	0,853
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,17 ± 0,32	1,12 ± 0,20	1,25 ± 0,24	1,27 ± 0,27	1,22 ± 0,29	1,22 ± 0,21	0,58	0,448
	> 50 god	1,14 ± 0,24	1,11 ± 0,30	1,25 ± 0,20	1,20 ±0,24	1,15 ± 0,22	1,22 ± 0,29		
UKUPNO	po spolu	1,15 ± 0,23	1,12 ± 0,26	1,25 ± 0,21	1,22 ± 0,25	1,18 ± 0,25	1,22 ± 0,27		
	po skupinama	1,14 ± 0,25		1,24 ± 0,23		1,19 ± 0,25			

TABLICA 2.10.2

RASPODJELA APOLIPOPROTEINA-B U DIJABETIČKIH BOLESNIKA S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	1,128+0,237	-0,243	0,809
	Dijeta+tablete	98	1,139+0,247		
II I KONTROLA	Dijeta	40	1,257+0,214	0,737	0,462
	Dijeta+tablete	98	1,125+0,214		
III II KONTROLA	Dijeta	40	1,214+0,220	0,693	0,489
	Dijeta+tablete	98	1,181+0.266		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.11.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LIPOPROTEINA (a) U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				2,0	0,159
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		0,0	0,983
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	30,00 ± 19,41	27.67 ± 14,46	32,05 ± 21,63	30,60 ± 13,66	0,5	0,463
	> 50 god	29,16 ± 20,95	30,75 ± 23,79	37,50 ± 48,18	36,78 ± 42,77		
UKUPNO	po spolu	29,47 ± 20,29	29,65 ± 20,87	34.63 ± 36,26	34,88 ± 36,35	0,8	0,470
	po skupinama	29,54 ± 20,43		34,79 ± 36,14			

TABLICA 2.11.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LIPOPROTEINA (a) U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						7,4	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		0,003	0,958
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	29,42 ±19,45	27,67 ±14,46	31,16 ±22,23	25,17 ±17,27	33,71±23,65	32,17±16,80	1,1	0,297
	> 50 god	29,16±20,95	30,73±23,79	30,13±22,33	37,45±42,85	37,58±23,24	39,24±24,26		
UKUPNO	po spolu	29,26±20,31	29,65±20,87	30,50±22.17	33,12±36,22	36,19±23,33	36,75±22,01		
	po skupinama	29,40 ± 20,44		31,47 ± 28,12		36,39 ± 22,76			

TABLICA 2.11.2

RASPODJELA Lp(a) U DIJABETIČKIH BOLESNIKA
S OBZIROM NA VRSTU TERAPIJE NIDDM TIJEKOM ISPITIVANJA

VRIJEME	TERAPIJA	N	X + SD	t	P
I VAĐENJE	Dijeta	40	25,975+15,858	-1,312	0,192
	Dijeta+tablete	98	30,990+21,932		
II I KONTROLA	Dijeta	40	24,100+16,587	-2,026	0,045
	Dijeta+tablete	98	34,643+31,118		
III II KONTROLA	Dijeta	40	31,400+16,919	-1,66	0,099 0,376
	Dijeta+tablete	98	38,454+24,558		

I VAĐENJE:Otkriven NIDDM

I KONTROLA:Optimalno regulirana glikemija

II KONTROLA:2 mjeseca kasnije

N = BROJ ISPITANIKA

X=ARITMETIČKA SREDINA

SD=STANDARDNA DEVIJACIJA

t=OZNAKA ZA t TEST

P=STATISTIČKA VJEROJATNOST

TABLICA 2.12.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI INZULINA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				1,9	0,173
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		1,3	0,252
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	12,99 ± 6,42	16,04 ± 6,35	12,83 ± 4,94	10,87 ± 5,63	3,7	0,054
	> 50 god	15,18 ± 9,20	16,84 ± 6,83	13,61 ± 9,76	15,23 ± 12,46		
UKUPNO	po spolu	14,37 ± 8,32	16,56 ± 6,61	13,20 ± 7,51	13,89 ± 10,97	2,3	0,054
	po skupinama	15,18 ± 7,78		13,64 ± 9,80			

TABLICA 2.12.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI INZULINA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						0,7	0,483
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		3,1	0,080
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	12,93±6,52	16,04±6,37	13,82±8,68	14,34±6,94	12,94±7,23	17,23±12,55	0,2	0,686
	> 50 god	15,18±9,20	16,84±683	13,74±11,09	16,22±7,64	12,87±7,74	15,93±9,07		
UKUPNO	po spolu	14,37±8,37	16,56±6,61	13,77±10,24	15,56±7,39	12,90±7,52	16,39±10,33		
	po skupinama	15,18 ± 7,81		14,43 ± 9,29		14,20 ± 8,80			

TABLICA 2.13.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI INZULINA POSLIJE OBROKA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				10,1	< 0,002
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		3,2	0,074
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	27,45±17,12	45,84±28,76	44,43±39,28	37,95±24,15	3,1	0,082
	> 50 god	35,48±26,01	39,64±24,17	45,03±30,94	59,46±53,97		
UKUPNO	po spolu	32,53±23,36	41,83±25,77	44,71±35,10	52,84±47,71	5,4	< 0,001
	po skupinama	35,96 ± 24,60		49,84 ± 43,48			

TABLICA 2.13.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI INZULINA POSLIJE JELA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						0,5	0,635
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		6,3	0,004
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	27,81±17,28	45,84±28,76	32,30±27,79	47,56±24,54	25,31±18,52	51,91±38,31	0,002	0,961
	> 50 god	35,48±26,01	40,26±24,28	38,23±43,08	40,38±27,62	35,67±30,81	41,08±29,20		
UKUPNO	po spolu	32,72±23,43	42,27±25,83	36,10±38,21	42,96±26,52	31,93±27,37	44,62±32,73		
	po skupinama	36,23 ± 24,68		38,62 ± 34,43		36,60 ±29,97			

TABLICA 2.14.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI BMI U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				5,32	0,022
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		0,40	0,842
		muški	ženski	muški	Ženski		
DOB	≤ 50 god	26,67 ± 2,25	27,61 ± 2,22	27,25 ± 2,18	27,43 ± 2,10	0,30	0,587
	> 50 god	26,98 ± 2,19	26,70 ± 2,38	28,02 ± 2,29	27,04 ± 2,42		
UKUPNO	po spolu	26,87 ± 2,20	27,02 ± 2,35	27,71 ± 2,26	27,24 ± 2,26	1,25	0,276
	po skupinama	26,92 ± 2,25		27,61 ± 2 ,26			

TABLICA 2.14.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI BMI U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						31,3	< 0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		1,6	0,213
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	26,69 ±2,28	27,62±2,22	25,70±2,54	27,06±2,61	25,40±2,54	27,08±3,04	0,2	0,693
	> 50 god	26,98±2,19	26,70±2,38	26,42±2,45	26,17±2,50	26,23±2,34	26,03±2,41		
UKUPNO	po spolu	26,88±2,21	27,01±2,35	26,16±2,50	26,48±2,55	25,93±2,43	26,40±2,67		
	po skupinama	26,93 ± 2,26		26,28 ± 2,51		26,11 ± 2,52			

TABLICA 2.15.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI C-PEPTIDA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				22,05	0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		0,22	0,640
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,92 ± 0,28	1,01 ± 0,29	0,83 ± 0,24	0,74 ± 0,32	0,76	0,385
	> 50 god	0,97 ± 0,28	1,05 ± 0,29	0,84 ± 0,43	0,79 ± 0,34		
UKUPNO	po spolu	0,97 ± 0,28	1,04 ± 0,29	0,84 ± 0,34	0,77 ± 0,33	3,80	0,001
	po skupinama	0,98 ± 0,28		0,80 ± 0,33			

TABLICA 2.15.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI C-PEPTIDA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						0,70	0,496
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		1,19	0,277
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,93 ± 0,28	1,01 ± 0,29	0,94 ± 0,32	0,97 ± 0,28	0,89 ± 0,29	1,00 ± 0,30	0,38	0,538
	> 50 god	0,97 ± 0,28	1,05 ± 0,29	1,04 ± 0,88	1,01 ± 0,30	0,89 ± 0,25	1,00 ± 0,27		
UKUPNO	po spolu	0,95 ± 0,28	1,04 ± 0,29	1,01 ± 0,73	1,00 ± 0,30	0,89 ± 0,26	1,00 ± 0,28		
	po skupinama	0,96 ± 0,29		1,00 ± 0,60		0,93 ± 0,27			

TABLICA 2.16.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI C-PEPTIDA POSLIJE JELA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				10,30	0,002
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		1,21	0,272
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,37 ± 0,48	1,86 ± 0,61	1,80 ± 0,71	1,77 ± 0,71	3,23	0,074
	> 50 god	1,62 ± 0,66	1,77 ± 0,65	2,16 ± 0,73	1,93 ± 0,85		
UKUPNO	po spolu	1,53 ± 0,60	1,80 ± 0,63	1,97 ± 0,73	1,88 ± 0,81	3,13	0,004
	po skupinama	1,63 ± 0,62		1,92 ± 0,78			

TABLICA 2.16.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI C-PEPTIDA POSLIJE JELA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						9,88	0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		10,25	0,002
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	1,37 ± 0,43	1,86 ± 0,61	1,59 ± 0,71	2,15 ± 0,73	1,37 ± 0,50	1,87 ± 0,70	0,33	0,569
	> 50 god	1,62 ± 0,66	1,80 ± 0,64	1,73 ± 0,78	1,98 ± 0,83	1,66 ± 0,65	1,85 ± 0,66		
UKUPNO	po spolu	1,53 ± 0,60	1,80 ± 0,62	1,69 ± 0,75	2,04 ± 0,80	1,56 ± 0,61	1,86 ± 0,67		
	po skupinama	1,64 ± 0,62		1,82 ± 0,76		1,68 ± 0,65			

TABLICA 2.17.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LEPTINA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				21,55	0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		18,45	0,001
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,79 ± 3,34	15,97 ± 6,14	6,82 ± 6,14	19,34 ± 11,91	92,55	0,001
	> 50 god	7,66 ± 6,17	22,50 ± 13,85	11,70 ± 12,27	24,45 ± 13,88		
UKUPNO	po spolu	6,61 ± 5,46	20,19 ± 12,64	9,13 ± 9,73	22,88 ± 13,43	19,10	0,001
	po skupinama	11,63 ± 10,97		17,81 ± 13,85			

TABLICA 2.17.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LEPTINA NATAŠTE U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						2,38	0,094
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		87,21	0,001
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,89 ± 3,34	15,97 ± 8,91	5,36 ± 5,98	15,56 ± 7,43	5,25 ± 5,41	18,49 ± 8,76	5,63	0,019
	> 50 god	7,66 ± 6,20	22,50 ± 13,85	6,48 ± 5,03	20,54 ± 12,00	6,62 ± 5,13	21,64 ± 12,67		
UKUPNO	po spolu	6,70 ± 5,47	20,19 ± 12,64	6,08 ± 5,37	18,78 ± 10,81	6,12 ± 5,24	20,53 ± 11,43		
	po skupinama	11,70 ± 10,98		10,76 ± 9,93		11,49 ± 10,68			

TABLICA 2.18.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LEPTINA POSLIJE OBROKA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				29,68	0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		82,53	0,001
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,25 ± 3,02	13,66 ± 8,28	6,47 ± 5,98	17,49 ± 13,53	18,02	0,001
	> 50 god	6,55 ± 5,16	19,08 ± 11,86	10,71 ± 10,50	23,48 ± 13,70		
UKUPNO	po spolu	5,70 ± 4,61	17,17 ± 10,96	8,48 ± 8,58	21,64 ± 13,83	18,83	0,001
	po skupinama	9,94 ± 9,38		16,78 ± 13,69			

TABLICA 2.18.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI LEPTINA POSLIJE OBROKA U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						2,60	0,076
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		84,60	0,001
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	4,34 ± 3,02	13,66 ± 8,28	4,62 ± 5,17	13,46 ± 6,22	4,57 ± 4,72	16,56 ± 9,42	5,14	0,025
	> 50 god	6,55 ± 5,16	19,51 ± 11,79	5,83 ± 4,58	17,70 ± 10,33	5,70 ± 4,52	18,70 ± 11,31		
UKUPNO	po spolu	5,75 ± 4,61	17,40 ± 7,11	5,40 ± 4,80	16,17 ± 9,23	5,30 ± 4,60	17,90 ± 10,62		
	po skupinama	9,43 ± 9,38		9,30 ± 8,51		9,92 ± 9,53			

TABLICA 2.19.0 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI WHR U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) I KONTROLNE SKUPINE (n=200)

Skupine ispitanika						Statistika	
						F	p
		ISPITANICI (osnovne skupine)				128,24	0,001
		dijabetes		kontrola			
		SPOL		**SPOL**		128,24	0,001
		muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,99 ± 0,06	0,91 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,81 ± 0,09	1,99	0,160
	> 50 god	1,01 ± 0,04	0,92 ± 0,06	0,95 ± 0,07	0,85 ± 0,06		
UKUPNO	po spolu	1,00 ± 0,05	0,92 ± 0,06	0,94 ± 0,08	0,84 ± 0,07	36,87	0,001
	po skupinama	0,97 ± 0,07		0,88 ± 0,09			

TABLICA 2.19.1 PRIKAZ SREDNJE VRIJEDNOSTI WHR U DIJABETIČKIH BOLESNIKA (n=138) TIJEKOM ISPITIVANJA

Mjerenja kroz vrijeme								Statistika	
								F	p
		VRIJEME MJERENJA						14,03	0,001
		početno mjerenje		nakon regulacije razine GUK-a I. kontrola		2 mj.kasnije II. kontrola			
		SPOL		**SPOL**		**SPOL**		72,12	0,001
		muški	ženski	muški	ženski	muški	ženski		
DOB	≤ 50 god	0,99 ± 0,06	0,91 ± 0,07	0,97 ± 0,07	0,91 ± 0,06	0,97 ± 0,07	0,90 ± 0,06	1,309	0,255
	> 50 god	1,01 ± 0,04	0,92 ± 0,06	1,00 ± 0,04	0,91 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,90 ± 0,05		
UKUPNO	po spolu	1,00 ± 0,05	0,92 ± 0,06	0,99 ± 0,06	0,91 ± 0,05	0,98 ± 0,06	0,90 ± 0,05		
	po skupinama	0,97 ± 0,07		0,96 ± 0,07		0,95 ± 0,07			

Tablica 2.20.0 Prikaz kliničkih i metaboličkih karakteristika za hiperlipidemiju, inzulin i leptin u ispitanika dijabetičke (N = 108) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) procijenjeni prema indeksu tjelesne mase (BMI)

	1. vađenje				1. kontrola				2. kontrola				Kontrolna skupina			
nalazi	mršavi (BMI<25)		debeli (BMI≥25)		mršavi (BMI≤ 25)		debeli (BMI<25)		mršavi (BMI≤ 25)		debeli (BMI<25)		mršavi (BMI≤ 25)		debeli (BMI<25)	
	n=22		n=116		n=22		n=116		n=22		n=116		n=66		n=134	
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
starost (godine)	58,62	12,40	58,00	10,01												
ukupni kolesterol (mmol/l)	6,08	1,34	6,16	1,08	5,70	1,24	5,72	1,01	5,59	1,20	5,66	1,05	6,45	0,99	6,84	1,77
HDL (mmol/l)	1,20	0,38	1,13	0,26	1,25	0,38	1,15	0,34	1,24	0,42	1,16	0,29	1,50	0,39	1,30	0,38
HDL2 (mmol/l)	0,29	0,10	0,28	0,11	0,35	0,15	0,32	0,16	0,36	0,17	0,40	0,18	0,36	0,11	0,36	0,12
HDL3 (mmol/l)	0,91	0,30	0,85	0,22	0,90	0,30	0,84	0,25	0,88	0,35	0,77	0,25	1,13	0,33	0,94	0,31
LDL (mmol/l)	4,12	1,14	4,03	0,93	3,79	1,08	3,69	0,90	3,63	1,02	3,58	0,88	4,26	0,94	4,47	1,49
VLDL (mmol/l)	0,98	0,39	1,13	0,36	0,66	0,30	0,89	0,43	0,67	0,29	0,92	0,46	0,78	0,40	1,11	0,67
TRIG (mmol/l)	2,20	0,45	2,92	1,49	1,45	0,66	2,20	1,57	1,49	0,64	2,42	1,94	2,25	1,61	3,12	3,75
Lp(a) (mg/dl)	26,10	17,09	29,89	21,07	35,48	47,93	30,50	23,20	31,60	22,10	37,20	22,90	32,70	18,10	35,10	39,00
APO_A (g/L)	1,58	0,25	1,54	0,30	1,55	0,22	1,55	0,19	1,46	0,22	1,44	0,24	1,52	0,31	1,41	0,24
APO_B (g/L)	1,11	0,29	1,14	0,24	1,23	0,25	1,24	0,22	1,14	0,28	1,20	0,25	1,19	0,23	1,3	0,35
INZ_1(mU/L)**	1,02	0,22	1,15	0,22	0,98	0,21	1,12	0,23	0,97	0,26	1,10	0,25	1,01	0,21	1,08	0,23
INZ_2(mU/L)**	1,36	0,29	1,48	0,29	1,32	0,33	1,48	0,35	1,34	0,29	1,46	0,33	1,47	0,32	1,59	0,34
Lept1 (ng/ml) *	2,77	1,68	3,16	1,39	2,64	1,49	3,05	1,37	2,89	1,72	3,10	1,39	2,89	1,14	4,10	1,63
Lept2 (ng/ml) *	2,55	1,57	2,93	1,26	2,49	1,40	2,84	1,25	2,71	1,6	2,87	1,31	2,6	1,08	3,99	1,64

- *leptin transformiran (drugi korijen), ** inzulin transformiran (logaritam)*
- *inz_1=natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka*

Tumačenje: Tablica predstavlja deskriptivnu statistiku odnosno aritmetičku sredinu i standardnu devijaciju za svaku varijablu i za svaku kontrolu u skupini dijabetičara te za kontrolnu skupinu.

BMI - indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Index – BMI)
BMI<25 – normalna tjelesna masa – mršavi
BMI≥25 – povećana tjelesna masa – debeli
$\overline{X}$ - aritmetička sredina
SD – standardna devijacija

Tablica 2.20.1 Testiranje Studentovim t-testom hiperlipidemije, inzulina i leptina u svim pregledima između bolesnika s NIDDM (N = 138) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) procijenjene pomoću BMI

nalazi	1 vađenje		1. kontrola		2. kontrola		kontrolna skupina	
	t	p	t	p	t	p	t	p
starost (godine)	0,25	0,802					-1,40	0,165
ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,33	0,744	-0,10	0,919	-0,30	0,765	-0,88	0,379
HDL (mmol/l)	1,09	0,277	1,22	0,224	1,02	0,308	**1,96**	**0,053**
HDL2 (mmol/l)	0,28	0,783	1,02	0,311	-0,95	0,345	0,11	0,915
HDL3 (mmol/l)	1,16	0,247	0,98	0,329	1,82	0,071	**2,34**	**0,021**
LDL (mmol/l)	0,41	0,685	0,47	0,643	0,23	0,821	-0,56	0,579
VLDL (mmol/l)	-1,76	0,080	**-2,38**	**0,019**	**-2,42**	**0,017**	**-1,94**	**0,055**
triglyceridi (mmol/l)	**-2,26**	**0,025**	**-2,19**	**0,030**	**-2,22**	**0,028**	-0,94	0,350
Lp(a) (mg/dl)	-0,79	0,434	0,75	0,457	-1,03	0,303	-0,24	0,809
APO_A (g/L)	0,71	0,478	0,00	0,997	0,41	0,684	1,69	0,094
APO_B (g/L)	-0,65	0,515	-0,21	0,835	-0,95	0,344	-1,20	0,234
inzulin1 (mU/L)**	**-2,61**	**0,010**	**-2,62**	**0,010**	**-2,32**	**0,022**	-1,20	0,233
inzulin2 (mU/L)**	-1,84	0,069	**-1,91**	**0,058**	-1,57	0,120	-1,26	0,210
Leptin1 (ng/ml)*	-1,17	0,246	-1,25	0,215	-0,63	0,531	**-2,90**	**0,005**
Leptin2 (ng/ml)*	-1,22	0,226	-1,16	0,248	-0,50	0,617	**-3,34**	**0,001**

ρ inz_1=natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka

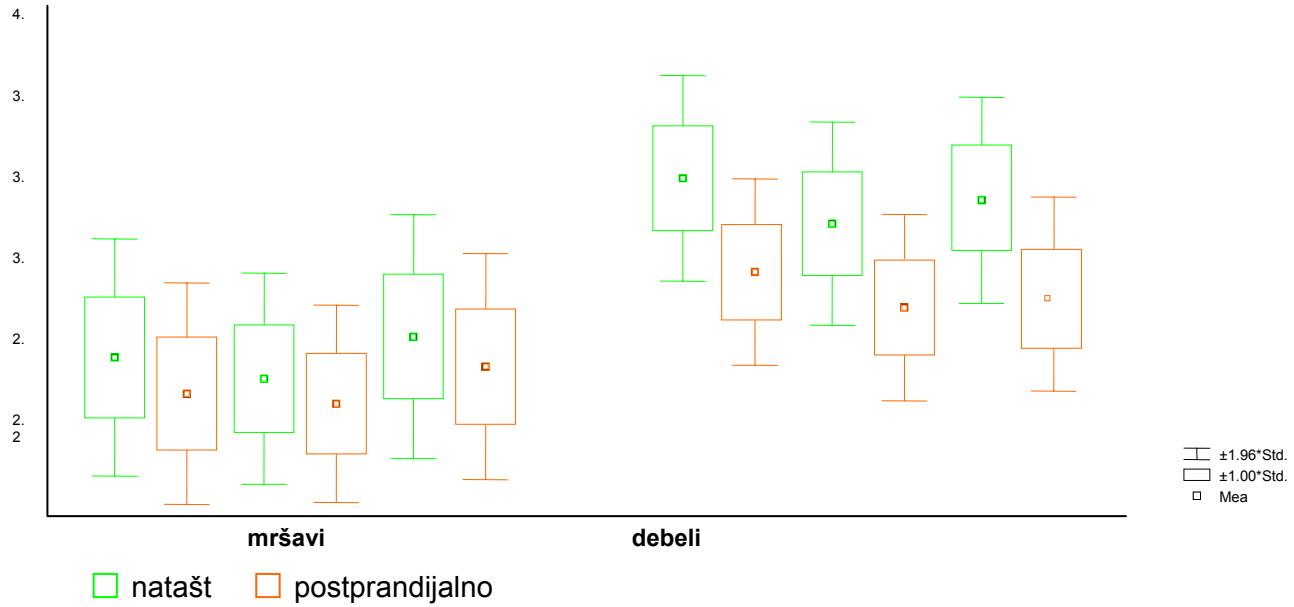
Tablica predstavlja rezultate testiranja Studentovim t-testom nalaza skupine mršavih prema nalazima skupine debelih ispitanika dijabetičara i kontrole U sve tri kontrole (vađenja) dijabetičkih bolesnika statistički značajno su povišeni nalazi triglicerida, inzulina natašte u debelih, dok je inzulin postprandijalno statistički značajno viši samo u prvom kontrolnom pregledu također u debelih. U kontrolne skupine statistički je značajno veća vrijednost VLDL-a, leptina natašte i postprandijalno u debelih, dok je HDL i HDL3 statistički značajno viši u mršavih.

BMI - indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Index – BMI)
BMI<25 – normalna tjelesna masa – mršavi
BMI≥25 – povećana tjelesna masa – debeli

1. vađenje – otkrivanje NIDDM
1. kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

GRAFIKON 3.0

Prikaz vrijednosti leptina natašte i postprandijalno u bolesnika s NIDDM prema indeksu tjelesne mase (BMI)



BMI - indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Index – BMI)
BMI<25 – normalna tjelesna masa – mršavi
BMI≥25 – povećana tjelesna masa – debeli

Tablica 2.20.2 Pearsonova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju u bolesnika s NIDDM normalne i povećane tjelesne mase (N = 138) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) procijenjene s BMI

	dijabetes						kontrola	
Nalazi	1. vađenje		1. kontrolni pregled		2. kontrolni pregled		1. pregled	
	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli
	n=24	n=114	n=22	n=115	n=23	n=115	n=66	n=134
ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,04	0,05	0,08	0,08	0,02	**0,23**	0,01	-0,10
HDL (mmol/l)	-0,06	**0,20**	-0,03	0,15	0,02	**0,21**	0,33	0,18
HDL2 (mmol/l)	-0,02	**0,19**	0,02	0,05	-0,22	**0,33**	0,08	0,13
HDL3 (mmol/l)	-0,06	0,14	-0,05	0,18	0,14	-0,01	**0,36**	0,17
LDL (mmol/l)	-0,12	-0,06	0,00	-0,01	-0,04	0,12	-0,11	-0,09
VLDL (mmol/l)	0,02	0,15	**0,38**	0,10	**0,28**	**0,19**	0,01	-0,17
trigliceridi (mmol/l)	0,00	0,03	**0,38**	0,10	**0,28**	0,13	-0,24	-0,14
Lp(a) (mg/dl)	**-0,27**	0,17	-0,12	0,14	-0,17	0,15	0,15	-0,12
APO_A (g/L)	-0,19	0,03	-0,02	**0,23**	0,05	0,16	-0,08	**0,24**
APO_B (g/L)	0,15	0,05	0,08	0,02	0,08	**0,23**	**0,29**	-0,06
inzulin1 (mU/L)**	0,71	**0,39**	**0,51**	**0,40**	**0,57**	**0,44**	**0,31**	**0,27**

Markirani (podebljani) koeficijenti korelacije p<0,05

Tablica predstavlja koeficijente korelacije koji pokazuju asocijaciju (povezanost) dviju pojava tj. leptina sa svakom pojedinom varijablom metaboličkih parametara. Koeficijent korelacije je to bolji što je bliži vrijednosti 1 a to lošiji što je bliži 0. Znači sve markirane vrijednosti pokazuju da postoji povezanost sa leptinom : parametar raste uz porast leptina ako je r pozitivan (+) a negativna korelacija odnosno leptin raste a drugi parametar pada kada je r negativan (-).

BMI - indeks tjelesne mase (eng. Body Mass Index – BMI)
BMI<25 – normalna tjelesna masa – mršavi
BMI≥25 – povećana tjelesna masa – debeli

1. vađenje – otkrivanje NIDDM
1. kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

Tablica 2.20.3 Prikaz kliničkih karakteristika za hiperlipidemiju, inzulin i leptin u ispitanika dijabetičke (N=138) i kontrolne skupine ispitanika(N=200) sobzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenog s WHR

	1. vađenje				1. kontrola				2. kontrola				Kontrolna skupina			
nalazi	mršavi		debeli		mršavi		debeli		mršavi		debeli		mršavi		debeli	
	n=42		n=96		n=42		n=96		n=42		n=96		n=111		n=89	
	$\overline{X}$	SD.	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
starost (godine)	54,87	11,45	59,43	9,64									53,71	12,17	59,70	9,77
ukupni kolesterol (mmol/l)	6,20	1,10	6,13	1,14	5,46	0,91	5,83	1,08	**5,39**	**1,11**	**5,76**	**1,04**	6,85	1,52	6,68	1,89
HDL (mmol/l)	1,14	0,24	1,14	0,29	1,16	0,28	1,17	0,37	1,14	0,27	1,19	0,33	1,35	0,35	1,30	0,44
HDL2 (mmol/l)	0,29	0,11	0,29	0,11	0,32	0,13	0,32	0,17	0,39	0,16	0,39	0,18	0,38	0,11	0,34	0,12
HDL3 (mmol/l)	0,85	0,20	0,86	0,25	0,84	0,23	0,85	0,28	0,74	0,23	0,80	0,29	0,97	0,30	0,96	0,36
LDL (mmol/l)	4,12	0,90	4,01	1,00	3,54	0,86	3,78	0,95	3,37	0,88	3,68	0,90	4,59	1,44	4,20	1,36
VLDL (mmol/l)	1,10	0,32	1,11	0,39	0,76	0,37	0,89	0,43	0,85	0,51	0,89	0,42	0,95	0,38	1,21	0,89
trigliceridi (mmol/l)	2,55	0,80	2,92	1,58	1,72	0,93	2,24	1,66	2,09	2,13	2,35	1,69	2,49	1,33	3,72	5,25
Lp(a) (mg/dl)	30,63	19,61	28,69	20,90	27,28	20,26	32,85	30,89	35,76	22,10	36,55	23,24	34,48	29,96	34,95	44,80
APO_A (g/L)	1,53	0,23	1,55	0,31	1,54	0,19	1,55	0,19	1,46	0,21	1,43	0,24	1,41	0,26	1,45	0,24
APO_B (g/L)	1,13	0,22	1,14	0,25	1,20	0,24	1,25	0,22	1,12	0,26	1,22	0,25	1,35	0,36	1,18	0,27
inzulin1 (mU/L)**	1,01	0,24	1,18	0,19	0,98	0,24	1,14	0,21	0,95	0,28	1,14	0,22	1,02	0,23	1,13	0,19
inzulin2 (mU/L)**	1,33	0,28	1,52	0,27	1,33	0,36	1,51	0,33	1,32	0,31	1,49	0,31	1,47	0,33	1,71	0,30
Leptin1 (ng/ml)*	2,29	0,92	3,45	1,49	2,20	0,97	3,31	1,42	2,20	0,95	3,44	1,46	3,57	1,64	4,39	1,49
Leptin2 (ng/ml)*	2,12	0,84	3,19	1,36	2,04	0,91	3,11	1,28	2,05	0,88	3,19	1,38	3,49	1,69	4,16	1,49

- *leptin transformiran (drugi korijen), ** inzulin transformiran (logaritam)*
- *inz_1=natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka*
- *WHR=omjer između opsega pojasa i opsega bokova*

ŽENE: WHR < 0,85 = mršavi
WHR ≥ 0.85 = debeli

MUŠKARCI: WHR < 1,0 = mršavi
WHR ≥ 1,0 = debeli

ξ = aritmetička sredina
SD = standardna devijacija

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

Tablica 2.20.4 Testiranje Studentovim t-testom hiperlipidemije, inzulina i leptina u svim pregledima između dijabetičke (N = 138) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenog s WHR

	1. vađenje		1. kontrola		2. kontrola		kontrolna skupina	
	t	p	t	p	t	p	t	p
starost (godine)	0,25	0,802					-1,40	0,165
ukupni kolesterol (mmol/l)	0,32	0,746	**-1,92**	**0,056**	-1,86	0,065	0,51	0,613
HDL (mmol/l)	-0,06	0,953	-0,17	0,865	-0,90	0,367	0,62	0,538
HDL2 (mmol/l)	0,05	0,959	0,03	0,973	0,14	0,889	1,63	0,107
HDL3 (mmol/l)	-0,04	0,969	-0,28	0,781	-1,18	0,242	0,16	0,872
LDL (mmol/l)	0,59	0,557	-1,38	0,170	-1,85	0,067	1,36	0,176
VLDL (mmol/l)	-0,23	0,822	-1,65	0,100	-0,55	0,585	**-2,00**	**0,049**
trigliceridi (mmol/l)	-1,45	0,150	**-1,91**	**0,059**	-0,78	0,439	-1,77	0,080
Lp(a) (mg/dl)	0,51	0,614	-1,04	0,301	-0,18	0,854	-0,06	0,950
APO_A (g/L)	-0,39	0,697	-0,39	0,696	0,74	0,460	-0,79	0,431
APO_B (g/L)	-0,23	0,815	-1,18	0,241	**-2,05**	**0,043**	**2,49**	**0,015**
inzulin1 (mU/L)**	**-4,46**	**0,000**	**-4,00**	**0,000**	**-4,07**	**0,000**	**-2,44**	**0,017**
inzulin2 (mU/L)**	**-3,77**	**0,000**	**-2,79**	**0,006**	**-3,02**	**0,003**	**-3,66**	**0,000**
Leptin1 (ng/ml)*	**-4,67**	**0,000**	**-4,58**	**0,000**	**-5,00**	**0,000**	**-2,58**	**0,011**
Leptin2 (ng/ml)*	**-4,75**	**0,000**	**-4,85**	**0,000**	**-4,84**	**0,000**	**-2,05**	**0,043**

- *inz_1=natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka*
- *WHR=omjer između opsega pojasa i opsega bokova*

U obje skupine i u svim kontrolama statistički je značajno veća vrijednost inzulina i leptina u debelih, dok je ukupni kolesterol statistički značajni većih vrijednosti u kontrolnom pregledu dijabetičkih bolesnika, te APO B u drugom kontrolnom pregledu. U kontrolnoj skupini statistički značajno veća vrijednost je kod VLDL-a dok je u APO B statistički značajno veća vrijednost u mršavih.

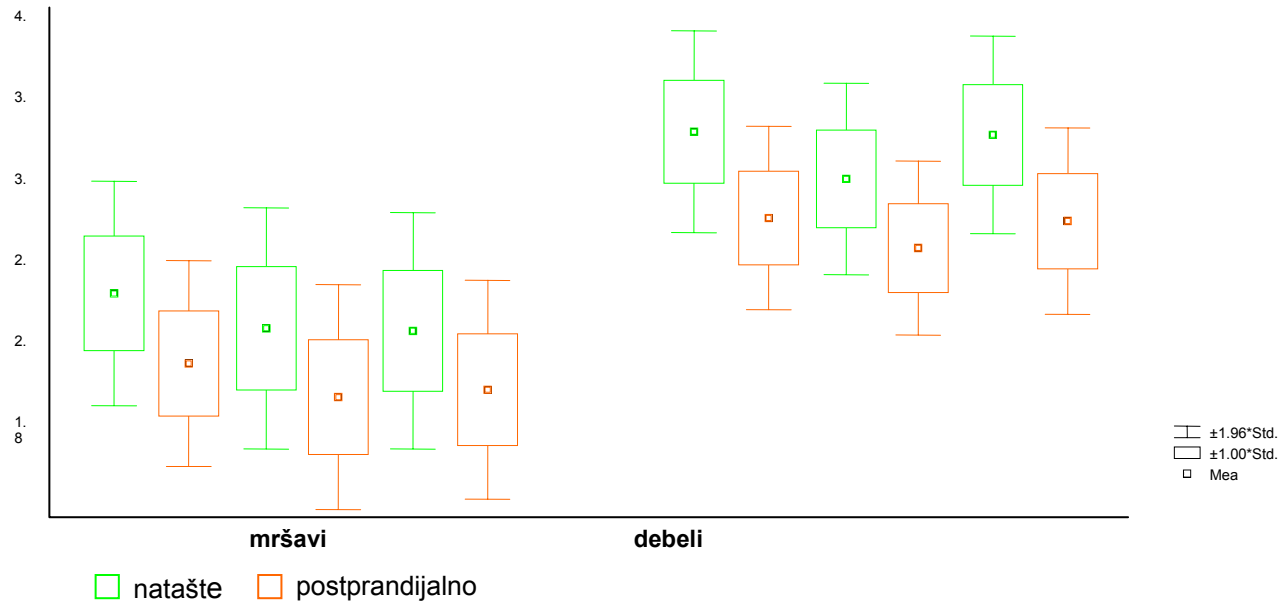
ŽENE: WHR < 0,85 = mršavi
WHR ≥ 0.85 = debeli

MUŠKARCI: WHR < 1,0 = mršavi
WHR ≥ 1,0 = debeli

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

GRAFIKON 4.0

Prikaz vrijednosti leptina natašte i postprandijalno u dijabetičkih bolesnika s NIDDM s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenu pomoću WHR



WHR=omjer između opsega pojasa i opsega bokova

ŽENE: WHR < 0,85 = mršavi
WHR ≥ 0.85 = debeli

MUŠKARCI: WHR < 1,0 = mršavi
WHR ≥ 1,0 = debeli

Tablica 2.20.5 Pearsonova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju u dijabetičke (N = 138) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjene s WHR

	Koeficijent korelacije (r)							
	1. vađenje		1. kontrola		2. kontrola		kontrola	
	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli
ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,17	0,09	0,05	0,01	0,02	0,17	0,00	-0,14
HDL (mmol/l)	0,21	0,11	0,22	0,08	0,14	0,14	0,16	0,14
HDL2 (mmol/l)	-0,07	**0,23**	-0,13	0,06	0,08	**0,31**	0,13	0,21
HDL3 (mmol/l)	0,29	0,03	**0,34**	0,07	0,12	-0,05	0,14	0,10
LDL (mmol/l)	-0,27	-0,02	0,01	-0,08	-0,05	0,04	0,00	-0,13
VLDL (mmol/l)	-0,08	0,19	-0,06	0,14	0,08	**0,24**	-0,16	-0,16
Trigliceridi (mmol/l)	-0,16	0,03	-0,06	0,10	0,05	0,15	**-0,25**	-0,17
Lp(a) (mg/dl)	-0,05	0,18	0,14	0,00	0,03	0,12	-0,09	-0,11
APO_A (g/L)	-0,09	-0,02	**0,36**	0,13	**0,31**	0,15	0,16	0,06
APO_B (g/L)	-0,24	0,13	0,18	-0,06	0,06	0,18	0,02	0,16
inzulin1 (mmol/l)**	**0,47**	**0,36**	**0,49**	**0,33**	**0,45**	**0,38**	**0,35**	0,05

Markirani (podebljani) koeficijenti korelacije p<0,05
inz_1 = natašte

O nekakvoj korelaciji između leptina se može govoriti samo u slučaju inzulina dok se u drugim pretragama radi o samo sporadičkim ukazivanjima na blagu korelaciju, odnosno moglo bi e zaključiti da ni jedan parametar ne utječe na porast ili pad vrijednosti leptina.

WHR=omjer između opsega pojasa i opsega bokova

ŽENE: WHR < 0,85 = mršavi
WHR ≥ 0.85 = debeli

MUŠKARCI: WHR < 1,0 = mršavi
WHR ≥ 1,0 = debeli

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

Tablica 2.20.6 Prikaz kliničkih karakteristika za hiperlipidemiju, inzulin i leptin u ispitanika dijabetičke (N = 138) i kontrolne skupine ispitanika (N = 200) s obzirom na raspodjelu tjelesne mase procijenjene pomoću opsega struka (OS)

	1.vađenje				1. kontrola				2.kontrola				Kontrolna skupina			
nalazi	mršavi		debeli		mršavi		debeli		mršavi		debeli		mršavi		debeli	
	n=42		n=96		n=42		n=96		n=42		n=96		n=111		n=89	
	$\overline{X}$	SD.	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD
starost (godine)	55,433	12,8	58,87	9,48									51,12	10,62	57,9	11,46
ukupni kolesterol (mmol/l)	6,16	1,23	6,15	1,10	5,44	0,80	5,80	1,09	5,50	0,98	5,69	1,10	6,67	1,23	6,82	1,80
HDL (mmol/l)	1,21	0,25	1,12	0,28	1,23	0,35	1,15	0,34	1,20	0,26	1,17	0,33	1,46	0,36	1,29	0,39
HDL2 (mmol/l)	0,31	0,12	0,28	0,10	0,37	0,17	0,31	0,15	0,44	0,19	0,37	0,17	0,37	0,11	0,36	0,12
HDL3 (mmol/l)	0,90	0,21	0,84	0,24	0,87	0,28	0,84	0,26	0,78	0,21	0,79	0,29	1,09	0,30	0,93	0,32
LDL (mmol/l)	4,04	1,04	4,04	0,95	3,48	0,81	3,77	0,95	3,47	0,89	3,62	0,91	4,40	1,09	4,44	1,52
VLDL (mmol/l)	1,12	0,39	1,10	0,36	0,73	0,37	0,88	0,42	0,78	0,40	0,91	0,46	0,88	0,39	1,12	0,70
trigliceridi (mmol/l)	2,40	0,62	2,93	1,53	1,73	1,02	2,18	1,59	1,87	1,18	2,39	1,97	2,43	1,54	3,17	3,96
Lp(a) (mg/dl)	28,13	16,87	29,60	21,44	26,72	18,90	32,48	30,29	34,40	19,45	36,85	23,75	34,81	21,05	34,61	40,53
APO_A (g/L)	1,61	0,25	1,52	0,30	1,58	0,20	1,53	0,19	1,49	0,21	1,43	0,24	1,47	0,27	1,41	0,25
APO_B (g/L)	1,13	0,23	1,14	0,25	1,20	0,19	1,24	0,24	1,14	0,21	1,21	0,26	1,26	0,32	1,29	0,34
inzulin1 (mU/L)**	0,97	0,24	1,17	0,19	0,96	0,22	1,13	0,22	0,92	0,30	1,13	0,22	0,99	0,25	1,09	0,21
inzulin2 (mU/L)**	1,29	0,30	1,51	0,27	1,28	0,34	1,50	0,34	1,27	0,32	1,49	0,31	1,44	0,31	1,61	0,34
Leptin1 (ng/ml)*	2,42	1,35	3,29	1,41	2,23	1,24	3,20	1,36	2,45	1,53	3,25	1,37	3,09	1,33	4,19	1,63
Leptin2 (ng/ml)*	2,25	1,26	3,04	1,28	2,08	1,14	2,99	1,24	2,27	1,40	3,02	1,30	2,91	1,35	4,06	1,64

- *leptin transformiran (drugi korijen), ** inzulin transformiran (logaritam)*
- *inz_1=natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka*
- *OS = opseg struka (m)*

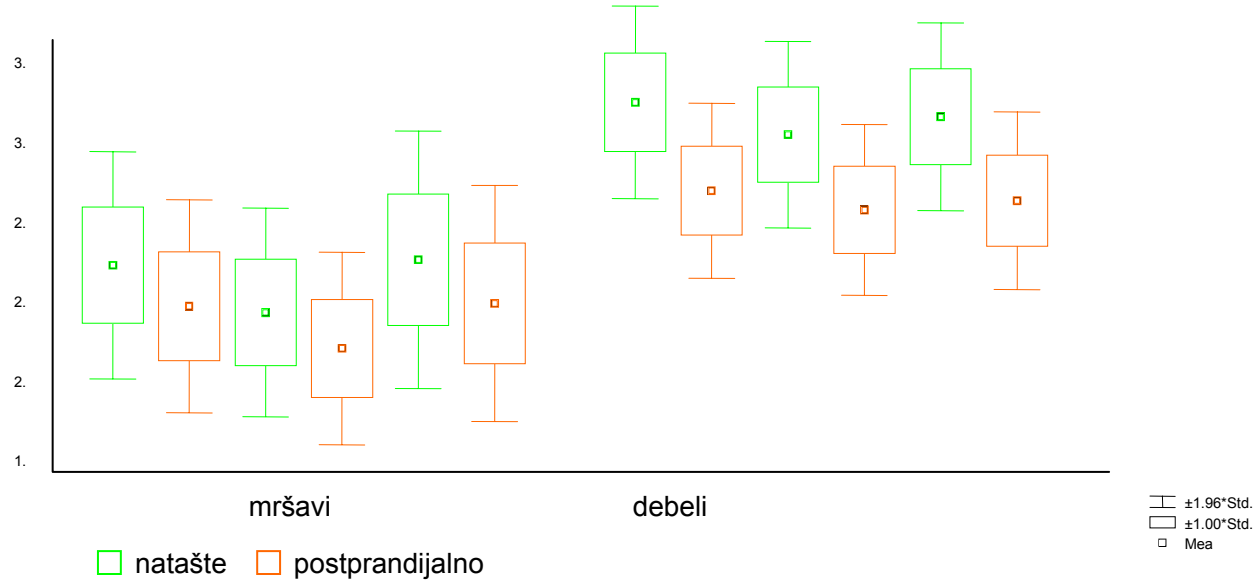
ŽENE: OS < 0,80 m = mršavi
OS ≥ 0.80 m = debeli

MUŠKARCI: OS < 0,94 m = mršavi
OS ≥ 0,94 m = debeli

ξ = aritmetička sredina
SD = standardna devijacija

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

GRAFIKON 5.0 Prikaz vrijednosti leptina natašte i postprandijalno u bolesnika s NIDDM s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenu pomoću opsega struka (OS)



ŽENE: OS < 0,80 m = mršavi
OS ≥ 0.80 m = debeli

MUŠKARCI: OS < 0,94 m = mršavi
OS ≥ 0,94 m = debeli

OS = opseg struka (m)

Tablica 2.20.7 Testiranje Studentovim t-testom hiperlipidemije, inzulina i leptina u svim pregledima između debelih i mršavih dijabetičkih (N = 138) i kontrolnih ispitanika (N = 200) s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenog pomoću opsega struka

	1. vađenje		1. kontrola		2. kontrola		kontrolna skupina	
	t	p	t	p	t	p	t	p
starost (godine)	-1,607	0,110					-2,648	**0,009**
ukupni kolesterol (mmol/l)	0,067	0,947	-1,681	0,095	-0,861	0,391	-0,411	0,682
HDL (mmol/l)	1,595	0,113	1,147	0,253	0,590	0,556	2,070	**0,041**
HDL2 (mmol/l)	1,308	0,193	1,885	0,062	2,012	**0,046**	0,489	0,626
HDL3 (mmol/l)	1,272	0,206	0,527	0,599	-0,167	0,867	2,327	**0,022**
LDL (mmol/l)	-0,032	0,975	-1,541	0,126	-0,794	0,429	-0,155	0,877
VLDL (mmol/l)	0,211	0,833	-1,821	0,071	-1,385	0,168	-1,675	0,097
Trigliceridi (mmol/l)	-1,859	0,065	-1,499	0,136	-1,385	0,168	-0,947	0,346
Lp(a) (mg/dl)	-0,346	0,730	-0,972	0,333	-0,517	0,606	0,025	0,980
APO_A (g/L)	1,548	0,124	1,250	0,213	1,294	0,198	0,992	0,323
APO_B (g/L)	-0,072	0,943	-0,935	0,351	-1,231	0,221	-0,331	0,741
inzulin1 (mU/L)**	-4,900	**0,000**	-3,793	**0,000**	-4,189	**0,000**	-2,132	**0,035**
inzulin2 (mU/L)**	-3,843	**0,000**	-3,209	**0,002**	-3,415	**0,001**	-2,323	**0,022**
Leptin1 (ng/ml)*	-3,037	**0,003**	-3,567	**0,001**	-2,791	**0,006**	-3,150	**0,002**
Leptin2 (ng/ml)*	-3,030	**0,003**	-3,660	**0,000**	-2,782	**0,006**	-3,264	**0,002**

- *inz_1= natašte, inz_2=poslije obroka; lept1=natašte, lept2=poslije obroka*

Testiranje pokazuje da je inzulin i natašte i postprandijalno, kao i leptin statistički značajno viši u debelih ispitanika svih kontrola i skupina, HDL2 je statistički značajno veći u mršavih u drugom kontrolnom pregledu dijabetičara, HDL je statistički značajno veći u mršavih kontrolne skupine. U kontrolnoj skupini debeli su statistički značajno stariji dok kod dijabetičara nema značajne razlike u starosti.

OS = opseg struka (m)

ŽENE: OS < 0,80 m = mršavi
OS ≥ 0.80 m = debeli

MUŠKARCI: OS < 0,94 m = mršavi
OS ≥ 0,94 m = debeli

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

Tablica 2.20.8 Pearsonova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju kod dijabetičke (N = 138) i kontrolne skupine (N=200) ispitanika s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenog pomoću opsega struka (OS)

	Koeficijent korelacije (r)							
	1. vađenje		1. kontrola		2. kontrola		kontrola	
	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli	mršavi	debeli
ukupni kolesterol (mmol/l)	-0,200	0,110	-0,060	0,060	-0,035	0,230	0,076	-0,110
HDL (mmol/l)	0,140	0,180	0,189	0,130	0,190	0,176	**0,340**	0,166
HDL2 (mmol/l)	-0,020	**0,250**	0,103	0,070	0,235	**0,305**	0,185	0,121
HDL3 (mmol/l)	0,180	0,100	0,177	0,130	0,261	-0,040	**0,339**	0,157
LDL (mmol/l)	**-0,345**	0,004	-0,200	-0,030	-0,161	0,136	0,011	-0,100
VLDL (mmol/l)	-0,001	0,187	0,144	0,110	0,184	0,181	-0,080	-0,160
trigliceridi (mmol/l)	0,019	0,005	0,143	0,090	0,229	0,099	-0,240	-0,140
Lp(a) (mg/dl)	-0,220	0,166	0,060	0,030	-0,103	0,136	0,143	-0,130
APO_A (g/L)	-0,040	0,038	**0,349**	0,180	0,253	0,143	-0,040	**0,242**
APO_B (g/L)	-0,292	0,174	-0,270	0,060	-0,048	0,243	0,199	-0,070
inzulin1 (ng/ml)**	**0,668**	**0,308**	**0,643**	**0,310**	**0,585**	**0,351**	**0,353**	0,216

Markirani (podebljani) koeficijent korelacije p<0,05

- *inz_1 = natašte*

Leptin je u zamjetnoj korelaciji samo sa inzulinom u svim skupinama i kontrolnim pregledima dok se kod ostalih parametara naznaka korelacije nalazi samo sporadično.

OS = opseg struka (m)

ŽENE: OS < 0,80 m = mršavi
OS ≥ 0.80 m = debeli

MUŠKARCI: OS < 0,94 m = mršavi
OS ≥ 0,94 m = debeli

1.vađenje – otkrivanje NIDDM
1.kontrola – optimalna regulacija glikemije
2. kontrola – dva mjeseca kasnije

Tablica 3.1. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za cijelu skupinu bolesnika s NIDDM (N=138)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,15	0,11	-0,03	0,09	0,13	0,05	0,10	0,14	0,10	0,05	0,04	-0,07
HDL	-0,13	0,01	-0,13	-0,16	-0,14	-0,02	-0,10	-0,14	-0,13	-0,08	-0,09	0,05
HDL2	-0,02	-0,03	-0,08	-0,01	-0,05	-0,05	-0,12	0,00	-0,18	0,01	-0,06	0,14
HDL3	-0,14	0,03	-0,11	-0,18	-0,15	0,00	-0,06	-0,19	-0,10	-0,13	-0,11	-0,04
LDL	0,13	0,05	-0,07	0,13	0,10	0,01	0,06	0,13	0,07	0,01	-0,02	-0,06
VLDL	0,15	0,08	0,16	0,08	0,26	0,15	0,20	0,18	0,22	0,14	0,25	-0,07
TRIG	0,27	0,11	0,22	0,20	0,29	0,19	0,23	0,20	0,25	0,19	0,24	-0,05
APOA1	-0,10	-0,04	-0,07	-0,06	-0,13	0,04	0,01	-0,18	-0,12	0,03	-0,02	0,08
APOB	0,16	0,12	-0,01	0,11	0,11	0,08	0,09	0,11	0,12	0,07	0,05	-0,06
Lp(a)	-0,04	-0,06	0,00	0,01	-0,06	-0,03	-0,06	-0,09	-0,03	0,00	0,01	0,03

Iako velike korelacije nije bilo ni u jednom parametru ipak o tendenciji korelacije masnog tkiva u struku možemo govoriti samo kod VLDL-a i triglicerida u svim pregledima. (Tablica 3.1).

Tablica 3.2. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za muške ispitanike s NIDDM (N=86)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,24	0,27	0,02	0,08	0,15	0,08	0,06	0,16	0,16	0,09	0,09	-0,08
HDL	0,06	0,08	-0,09	0,05	0,00	0,03	-0,08	-0,01	-0,01	-0,08	-0,04	0,07
HDL2	0,09	0,08	0,01	0,02	-0,03	0,03	-0,13	-0,06	-0,17	0,01	-0,11	0,23
HDL3	0,04	0,06	-0,12	0,04	0,01	0,02	-0,04	0,02	0,03	-0,10	-0,05	-0,04
LDL	0,16	0,22	-0,04	0,03	0,09	0,05	0,00	0,10	0,09	0,04	0,02	-0,08
VLDL	0,16	0,12	0,16	0,07	0,23	0,12	0,22	0,21	0,24	0,15	0,25	-0,08
TRIG	0,28	0,15	0,25	0,22	0,26	0,17	0,21	0,21	0,25	0,19	0,25	-0,06
APOA1	0,02	0,03	0,00	0,06	0,02	0,04	0,00	0,02	-0,07	-0,02	-0,01	0,12
APOB	0,18	0,24	0,00	0,04	0,06	0,03	-0,03	0,07	0,14	0,07	0,06	-0,07
Lp(a)	-0,14	-0,14	-0,15	-0,06	-0,01	-0,04	-0,05	0,03	-0,07	-0,07	-0,09	0,04

Iako velike korelacije nije bilo ni u jednom parametru kod svih bolesnika muškog spola ipak o tendenciji korelacije i masnog tkiva u struku možemo govoriti samo kod triglicerida u svim pregledima, u kolesterolu samo kod prvog pregleda a u VLDL samo kod prve i druge kontrole te kod apoB s obujmom bokova (Tablica 3.2).

Tablica 3.3. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za sve ispitanike ženskog spola s NIDDM (N=52)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,01	-0,05	-0,10	0,08	0,10	0,03	0,17	0,16	0,09	-0,04	-0,05	0,19
HDL	-0,32	-0,19	-0,20	-0,26	-0,43	-0,23	-0,19	-0,35	-0,25	-0,21	-0,24	-0,11
HDL2	-0,13	-0,21	-0,22	0,04	-0,09	-0,20	-0,11	0,21	-0,05	-0,09	-0,04	0,08
HDL3	-0,29	-0,11	-0,12	-0,30	-0,41	-0,13	-0,14	-0,51	-0,28	-0,23	-0,23	-0,16
LDL	0,02	-0,05	-0,10	0,11	0,09	0,01	0,17	0,17	0,07	-0,05	-0,09	0,16
VLDL	0,20	0,02	0,15	0,22	0,34	0,23	0,18	0,23	0,25	0,14	0,26	0,21
TRIG	0,26	0,10	0,17	0,22	0,41	0,23	0,25	0,34	0,34	0,25	0,25	0,17
APOA1	-0,49	-0,23	-0,28	-0,43	-0,29	-0,08	-0,03	-0,33	-0,11	0,01	-0,06	-0,18
APOB	0,09	0,03	-0,01	0,14	0,15	0,17	0,28	0,13	0,18	0,03	0,02	0,26
Lp(a)	0,12	0,03	0,24	0,12	-0,08	-0,05	-0,09	-0,20	0,05	0,08	0,16	-0,09

Iako velike korelacije nije bilo ni u jednom parametru bolesnika ženskog spola ipak o tendenciji korelacije masnog tkiva u struku možemo govoriti kod apo A, HDL i HDL3 s tim da se i ta povezanost gubi nakon regulacije dijabetesa, a u VLDL i trigliceridima se povezanost javlja u prvoj kontroli koja se u drugoj kontroli gubi (Tablica 3.3).

Tablica 3.4. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za muške ispitanike <50 godina starosti

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,18	-0,02	-0,09	0,16	0,18	-0,03	0,21	0,22	0,32	0,20	0,24	-0,21
HDL	-0,09	0,08	-0,22	-0,17	-0,23	0,24	-0,04	-0,41	-0,37	-0,05	-0,23	0,26
HDL2	-0,08	0,05	-0,18	-0,19	-0,30	-0,05	-0,31	-0,32	-0,42	-0,02	-0,41	0,50
HDL3	-0,07	0,08	-0,18	-0,09	-0,11	0,31	0,12	-0,32	-0,07	0,00	-0,03	-0,04
LDL	-0,01	-0,11	-0,14	0,05	0,18	-0,01	0,11	0,20	0,25	0,06	0,21	-0,19
VLDL	0,28	0,04	0,06	0,29	0,40	-0,08	0,30	0,53	0,42	0,22	0,29	-0,20
TRIG	0,37	0,17	0,07	0,29	0,45	0,07	0,31	0,49	0,40	0,22	0,32	-0,14
APOA1	-0,49	-0,28	-0,48	-0,30	-0,26	0,13	-0,10	-0,39	-0,27	0,16	-0,17	0,37
APOB	0,11	0,00	-0,07	0,08	0,05	-0,18	-0,04	0,16	0,27	0,01	0,19	-0,17
Lp(a)	-0,19	-0,18	-0,20	-0,06	0,22	0,16	0,10	0,15	-0,02	-0,18	-0,14	0,11

Velike korelacije nije bilo ni u jednom parametru kod muških bolesnika mlađih od 50 godina ipak o tendenciji korelacije masnog tkiva u struku možemo govoriti samo kod apo A s tim da se i ta povezanost gubi nakon regulacije dijabetesa., zatim se javlja u prvoj kontroli kod triglicerida s obujmom struka i u drugoj kontroli kod HDL2 i VLDL-a (Tablica 3.4)

Tablica 3.5. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za muške ispitanike >50 godina starosti s NIDDM (N=62)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,30	0,37	0,06	0,07	0,13	0,12	-0,01	0,12	0,21	0,11	0,10	0,23
HDL	0,09	0,07	-0,07	0,10	-0,01	-0,03	-0,12	0,05	0,04	-0,13	-0,02	0,19
HDL2	0,18	0,10	0,11	0,14	-0,02	0,03	-0,12	-0,05	-0,11	0,01	-0,01	-0,15
HDL3	0,03	0,04	-0,12	0,06	0,00	-0,06	-0,10	0,10	0,01	-0,16	-0,10	0,17
LDL	0,23	0,31	-0,01	0,03	0,05	0,07	-0,05	0,04	0,12	0,10	-0,01	0,10
VLDL	0,17	0,18	0,22	0,02	0,25	0,23	0,24	0,13	0,30	0,19	0,34	0,28
TRIG	0,27	0,15	0,30	0,20	0,26	0,24	0,22	0,14	0,35	0,31	0,37	0,25
APOA1	0,17	0,12	0,13	0,18	0,06	-0,02	0,00	0,14	-0,07	-0,11	0,00	0,01
APOB	0,28	0,36	0,05	0,06	0,08	0,13	-0,03	0,03	0,16	0,14	0,04	0,12
Lp(a)	-0,14	-0,14	-0,13	-0,06	-0,12	-0,13	-0,12	-0,03	-0,14	-0,04	-0,10	-0,16

Velike korelacije nije bilo ni u jednom parametru kod muških bolesnika starijih od 50 godina, no ipak o tendenciji korelacije masnog tkiva u struku možemo govoriti samo kod triglicerida u svim kontrolama i kod kolesterola i apo A1 u prvom pregledu (Tablica 3.5)

Tablica 3.6. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za ženske ispitanike <50 godina starosti s NIDDM (N=17)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	-0,18	-0,21	-0,40	-0,05	0,02	0,17	0,20	-0,01	-0,01	-0,07	-0,37	0,09
HDL	-0,35	-0,31	-0,33	-0,21	-0,28	-0,12	-0,24	-0,36	-0,23	-0,28	-0,39	-0,05
HDL2	-0,26	-0,38	-0,29	-0,05	0,15	-0,08	-0,02	0,48	-0,08	-0,30	-0,25	0,19
HDL3	-0,31	-0,22	-0,28	-0,24	-0,37	-0,06	-0,22	-0,66	-0,21	-0,06	-0,24	-0,24
LDL	-0,13	-0,13	-0,31	-0,04	-0,01	0,19	0,20	-0,07	-0,11	-0,05	-0,39	-0,06
VLDL	0,26	0,04	0,14	0,28	0,24	0,11	0,20	0,31	0,37	0,12	0,31	0,40
TRIG	0,02	-0,12	-0,05	0,10	0,24	0,11	0,20	0,31	0,18	-0,05	0,10	0,28
APOA1	-0,55	-0,61	-0,52	-0,25	-0,18	0,02	-0,07	-0,39	-0,21	-0,14	-0,10	-0,18
APOB	0,07	-0,05	-0,08	0,13	0,11	0,54	0,40	-0,21	0,06	-0,08	-0,25	0,19
Lp(a)	0,57	0,48	0,48	0,34	0,45	0,35	0,33	0,32	0,45	0,42	0,57	0,20

Kod bolesnica fertilne dobi negativna korelacija se pokazala u apo A s obujmom struka (r=-0,55) i bokova (r=-0,61) te pozitivna Lp(a) s obujmom struka (r=0,57) prije regulacije dijabetesa te pozitivna u prvoj kontroli nakon regulacije apo B s obujmom bokova (r=0,54) dok se drugdje nije pokazala značajna korelacija (Tablica 3.6.)

Tablica 3.7. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u svim pregledima za ženske ispitanike >50 godina starosti s NIDDM (N=35)

	Prvi pregled				Prvi kontrolni pregled				Drugi kontrolni pregled			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	0,14	0,04	0,01	0,19	0,14	-0,04	0,15	0,25	0,13	-0,04	0,11	0,24
HDL	-0,31	-0,14	-0,16	-0,28	-0,49	-0,28	-0,18	-0,35	-0,26	-0,18	-0,18	-0,14
HDL2	-0,11	-0,18	-0,19	0,06	-0,22	-0,25	-0,13	0,07	-0,03	0,01	0,09	0,00
HDL3	-0,28	-0,07	-0,09	-0,32	-0,44	-0,17	-0,14	-0,44	-0,32	-0,29	-0,25	-0,13
LDL	0,12	-0,01	-0,05	0,22	0,13	-0,07	0,15	0,28	0,16	-0,05	0,10	0,29
VLDL	0,19	0,02	0,14	0,22	0,40	0,28	0,14	0,20	0,19	0,15	0,23	0,10
TRIG	0,47	0,23	0,32	0,33	0,48	0,28	0,28	0,35	0,44	0,40	0,35	0,09
APOA1	-0,45	-0,06	-0,18	-0,53	-0,34	-0,14	-0,06	-0,29	-0,07	0,07	-0,07	-0,18
APOB	0,11	0,06	0,01	0,15	0,19	-0,03	0,19	0,33	0,24	0,07	0,14	0,31
Lp(a)	-0,02	-0,07	0,18	0,05	-0,20	-0,12	-0,16	-0,32	-0,11	-0,02	0,02	-0,21

Kod bolesnica u menopauzi jedina korelacija se pokazala u trigliceridima s obujmom struka u svim kontrolama, apo A s obujmom struka prije regulacije dijabetesa te HDL i HDL3 u prvoj kontroli nakon regulacije dijabetesa s obujmom struka, dok se drugdje nije pokazala značajna korelacija (Tablica 3.7.)

Kontrolna skupina ispitanika

Deskriptivna statistika

Tablica 4.1. Prosječna starost ispitanika je bila 56,4±11,44 godine, u muških 52,33±12,03 i 58,68±10,50 u ženskih ispitanika koje su statistički značajno starije ($t=2,8$; $p<0,05$).

	N	$\overline{X}$	M	Min	Max	SD
Lipidogram						
Kolesterol (mmol/L)	200	6,78	6,7	3,74	15,59	1,67
HDL (mmol/L)	200	2,28	1,29	0,63	100	9,73
HDL2 (mmol/L)	200	0,36	0,37	0,13	0,74	0,12
HDL3 (mmol/L)	200	0,97	0,94	0,41	2,27	0,32
LDL (mmol/L)	200	4,43	4,4	2,11	9,74	1,42
VLDL (mmol/L)	200	1,05	0,99	0,25	5,94	0,64
Trigliceridi (mmol/L)	200	2,98	2,37	0,57	35	3,50
Lp(a) (mg/dl)	200	34,79	25	1,01	279	36,14
Apolipoproteini						
Apo A (g/L)	200	1,43	1,4	0,98	2,25	0,25
Apo B (g/L)	200	1,28	1,26	0,44	2,49	0,34
Hormoni						
Inzulin1 (mU/L)	200	13,64	9,8	5	69,3	9,80
Inzulin2 (mU/L)	200	49,84	30,6	5,6	256,3	43,48
C-peptid1 (mmol/L)	200	0,80	0,76	0,23	1,9	0,33
C-peptid2 (mmol/L)	200	1,92	1,8	0,27	3,6	0,78
Leptin1 (ng/ml)	200	17,81	13,7	0,9	53,2	13,85
Leptin2 (ng/ml)	200	16,78	12,5	0,7	51,7	13,69
Antropometrijske mjere						
opseg struka (cm)	200	93,67	95,5	58,5	114	10,85
Opseg bokova (cm)	200	106,75	106	85,5	133	8,66
Visina (cm)	200	164,76	164	143	184	9,40
Težina (kg)	200	75,26	75	53	108	11,27
BMI	200	27,73	28	22	46	3,06
WHR	200	0,88	0,87	0,67	1,15	0,09

Tablica 4.2. Testiranje svih parametara po spolu za kontrolnu skupinu ispitanika (N=200)

	muški	ženski	t	p	N-m	N-ž	SD-m	SD-ž
Lipodogram								
Kolesterol (mmol/L)	6,98	6,67	0,92	0,359	100	100	1,62	1,70
HDL (mmol/L)	1,14	1,44	**-4,12**	**0,000**	100	100	0,31	0,38
HDL2 (mmol/L)	0,33	0,38	-1,80	0,075	100	100	0,13	0,11
HDL3 (mmol/L)	0,80	1,06	**-4,30**	**0,000**	100	100	0,25	0,32
LDL (mmol/L)	4,66	4,30	1,24	0,216	100	100	1,54	1,33
VLDL (mmol/L)	1,19	0,98	1,56	0,122	100	100	0,50	0,70
Trigliceridi (mmol/L)	3,35	2,77	0,80	0,423	100	100	2,01	4,10
Lp(a) (mg/dl)	35,22	34,35	0,11	0,909	100	100	36,57	36,42
Apolipoproteini								
Apo A (g/L)	1,35	1,47	**-2,45**	**0,016**	100	100	0,23	0,26
Apo B (g/L)	1,34	1,25	1,21	0,229	100	100	0,40	0,29
Hormoni								
Inzulin1 (mJ/L)	13,06	13,96	-0,45	0,657	100	100	7,57	10,90
Inzulin2 (mJ/L)	45,20	52,45	-0,81	0,420	100	100	35,46	47,45
C-peptid1 (mmol/L)	0,83	0,78	0,75	0,458	100	100	0,34	0,33
C-peptid2 (mmol/L)	1,98	1,88	0,62	0,537	100	100	0,74	0,81
Leptin1 (ng/ml)	9,07	22,70	**-5,42**	**0,000**	100	100	9,86	13,40
Leptin2 (ng/ml)	8,41	21,48	**-5,21**	**0,000**	100	100	8,68	13,78
Antropometrijske mjere								
opseg struka (cm)	99,78	90,24	**4,70**	**0,000**	100	100	8,20	10,69
Opseg bokova (cm)	106,19	107,07	-0,49	0,624	100	100	9,89	7,95
Visina (cm)	173,57	159,82	**9,99**	**0,000**	100	100	6,18	6,98
Težina (kg)	83,74	70,51	**6,90**	**0,000**	100	100	9,73	9,12
BMI	27,68	27,77	-0,14	0,888	100	100	2,28	3,44
WHR	0,94	0,84	**6,45**	**0,000**	100	100	0,08	0,07

Testiranje je pokazalo da su žene statistički značajno starije od muškaraca u ispitivanoj skupini bolesnika (t=2,8; p=0,006), da je HDL2 statistički značajno viši u žena (t=4,3; p<0,001), kao i apo A (t=2,5; p<0,01), leptin (natašte t=5,4 i poslije jela t=5,2; p<0,001) (Tablica 4.2).

Tablica 4.3. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u prvom pregledu za sve ispitanike kontrolne skupine (N=200)

	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	-0,26	-0,12	0,07	-0,03
HDL	-0,38	-0,35	0,07	0,07
HDL2	0,02	0,21	-0,05	0,06
HDL3	0,31	0,19	0,02	0,03
LDL	0,22	0,19	0,02	0,00
VLDL	0,00	0,18	-0,11	0,05
TRIG	-0,21	-0,22	-0,06	-0,11
APOA1	0,02	-0,04	-0,09	0,04
APOB	0,08	-0,17	0,02	0,03
Lp(a)	0,11	-0,20	-0,05	-0,06

Značajnu i negativnu korelaciju imaju obujam i struka i bokova sa HDL-om (struk r=-0,38, bokovi r=-0,36) i trigliceridima (struk r=-0,21, bokova r=-0,22), sa obujmom struka su kolesterol (r=-0,26) , pozitivnu HDL3 (r=0,31) i LDL (r=0,22) , a HDL2 pozitivan s obujmom bokova (r=0,21) (Tablica 4.3.).

Tablica 4.4. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u prvom kontrolnom pregledu za muške i ženske ispitanike kontrolne skupine (N-m=100, N-ž=100)

	muški				ženski			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	-0,22	0,03	0,21	0,05	-0,18	0,03	-0,03	-0,06
HDL	-0,10	0,03	0,15	0,16	-0,29	-0,12	0,04	0,08
HDL2	-0,17	0,04	0,01	-0,02	0,04	0,28	-0,09	0,09
HDL3	0,33	-0,29	0,35	0,03	0,26	0,30	-0,11	0,02
LDL	0,31	-0,21	0,45	-0,09	0,21	0,34	-0,10	0,02
VLDL	-0,13	0,22	-0,18	0,09	0,10	-0,07	0,02	-0,10
TRIG	-0,03	0,07	0,19	-0,19	-0,14	-0,13	-0,19	-0,05
APOA1	0,02	-0,12	-0,15	0,22	0,01	-0,06	-0,04	-0,07
APOB	0,19	-0,34	0,10	0,21	0,10	-0,18	-0,01	-0,03
Lp(a)	0,06	-0,43	0,25	0,27	0,26	-0,13	-0,18	-0,19

Kod muških ispitanika kontrolne skupine HDL3 ima pozitivnu korelaciju s obujmom struka (r=0,33) i negativnu s obujmom bokova (r=-0,29) dok je kod žena pozitivna s oba obujma. (struk r=0,26, bokova r=0,30). Kod muških ispitanika je LDL u pozitivnoj korelaciji s obujmom struka (r=0,31), a kod žena s obujmom bokova (r=0,34). Negativna korelacija u muškaraca je kod apo B (r=-0,34) i A1 s obujmom bokova (r=0,043), dok je kod žena apo A1 pozitivna s obujmom struka (r=0,26). Kod žena je HDLl u negativnoj korelaciji s obujmom struka (r=-0,29), a HDL2 u pozitivnoj s obujmom bokova (r=0,28) (Tablica 4.4).

Tablica 4.5. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u prvom kontrolnom pregledu za muške ispitanike <50 i >50 godina kontrolne skupine (>50–N=50, <50-N=50)

	<50 g				>50 g			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BMI	WHR
KOLES	-0,22	0,18	0,17	-0,08	-0,20	-0,22	0,24	0,25
HDL	-0,20	0,02	0,14	0,29	0,07	0,10	0,23	-0,08
HDL2	0,07	0,05	-0,26	0,07	-0,46	-0,08	0,25	-0,08
HDL3	0,37	-0,50	0,40	-0,04	0,37	-0,19	0,25	0,22
LDL	0,38	-0,44	0,44	-0,12	0,47	-0,13	0,51	0,15
VLDL	0,58	-0,02	0,00	0,04	-0,28	0,38	-0,20	0,09
TRIG	-0,13	0,10	0,18	-0,30	0,07	0,06	0,21	-0,09
APOA1	-0,23	0,18	-0,21	0,02	0,15	-0,25	-0,14	0,33
APOB	0,19	-0,28	-0,14	0,35	0,20	-0,40	0,23	0,16
Lp(a)	0,09	-0,51	0,52	0,35	0,03	-0,43	-0,08	0,20

Kod muških ispitanika mlađih od 50 godina pozitivna korelacija se pokazala kod VLDL-a s obujmom struka te apo A1 s BMI, i negativna s obujmom bokova; kod ženskih ispitanika LDL je u pozitivnoj korelaciji a obujmom struka i BMI a HDL2 u negativnoj s obujmom struka (Tablica 4.5).

Tablica 4.6. Korelacija antropometrijskih pokazatelja sa frakcijama lipo i apo proteina u prvom kontrolnom pregledu za ženske ispitanike <50 i >50 godina kontrolne skupine (>50–N=50, <50-N=50)

	<50 g				>50 g			
	OS	OB	BMI	WHR	OS	OB	BM	WHR
KOLES	-0,16	0,23	0,11	0,12	-0,24	-0,01	-0,07	-0,11
HDL	-0,59	0,05	0,15	0,45	-0,18	-0,18	0,02	-0,02
HDL2	0,00	0,22	-0,03	0,00	0,09	0,29	-0,10	0,11
HDL3	0,03	-0,19	0,17	0,01	0,30	0,42	-0,15	0,05
LDL	0,00	-0,43	0,30	0,15	0,24	0,45	-0,13	0,04
VLDL	-0,20	0,02	-0,20	-0,20	0,17	-0,03	0,07	-0,04
TRIG	-0,47	-0,13	-0,19	0,13	0,04	-0,16	-0,19	-0,12
APOA1	-0,25	-0,01	-0,03	0,06	0,03	-0,06	-0,05	-0,07
APOB	0,62	-0,13	0,24	0,08	-0,09	-0,12	-0,05	0,00
Lp(a)	0,11	-0,32	-0,24	0,09	0,25	-0,04	-0,20	-0,20

U skupini žena u menopauzi nije bilo nigdje značajne korelacije a u mlađoj skupini pozitivna korelacija se pokazala u obujmu struka s apo B s (r=0,62), negativna u HDL-u (r=-0,59) i trigliceridima (r=-0,47) (Tablica 4.6).

Kratice

$\chi 2$= Hi-kvadrat test
p< razina vjerojatnosti u zaključivanju
t = Studentov t-test
$\overline{X}$ = aritmetička sredina
SD = standardna devijacija
df = broj stupnjeva slobode

5. RASPRAVA

Bolesnici s inzulin neovisnom šećernom bolešću (NIDDM) u velikom postotku imaju izraženu dislipidemiju koja ubrzava nastanak kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, a što može biti uzrok smrti tih bolesnika (123).

Lipoproteinske nenormalnosti u bolesnika s NIDDM mogu uključivati sve frakcije lipoproteina, te može postojati hilomikronemija, povećanje lipoproteina vrlo male gustoće, lipoproteina male gustoće, te smanjena razina lipoproteina visoke gustoće (124).

U bolesnika s NIDDM, hiperlipidemija se javlja kao sekundarno oštećenje u intermedijarnim produktima metabolizma, što može biti uzrokovano nedostatkom inzulina ili inzulinskom rezistencijom ili oboje. U tih bolesnika će se poboljšanjem regulacije hiperglikemije poboljšati i dislipidemija. Nažalost, potpuna normalizacija metabolizma glukoze i masti je rijetko moguća u tih bolesnika. Posljedica toga je da dislipidemija u određenom stupnju obično perzistira ovisno o postignutoj kontroli glikemije (124).

Povišena razina triglicerida, kolesterola ili obaju parametara, je nalaz koji gotovo svakodnevno možemo naći u rutinskoj dijabetološkoj praksi. Dok su ukupni trigliceridi plazme, kao i VLDL-trigliceridi, izrazito povišeni u šećernoj bolesti neovisnoj o inzulinu (NIDDM), ukupni kolesterol je rijeđe. No, zapaženo je nešto drugo: premda razina kolesterola ne mora biti povišena, postoji značajni pomak u raspodjeli kolesterola između pojedinih lipoproteina. Povišen je sadržaj LDL-kolesterola, a smanjen je kolesterol u HDL-u. Pomak u raspodjeli LDL i HDL kolesterola, kao i povišena razina VLDL-triglicerida, su odraz promjena u sintezi i/ili poremećaj klirensa ovih lipoproteina. Također je poremećena razina ApoB, C-III i E.

Ponovno naglašavamo da prisutno oštećenje metabolizma masti u NIDDM bolesnika perzistira unatoč intenzivne terapije šećerne bolesti, iako se u pojedinim slučajevima može poboljšati (125).

Visoke hiperglikemije koje se javljaju u NIDDM vrlo često uzrokuju dislipidemiju. Po nekim istraživačima dislipidemija se javlja u oko 50% bolesnika s NIDDM (125).

Proteini koji se povećano luče urinom utječu na pojavu dislipidemije, što poglavito utječe na povećanje razine LDL, VLDL, IDL i HDL-triglicerida (126).

Kod bolesnika s NIDDM abnormalnosti lipida i lipoproteina u serumu su mnogo češće nego u bolesnika s inzulin ovisnom šećernom bolešću (IDDM).

Hiperglikemija i inzulinska rezistencija su glavni čimbenici u patofiziologiji dislipidemija u NIDDM. Kvantitativne abnormalnosti lipida (hipertrigliceridemija i niska razina HDL-kolesterola) i kvalitativne abnormalnosti lipida (javljaju se u svim frakcijama lipoproteina) u NIDDM uzrokuju pojavu ateroskleroze.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju povišene vrijednosti ukupnog kolesterola u trenutku otkrivanja šećerne bolesti u svih bolesnika. Optimalnom regulacijom glikemije razina kolesterola se značajno snizila ($F=21,0$, $p< 0,001$), uz naputak da ipak nije postignuta optimalna razina ukupnog kolesterola u serumu (127). Nije postojala statistički značajno razlika po spolu i dobi razine ukupnog kolesterola, u trenutku optimalne reguliranosti glikemije novootkrivenih dijabetičkih bolesnika. Uspoređujući ukupni kolesterol u bolesnika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika uočava se statistički značajna razlika u korist kontrolne skupine ($F=12,0$, $p<0,001$). Rezultati pokazuju više vrijednosti ukupnog kolesterola u žena kontrolne skupine prema ženama s NIDDM, a također se uočavaju statistički značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola u muškaraca kontrole skupine u odnosu na muškarce s NIDDM ($F= 3,8$, $p<0,053$). Nije postojala statistički značajna razlika razine ukupnog kolesterola bolesnika s NIIDDM i kontrolne skupine ispitanika u odnosu na godine starosti (do 50, 50 i više godina starosti).

U trenutku optimalne reguliranosti glikemije uspoređivane su vrijednosti ukupnog kolesterola s obzirom na oblik terapije šećerne bolesti (dijeta ili oralni antidijabetici). Nije nađena statistički značajna razlika razine ukupnog kolesterola s obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti tipa 2.

Rezultat istraživanja je gotovo identični s rezultatima istraživanja u svijetu a koje nalazimo u literaturi (128-133).

U trenutku otkrivanja NIDDM, u našem istraživanju razina, HDL kolesterola je izrazito niska u odnosu na poželjnu vrijednost razine HDL-a (127).

Postizanjem optimalne regulacije glikemije razina HDL kolesterola je porasla ali razlika nije bila statistički značajna. Također nije uočena statistički značajna razlika razine HDL kolesterola s obzirom na spol i dob. Uspoređujući novootkrivene bolesnike s NIDDM i kontrolnu skupinu ispitanika uočava se: da je razina HDL kolesterola značajno viša u kontrolne skupine ispitanika u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F= 22,1$, $p<0,001$), da žene kontrole skupine ispitanika imaju više

vrijednosti HDL kolesterola u odnosu na žene u NIDDM, a također da muškarci kontrole skupine imaju više vrijednosti HDL-a nego muškarci s NIDDM ($F=18,4$, $p<0,001$).

Rezultati istraživanja su također pokazali višu razinu HDL kolesterola u žena kontrolne skupine u dobi iznad 50 godina u odnosu na istu grupu žena s NIDDM. Također statistički značajna razlika je nađena u žena kontrolne skupine i žena s NIDDM ispod 50 godina života.

Identični rezultati su nađeni u muškaraca kontrole skupine ispitanika i muškaraca s NIDDM u odnosu na dob ($F=5,86$, $p<0,006$).

U trenutku optimalne reguliranosti glikemije uspoređivali smo vrijednosti razine HDL kolesterola s obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti (dijeta ili tablete). Nije nađena statistički značajna razlika razine HDL kolesterola s obzirom na vrstu terapije tipa 2 šećerne bolesti.

Razina HDL_2 kolesterola, u našem radu, u trenutku otkrivanja NIDDM je statistički značajno niže od razine HDL_2 koju smo izmjerili u trenutku optimalne reguliranosti glikemije ($F= 25,6$, $p<0,001$).

Nije uočena značajna razlika razine HDL_2 kolesterola obzirom na spol i dob u bolesnika s NIDDM u trenutku reguliranosti šećerne bolesti tipa 2.

Uspoređujući razinu HDL_2 kolesterola u plazmi novootkrivenih bolesnika s NIDDM s kontrolnom skupinom ispitanika uočena je značajno viša razina HDL_2 kolesterola u kontrolnih ispitanika u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F=26,9$, $p<0,001$). Iz nalaza se razabire da ne postoji statistički značajna razlika u spolu i dobi kontrolne skupine ispitanika i bolesnika s NIDDM s obzirom na razinu HDL_2 kolesterola u plazmi.

U trenutku otkrivanja NIDDM razine HDL_3 kolesterola je statistički značajno viša u odnosu na razinu HDL_3 kolesterola mjerenu u trenutku optimalne reguliranosti glikemije.

Razina HDL_3 kolesterola u plazmi poglavito je niža u drugoj kontroli u odnosu na razinu HDL_3 kolesterola u momentu otkrivanja NIDDM ($F=11,6$, $p<0,001$).

Ne nalazimo statističke značajnosti razlike u vrijednostima HDL_3 kolesterola bolesnika s NIDDM u trenutku optimalne reguliranosti glikemije s obzirom na spol i dob.

Kontrolna skupina ispitanika imala je statistički značajnije više vrijednosti HDL_3 kolesterola u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F= 11,6$, $p<0,001$).

Ženski ispitanici kontrolne skupine imali su statistički značajno višu vrijednost kolesterola u odnosu na žene s NIDDM, dok su muški bolesnici s NIDDM imali statistički značajno višu vrijednost razine HDL_3 kolesterola u odnosu na kontrolnu skupinu (F= 20,2, p<0,001).

Muškarci s NIDDM i muškarci kontrolne skupine imaju znatno višu razinu HDL_3 kolesterola u dobi iznad 50 godina života u odnosu na mušku populaciju kako u bolesnika s NIDDM tako u kontrolnoj skupini ispitanika. Žene s NIDDM imaju niže vrijednosti HDL_3 iznad 50 godina životne starosti u odnosu na ispitanice s NIDDM čija je životna dob ispod 50 godina. U kontrolnoj skupini žene iznad 50 godina života imaju više vrijednosti HDL_3 kolesterola u odnosu na one mlađe. Muškarci stariji od 50 godina života i oni s NIDDM i kontrolna skupina imaju više vrijednosti iznad 50 godina života u odnosu na muškarce s manje godina životne starosti (F= 5,7, p<0,018).

Jedna od značajki šećerne bolesti je hipertrigliceridemija. Razina HDL kolesterola je smanjena u bolesnika s visokom razinom triglicerida, a veličina smanjenja HDL-kolesterola je u uskoj vezi s razinom trigliceridemije. HDL kolesterol u NIDDM i trigliceridemiji je strukturalno različit od HDL kolesterola bez hipertrigliceridemije (134) i to poglavito u gustoći HDL_3. HDL_3 čestice u NIDDM, bogatije su trigliceridima i veće gustoće od normalnih HDL_3 čestica imaju smanjenu količinu kolesterol estera i slobodnog kolesterola. Uzrok kvalitativnoj promjeni HDL-a u NIDDM je produljeno vrijeme boravka velike količine triglicerida u cirkulaciji te povećani prijenos triglicerida u HDL, uzrokovanog povećanom aktivnošću CETP-a u bolesnika s NIDDM. Aktivnost CETP-a izravno korelira s regulacijom glikemije (135,136,137). Takvo stanje može se vratiti u normalu ako se smanji razina triglicerida što je vidljivo pri regulaciji glikemije i redukciji trigliceridemije. HDL_2 kolesterol je izrazito nizak u hipertrigliceridemiji, a katkada može potpuno nedostajati, poglavito ako je razina HDL kolesterola između 1,04-1,30 mmol/l, (138). Napomenimo da ukoliko je HDL kolesterol izrazito visok 2,07-2,33 mmol/l HDL_2 kolesterol postaje veći dio HDL čestica.

Muškarci imaju niži HDL-kolesterol u plazmi nego žene. U muškaraca katkada HDL_3 kolesterol može činiti sav HDL-kolesterol u plazmi, dok je HDL_2 kolesterol u žena redovito prisutan. Razlika u spolovima koncentracije HDL kolesterola uzrokovana je spolnim hormonima i njihovim utjecajem na hepatičku lipazu. Androgeni povećavaju aktivnost hepatičke lipaze dok je estrogeni snizuju.

Nasuprot tome, pojačana aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL) podiže HDL kolesterola u muškaraca a isto tako u žena. Aktivnost hepatičke lipaze je povećana u NIDDM, što uvjetuje hidrolizu jezgrenih triglicerida HDL kolesterola tvoreći male guste HDL čestice koje imaju visoku katabolič ku stopu. Kao posljedica je smanjena količina cirkulirajućeg HDL kolesterola (139,140).

Omjer aktivnosti LDL i hepatičke lipaze čini se da služi kao odličan predskazatelj razine HDL kolesterola u zdravih ljudi. HDL kolesterol je obrnuto proporcionalan razini triglicerida u serumu kako zdravih osoba tako i osoba s hipertrigliceridemijom.

Abnormalnosti metabolizma HDL kolesterola su kvantitativne i kvalitativne u NIDDM. Smanjenje razine HDL kolesterola u plazmi bolesnika s NIDDM ne može biti samo utjecaj debljine, budući da mnogi bolesnici s NIDDM imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Utjecaj NIDDM na HDL javlja se učestalije u žena nego muškaraca (141).

Mnogi do sada objavljeni radovi pokazali su da je razina HDL kolesterola poboljšana u NIDDM bolesnika liječenih inzulinom (142,143). Odavno je poznato da također i oralni antidijabetici imaju putem regulacije glikemije sposobnosti povećanja razine HDL kolesterola u plazmi bolesnika s NIDDM (144).

Redukcija tjelesne težine također podiže razinu HDL kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM (145).

Lasko i sr (146) su tijekom sedmogodišnjeg praćenja 313 bolesnika s NIDDM u Finskoj uočili su da je niska razina HDL kolesterola bila najvažniji čimbenik koronarnih zbivanja, premda je bila prisutna povećana razina triglicerida, kao predvodni čimbenik kod kojih je razina HDL kolesterola bila ispod medijana. Taj rad je ukazao na neželjene učinke dvaju abnormalnosti lipida.

Naši rezultati pokazali su da u trenutku otkrivanja šećerne bolesti razina LDL kolesterola je bila statistički značajno viša u odnosu na razinu LDL kolesterola u vrijeme optimalne reguliranosti glikemije ($F=21,8$, $p<0,001$). Ta razlika je značajno veća u drugoj kontroli. Nije bilo statistički značajne razlike u razini LDL kolesterola u plazmi bolesnika s NIDDM s obzirom na spol i dob, uspoređujući razinu LDL u trenutku otkrivanja NIDDM s razinom LDL-a u trenutku reguliranosti glikemije.

Razina LDL kolesterola je statistički značajno viša u kontrolnoj skupini ispitanika u odnosu na bolesnike s NIDDM, pokazao je ovaj rad. Muški ispitanici kontrolne skupine i muškarci s NIDDM imaju značajno više vrijednosti LDL

kolesterola u odnosu na ženske ispitanike kontrolne skupine i žena s NIDDM ($F=5,6$, $p<0,018$). Obzirom na dob nema razlike u razini HDL kolesterola žena i muškaraca s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika.

U trenutku optimalne regulacije glikemije rezultati našeg istraživanja ne pokazuju statistički značajne razlike u razini LDL kolesterola s obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti (dijeta ili tablete).

Poznato je da bolesnici s neliječenim NIDDM imaju povišenu razinu LDL kolesterola što je uobičajena posljedica loše kontrole glikemije. Međutim bolesnici koji imaju genetsko oštećenje metabolizma lipida (npr. familijarna hiperkolesterolemija) imati će stalno povišenu razinu LDL kolesterola unatoč dobroj regulaciji glikemije.

Premda je razina LDL kolesterola u plazmi normalna ili nešto povišena (128,147,148), podaci *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) izvještavaju da se razina LDL kolesterola oko 4,14 mmol/l, javlja se češće među osobama s NIDDM nego među nedijabetičkim ispitanicima (149).

Prije daljnjeg razmatranja koncentracije LDL kolesterola u NIDDM s obzirom na reguliranost glikemije potrebno je reći o ulozi VLDL-a na veličinu LDL-kolesterola.

Učinak VLDL na sastav LDL kolesterola u zdravih i dijabetičkih bolesnika je intenzivno praćena. Atraktivna je teorija bazirana na modelu odjeljaka (*compartment*-a) koja kaže da postoje dvije grupe (*pool*) VLDL-a: veliki $VLDL_1$ i mali $VLDL_2$. Predmijeva se da se nešto $VLDL_1$ reciklira kroz jetru i da je u slučaju hipertrigliceridemije prekursor malog gustog LDL-a. Postoji korelacija $VLDL_1$ i malog gustog LDL-a (LDL_3) (150). $VLDL_2$ je manja čestica koja je delipidirana lipoproteinskom lipazom (LPL) da bi se stvorio IDL i LDL. Najšire upotrebljavana metoda za mjerenje obrtaja temelji se na davanju radioaktivnog markera, a kinetika VLDL-a se računa modeliranjem ili jednim ili višestrukim odjeljivanjem (151). Nedavno je opisana metoda mjerenja kinetike VLDL triglicerida pomoću stabilnog (2H5) glicerola kroz 12 sati (152). $VLDL_2$ se brzo lipolizira i stvara se IDL i HDL. U 20 muškaraca različitih razina kolesterola i triglicerida u plazmi analizirana je kinetika $VLDL_1$, $VLDL_2$, IDL i LDL-a upotrebljavajući slobodni triduterat leucin na multivarijantnom modelu.

Dokazano je da polovica apo B nastaje direktno katabolizmom IDL + LDL. Također je utvrđeno da osobe s malim gustim LDL-om imaju manji apo B, VLDL 1, i

$VLDL_2$ stopu razgradnje. LDL apo B kolerira se stvaranjem $VLDL_2$ apo B ali ne i sa produkcijom apo B iz $VLDL_1$, IDL i LDL-a.

Duvillard i sr. (153) našli su u NIDDM da je više nego trostruko povećanje koncentracije VLDL i IDL apo B. Stvaranje VLDL apo B je bilo povećano za 41%, a stopa razgradnje prema IDL-u i LDL-u je bila smanjena 61%. U većine bolesnika koncentracija LDL apo B su bile usporedive s kontrolama ali je metabolizam LDL apo B bio oštećen u dijabetičkih bolesnika sa smanjenim katabolizmom LDL-a i trendom ka smanjenoj sintezi.

Većina studija ne razlikuje trigliceridima bogate čestice koje dolaze iz jetre od onih koje dolaze iz probavnog sustava, tj. crijeva.

Ispitivan je utjecaj statina u NIDDM i uočene bitne promjene u česticama koje imaju Apo-B 100 i velikim i malim. Nađeno je da u VLDL frakciji nema utjecaja na smanjenje kolesterola i Apo-B100, što nam govori da jetrena sekrecija Apo-B100 nije ovisna o trigliceridima. Značajno je smanjen Apo-B48 i Apo-B kao u hilomikronskim frakcijama, s odgovarajućim smanjenjem kolesterola, triglicerida i fosfolipida (154).

Jedan zaista neobičan pristup ispitivanju koronarne ateroskleroze i čestica kolesterola učinjen je u Japanu. Uspoređivan je odnos čestica kolesterola i koronarne ateroskleroze *post mortem*. Nađeno je da su ostaci malih čestica kolesterola bogatih trigliceridima u boljoj korelaciji s indeksom težine ateroskleroze nego LDL kolesterol (155).

Najvažniji lipoprotein u krvi uz kolesterol je LDL i mnoge studije su pokazale neovisan odnos prema aterosklerozi u dijabetesu i nedijabetičkih ispitanika. Aterogenost LDL kolesterola ne ovisi samo o kvantitetu već i o sastavu LDL kolesterola.

I dalje postoji hipoteza da modificirani LDL može ući u plak nekontrolirano zaobilazeći Goldstein i Brown-ov LDL receptor. Oksidacija LDL kolesterola je glavna modifikacija koja promovira stvaranje plaka (156).

Polunezasićene masne kiseline se lako oksidiraju zbog multiplih dvostrukih veza. Više radova je pokazalo da NIDDM povećanu količinu linoleičke kiseline (157, 158), najvjerojatnije kao preporuka o uzimanju dijete s nezasićenim masnim kiselinama i značajem inzulina na desaturirajuće enzime koji metaboliziraju linoleičnu kiselinu. U NIDDM nađeno je povećanje ukupnih masnih kiselina u LDL-u što može objasniti povećanu oksidabilnost LDL-a u dijabetesu (159). Druga važna modifikacija LDL-a je glukozilacija (160). Hiperglikemija se povezuje sa stvaranjem

slobodnih radikala koji, misli se, povećavaju oksidabilnost LDL-a (161). Sijalinska kiselina je na terminalnim krajevima brojnih ugljikohidratnih lanaca, glukolipida i glukoproteina, te na apolipoproteinu B.

Desijalizacija LDL-a povećava njegove proteoglikane i ulazak LDL-a u stanicu. Nađena je negativna korelacija sadržaja sijalinske koseline u LDL-u i količine kolesterol estera akumiliranog intracelularno. Pokazano je da nizak omjer LDL/sijalinske kiseline je povezan s koronarnom arterijskom bolešću (162).

Modificirani LDL uzrokuje stvaranje antitijela (163), što se povezuje sa inflamatornim odgovorom u plaku (164).

U infarktu srca nađena su antitijela na modificaranom LDL-u, a najviša razina antitijela javila se unutar 24 sata od nastajanja infarkta srca (165).

Najviše vrijednosti LDL antitijela nađene su u ispitanika s koronarnom bolešću nedijabetičkih osoba i osoba sa šećernom bolešću. Međutim, u dijabetičkih bolesnika bez korornarne bolesti viša je razina LDL antitijela nego nedijabetičkih ispitanika.

Fizikalna svojstva LDL-a mogu biti povezane s anterogenošću, što je zapazio Austin i sr. u svom radu (166). Pokazao je povezanost malih gustih LDL čestica i koronarne bolesti arterija pomoću gel elektroforeze lipoproteina. Jedan od razloga zašto su male guste LDL čestice anterogene je sklonost oksidaciji koja je vjerojatno povezana s njihovim fizičkim osobinama. U šećernoj bolesti postoji kontroverza odnosa malih gustih LDL čestica i koronarne bolesti. Moguće da je razlog tomu povećanje masnih kiselina u LDL česticama dijabetičkih bolesnika bez obzira je li taj broj u LDL mali ili ne. Teško je razlikovati utjecaj veličine od sastava.

U šećernoj bolesti vjerojatno glukozilacija oštećuje mehanizme metabolizma LDL-a budući da glukozilirani LDL ne prepoznaje svoj receptor. Dokazano je da postoji obrnuta proporcija zadržavanja LDL u cirkulaciji prema razini glukoze natašte i HbA1c (167). Vrijeme zadržavanja LDL u cirkulaciji u negativnoj je korelaciji s omjerom esterificiranog prema slobodnom kolesterolu u serumu.

Liječenje statinima povećava se afinitet LDL receptora, a time i smanjenje zadržavanja LDL u cirkulaciji te njegova glukozilacija, neovisno o regulaciji glukoze u krvi. Ovo može biti objašnjenje zašto efekt statima u sekundarnoj prevenciji u *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (45) bio je jači u dijabetičkih bolesnika nego u nedijabetičkih ispitanika (168).

Da bi ponovo pokazali koliko je značajna kvalitativna promjena glukoviliranog apo B u metabolizmu LDL-a. Steinbrecher i sr. (169) su pokazali da glukozilacija 2 – 5% apo B smanjuje razgradnju LDL kolesterola za 5 – 25%. Glukozilacija apo B stimulira stvaranje pjenastih stanica, kao rezultat ulaska glukoziliranog LDL-a u makrofage i povećane LDL oksidacije (170, 171). Glukozilirani LDL smanjuje fibrinolizu, povećava staničnu agregaciju i stimulira ekspresiju staničnog vezivanja za endotelne stanice (132).

Oksidacijom promijenjeni LDL jako brzo ulazi u makrofage, a samim tim povećava se stvaranje pjenastih stanica. Oksidirani LDL oštećuje endotel i glatke mišićne stanice (172) stvarajući kemotaktički efekt na monocite i povećavajući broj monocita koji se drže za endotel, te pojačavajući ekspresiju intracelularne adhezijske molekule 1 (I CAM-1).

Glukozilirani i oksidirani LDL stimulira imunološki sustav za stvaranje protutijela. To uzrokuje stvaranje imunih kompleksa koji ulaze u makrofage, dakle pojačavaju stvaranje pjenaste stanične formacije i oslobađanje citokina (TNF α, IL 1) koji također oštećuju endotel i pojačavaju proces ateroskleroze.

U našem istraživanju, vidi se, da jerazina VLDL-a kolesterola u novootrkrivenih dijabetičkih bolesnika, statistički značajno više u trenutku otkrivanja bolesti nego pri optimalno reguliranoj glikemiji ($F = 25,4$ $p<0,001$). U trenutku optimalne reguliranosti glikemije nema statistički značajnih razlika obzirom na spol, dob i razinu VLDL-a.

Bolesnici s NIDDM i kontrolna skupina ispitanika nemaju ukupno gledajući statističke različitosti. Postoji statistička razlika po spolu. Muški ispitanici kontrolne skupine imaju statistički značajno više vrijednosti VLDL kolesterola u odnosu na muškarce s NIDDM. Žene s NIDDM imaju više vrijednosti VLDL u odnosu na žene u kontrolnoj skupini ispitanika ($F = 5,5$ $p<0,020$).

Kontrolna grupa muških ispitanika i bolesnika s NIDDM ima više vrijednosti VLDL kolesterola do 50 godina starosti. Također žene s NIDDM i žene iz kontrolne skupine ispitanika imaju više vrijednosti VLDL do 50 godina životne starosti u odnosu na one s preko 50 godina životne starosti ($F = 5,9$ $p<0,016$).

U trenutku optimalne reguliranosti šećerne bolesti uspoređivali smo razinu VLDL kolesterola s obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti (dijeta, peroralni

antidijabetici). Nije nađena statistički značajna razlika između VLDL kolesterola bolesnika liječenih dijetom ili bolesnika liječenih tabletama.

Razina triglicerida u plazmi statistički je značajno viša u trenutku otkrivanja šećerne bolesti u odnosu na razinu triglicerida u plazmi u trenutku optimalne reguliranosti glikemije; pokazalo je naše istraživanje ($F = 10,1$ $p<0,001$). Kada smo postigli optimalnu regulaciju glikemije nismo našli statistički značajnih razlika s obzirom na spol i dob razine triglicerida u serumu.

Kada smo uspoređivali razinu triglicerida u bolesnika s NIDDM s kontrolnom skupinom naših ispitanika uočava se statistički značajno viša razina triglicerida kontrolne skupine u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F = 15,1$ $p<0,001$). Nismo našli statističke značajnosti u razini triglicerida kontrolne skupine ispitanika i bolesnika s NIDDM s obzirom na spol i dob.

Kada smo postigli optimalnu reguliranost glikemije u bolesnika s NIDDM željeli smo vidjeti postoji li statistička razlika u razini triglicerida u plazmi obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti (dijeta, tablete). Nije nađena statistički značajna različitost u odnos na vrstu terapije šećerne bolesti i razine triglicerida u plazmi.

U metaboličnom lancu egzogenih lipida prehrambene lipide apsorbira sluznica probavnog trakta u velikim česticama bogatim trigliceridima, a koje nazivamo hilomikroni koji imaju i apo-A 1 i apo-A IV a potiču iz limfe interstinalne stjenke. Hilomikroni u cirkulaciji dobivaju apo E i apo C drugih lipoproteina, a gube apo A 1.

Prva stepenica klirensa hilomikrona je hidroliza triglicerida koju radi LPL i time nastaju hilomikronski ostaci. Male promjene LDL-a natašte značajno produljuju klirens postprandijalnih hilomikrona. Regulacija ulaza hilomikrona u jetru može biti ovisna o sastavu slobodnih masnih kiselina (SMK). Dokazano je da dijeta s mono-nezasićenim masnim kiselinama povećava klirens hilomikrona u usporedbi s dijetom s linolenskom kiselinom u dijabetičkih bolesnika (172). Ovakvo stanje može biti barem djelomično povezano s inzulinskom osjetljivošću, jer je druga studija pokazala povećanje omjera glukoze i inzulina natašte i povećanje ulaska glukoze potaknute inzulinom u izoliranim masnim stanicama (173).

Dokazano je da poboljšanjem regulacije glikemije u NIDDM smanjuje se postprandijalni broj čestica hilomikrona (173). Nije sasvim jasan mehanizam ovog poboljšanja, ali nije vjerojatno da smanjenje glukozilacije hilomikrona koji sadrže apo-B 48 to objašnjava. Jako teško je izolirati čestice apo-B 48 u dovoljnim količinama da bi se izmjerila glukozilacija. Međutim, zbog vrlo kratkog vremena

postojanja apo-B 48 vrlo je malo vjerojatno da se kod njega javlja značajna glukozilacija.

Najvjerojatnije da ulogu u odloženom klirensu hilomikrona ima glukolizacija receptora i smanjenje receptora uz manjak inzulina. Drugi važan razlog manjka klirensa hilomikrona je smanjena aktivnost LPL-a, a koja ovisi o inzulinu (174).

Zanimljivo je da su ispitivanja na ljudima pokazala, da povećanje osjetljivosti inzulina metforminom bilo manje efikasno nego liječenje inzulinom u smanjenju sadržaja triglicerida postprandijalne hilomikronemije, uz naputak da je bio jednak stupanj regulacije šećerne bolesti.

Sastav čestice hilomikrona jako je važan u odgođenom klirensu hilomikrona. Najveća razlika hilomikrona u dijabetičkih bolesnika u odnosu na nedijabetičke ispitanike je smanjenje omjera kolesterola i tirglicerida prema apo-B, a manje prema apo-E, što upućuje na činjenicu da manja aktivnost LPL-a nije jedini razlog smanjenog klirensa hilomikrona u šećernoj bolesti.

Jedna grupa istraživača ispitivala je međuodnos: koncentraciju inzulina natašte kao indeksa inzulinske osjetljivosti na lipide natašte i poslije jela, lipoproteine i neesterificirane slobodne masne kiseline u 50-godišnjih zdravih muškaraca. Nađene su povećane kao i produžene postprandijalne lipemije s visokom koncentracijom inzulina u serumu (gornja kvartila). U frakcijama lipoproteina bogatih trigliceridima, bili su značajno povećani lipoproteini koji sadrže apo-B 48 i apo-B 100, postprandijalno u osoba koje su imale visoku razinu inzulina (gornja kvartila). Senzitivnost na inzulin nije utjecala na sastav apo-B 100 u malim lipoproteinskim frakcijama bogatim trigliceridima (SF 20-60). U njih je inzulinska senzitivnost utjecala samo na sastav apo-B 48 u drugom i šestom satu postprandijalno.

Ova ispitivanja su važna jer pokazuju da šećerna bolest može biti posebno povezana sa poremećajem lipoproteina koji dolaze iz crijeva i velikih lipoproteina bogatih trigliceridima iz jetre i da smanjeni klirens ovih čestica, zbog smanjenja delipidacije s LPL-om pomiče veličinu čestice lipida u plazmi od malih na velike.

Istraživanja na životinjama su pokazala značajno manju sintezu hilomikrona u dijabetičkog zeca (175), dok su istraživanja na ljudima pokazala da je inzulin direktno suprimirao stvaranje VLDL-a u jetri i da je ta supresija lošija u bolesnika s NIDDM (176).

Hipertrigliceridemija natašte u bolesnika s NIDDM javlja se u 50 – 100% slučajeva, ponekad s vrijednostima triglicerida većim od 5,6 mmol/l, a često je

povezana s nepoznatim genetskim defektom metabolizma lipida što rezultira pojavom šećerne bolesti udružen s hiperlipidemijom (176). Razina triglicerida koja je povećana u NIDDM uglavnom je povećana zbog povišene razine VLDL-a (128, 129, 134). Trigliceridima bogati lipoproteini osim što su bogati VLDL-om uključuju i značajno povećanje IDL-a (177). Steiner i sr. pokazali su da 70% povećanja trigliceridima bogatih lipoproteina pripada povećanju VLDL-a i IDL-a. Pokazano je da inzulin smanjuje VLDL sekreciju, značajno reducirajući razinu VLDL-a u odraslih nedijabetičkih osoba i bolesnika s NIDDM. Povećano stvaranje VLDL-a je praćeno povećanom produkcijom VLDL apo B u bolesnika s NIDDM. Pojedini radovi su dokazali da povećano stvaranje VLDL triglicerida može biti veće od stvaranja apo B u NIDDM, a kao posljedica je stvaranje velikih trigliceridina bogatih VLDL dijelova (179). Osim toga, bolesnici s NIDDM imaju smanjeni klirens VLDL triglicerida, koji je značajno manji u slučaju veće koncentracije triglicerida u serumu. Oštećenje VLDL razgradnje održava smanjenu lipolitičku aktivnost na te lipoproteine. U stvari je smanjena aktivnost lipolitičke lipoze u masnom tkivu. Promijenjeni metabolizam VLDL, u NIDDM, manifestira se povećanim nakupljanjem u stanicama makrofaga i samim tim stvaranjem pjenastih stanica (180). VLDL ima nekoliko kvalitativnih abnormalnosti u bolesnika s NIDDM. VLDL prezentira se kao velika čestica obogaćena trigliceridima i kolesterolom (134, 179). Također VLDL ima apolipoproteinsku distribuciju s relativnim povećanjem apo-E u usporedbi s apo C (181). Druga kvalitativna promjena koja se događa s VLDL u NIDDM je glukozikacija apo C i apo E (182). Kao posljedica toga je smanjeno vezivanje na B/E receptore i samim tim njegovu oštećenu razgradnju. Sve to nam daje dokaze da glukozilacija apo C II koja je kofaktor lipoproteinske lipoze pridonosi smanjenju aktivnosti enzima tj. LPL-a (183, 184).

Ponovo naglašavamo da inzulin ima značajnu ulogu u regulaciji i lučenju LPL-a. Liječenje sulfonilurejom ili inzulinom.

Povećanje deficita LPL-a koje traje sedmicu do mjesec dana, uobičajena je pojava diseminiranih hipertriglicridemija (185). U nekim studijama se pokazalo da smanjeni klirens tirglicerida je u proporcionalnoj svezi s visinom hiperglikemije zbog smanjene razine LPL-a. Međutim, razina LPL-a nije u korelaciji s glikemijom u bolesnika s NIDDM i IDDM koji su na kontinuiranoj terapiji tabletama ili inzulinom (185). VLDL kolesterol i ostale čestice u NIDDM teže povećanju kolesterola i triglicerida i tako povećavaju mogućnost odlaganja masti u stanicama arterija (186).

Kada smo željeli usporediti razinu apolipoproteina-A (apo-A) u bolesnika s NIDDM u trenutku otkrivanja šećerne bolesti i razine apolipoproteina-A u vrijeme optimalne regulacije glikemije naši rezultati su pokazali porast apo-A tijekom reguliranosti glikemije ali ne statistički značajno. Dva mjesece kasnije (II. kontrola) pokazao se značajan pad razine apo-A u odnosu na trenutak otkrivanja NIDDM ($F = 13,9$ $p<0,001$). Međutim, napominjemo da je tijekom kontrola NIDDM-a razina apo-A bila u referentnom području. Nije bilo statistički značajnije razlike razine apo-A u odnosu na spol i dob bolesnika s NIDDM.

Znatno viša razina apo-A bila je u bolesnika s NIDDM u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika i ta razlika je statistički značajna ($F = 11,9$ $p<0,001$). Istraživanje nije našlo statističke značajnosti između ispitanika s NIDDM i kontrolne skupine ispitanika u odnosu na spol i dob.

Kako smo pratili razinu apo-A tijekom kontrola bolesnika s NIDDM, naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku pri uspoređivanju vrste terapije šećerne bolesti (dijeta ili tablete).

Daljnji korak u našem istraživanju karakteristika hiperlipidemije u NIDDM je bilo praćenje apolipoproteina-B (apo-B) tijekom uobičajenih kontrola. Naše istraživanje je pokazalo signifikantno veću razinu apo-B u trenutku optimalne reguliranosti šećerne bolesti ($F = 14,7$ $p<0,001$) u odnosu na trenutak otkrivanja šećerne bolesti. U drugoj kontroli također postoji statistički značajna niža razina apo-B u odnosu na mjerenje razine apo-B u trenutku optimalne regulacije glikemije ($F = 2,70$ $p<0,008$). Nije bilo statistički značajne razlike razine apo-B u serumu u bolesnika s NIDDM tijekom kontrolnih pregleda s obzirom na spol i dob.

U našem istraživanju rezultati ukazuju na signifikantno veću razinu apo-B u kontrolne skupine ispitanika u odnosu na bolesnike s NIDDM ($F = 15,1$ $p<0,001$), međutim ne nalazimo značajne razlike uspoređujući spol i dob kontrolne skupine ispitanika i bolesnika s NIDDM.

Iz učinjenog istraživanja je jasno vidljivo da nije postojala signifikantna razlika prosječne vrijednosti apo-B u odnosu na vrstu terapije (dijeta ili tablete) bolesnika s NIDDM.

Mnoge epidemiološke studije su nepobitne dokazale da je HDL kolesterol obrnuto proporcionalan s rizikom za nastanak koronarne arterijske bolesti (187). Veliki apolipoprotein u HDL kolesterolu je apo-AI i apo-AII. Razina apo-AI izrazito obrnuto proporcionalno korelira s koronarnom arterijskom bolešću (188) dok razina

apo-AII nije dosljedno pokazala tu sklonost. Drugi radovi su pokazali da postoje dvije podgrupe unutar HDL kolesterola (189, 190, 191). Jedna podgrupa sadrži čestice bogate apo-AI i apo II (označena Lp-AI, A-II) i druga podgrupa koja sadrži samo apo-AI bez apo-AII (označeno Lp A-I). Postavljena je hipoteza, a koja je i dokazana kinetičkom studijom (191) da je Lp-AI specifična antiaterogena čestica s HDL-om za razliku od Lp-AI, AII. Također je dokazano da se apo-AII duže zadržava u cirkulaciji u odnosu na apo-AI što upućuje na različitost metabolizma tih apolipoproteina.

Postoji slaba povezanost apo-AI i apo-AII s razinom triglicerida u serumu. U bolesnika s NIDDM razina apo-AI i apo-AII je bila snižena, a u skladu s tim i veličina apo-AI i apo-AII (192). Glukozilacija apo-AI u direktnoj je svezi s razinom glukoze u plazmi (193). Dokazano je da glukozilacija apo-AI smanjuje HDL receptore i time oštećuje inatracelularno istjecanje kolesterola (194).

Regulacija jetrene sekrecije apo-B možda ovisi o ACAT aktivnosti i esterifikaciji kolesterola. Znano je, da inzulin kontrolirajući razinu slobodnih masnih kiselina u plazmi igra važnu ulogu u regulaciji VLDL-a suprimirajući oslobađanje slobodnih masnih kiselina i limitirajući količinu supstrata, poglavito natašte. Jedna grupa autora je markiranim stabilnim izotopima dokazala povećanu produkciju VLDL u NIDDM. Taj rad je pokazao da sekrecija VLDL čestica može biti suprimirana inzulinom, djelomično zbog smanjenog dotoka neesterificiranih masnih kiselina i glicerola u jetru (195, 196). Druga grupa istraživača nalazi pojačano stvaranje apo-B u NIDDM, a to stvaranje pojačavalo se inzulinom kroz 2 mjeseca (197). Ovi rezultati su u suprotnosti sa studijama koje promatraju trenutno djelovanje inzulina na razinu lipida (195). Otpornost stvaranja VLDL-a na djelovanje inzulina nalazimo i u debelih dijabetičara što upućuje da to može biti oznaka inzulinske rezistencije (198). Inzulin je smanjio omjer triglicerida/apo-B pa je možda poboljšao kaskadu VLDL – IDL – LDL. Twisk i sr. (199) ispitivali su odnos između LDL–receptora i apo-B sekrecije u hepotocitima. Pri pokusu koristili su mačje hepatocite s nedostatkom LDL receptora i uspoređivali s hepatocitima divlje mačke. Apo-B m RNA je bio obilan i sinteza nije pokazivala razliku između dviju vrsta stanica, ali u hepatocitima divlje mačke razgradnja apo-B 100 je bila više nego dvostruka.

Adenovirusi uzrokuju pojačanu ekspresiju LDL-receptora u heapatocitima siromašnim LDL-receptorima i rezultiraju velikim postotkom razgradnje novo sintetiziranog apo-B 100. Ova je studija pokazala na originalni način ulogu LDL receptora u regulaciji apo-B. Glukozilirani LDL, koji oskudno podiže razinu LDL-

receptora i uslijed toga smanjuje regulaciju stvaranja LDL receptora, može smanjiti apo B razgradnju i vodi stvaranju manjih lipoproteinskih čestica postprandijalno, što znači, da poboljšana metabolička regulacija u NIDDM vodi smanjenju postprandijalno apolipoproteina B 48 bogatim česticama (200).

U posljednje vrijeme znatno je porastao interes znanstvenika za trigliceride, kao neovisnog čimbenika koronarne bolesti (201, 202) i ako je već Pariška studija na policajcima 1988. godine to dokazala (202).

U nedavno objavljenim istraživanjima pokazano je da su povećani trigliceridima bogati lipoproteini natašte, u korelaciji s povećanom razinom apo-B 48. Obrok bogat kolesterolom povećava broj malih čestica s apo-B 48, što ukazuje na ulogu djelatnog kolesterola u regulaciji broja i veličine čestice koje sadržavaju apo-B 48 (203). U izoliranim jetrenim stanicama zamorca nalazi se slaba korelacija mase kolesterol estera i sekrecije apo-B 100 (204). Ukazuje se na implikacije apo-B 48 kao strukturalnog elementa hilomikrona, a čija uloga nije do kraja ispitana, nasuprot apo-B 100. Njihov različit utjecaj uvjetovan je različitošću u fizikalnoj strukturi i molekularnoj težini. Različite studije su dale vizualan dokaz da ostaci post prandijalnih lipoproteina brzo ulaze u arterijsko tkivo i akumuliraju se endotelijalno (205, 206).

Kaskada lipoproteina od hilomikrona do HDL-a čini iznimno teškim izolaciju pojedinih faktora, a još teže je trajno remoduliranje čestica prijenosom apolipoproteina kao apo-AI, apo-AII, apo-CI, C-1 i 111, i apo-E. Čitava priča je još složenija jer su kolesterol i trigliceridi stalno u pokretu skačući s čestice na česticu. Nijedna tehnika praćenja kinetike nije idealna. Stabilni izotopi su dodali novu dimenziju proučavanja lipoproteina, ali se takva proučavanja moraju osloniti na matematičke modele za interpretaciju rezultata. U šećernoj bolesti, matematički gledajući, postprandijalna faza lipoproteina je posebno abnormalna. Ona ne pokazuje stanje natašte, a sigurno je da ima značajnu, ako ne i vodeću ulogu u nastanku i progresiji ateroskleroze, a sami tim i pojavi kroničnih dijabetičkih komplikacija. Dokazi da su postprandijalni lipoproteini sami po sebi aterogeni su sve uočljiviji i jači. Ovakvim novim saznanjima trebamo poboljšati mjere za smanjenje lipoproteina koji sadrže apo-B i natašte i poslije obroka.

Impresivan broj istraživanja u posljednja četiri desetljeća potvrdio je činjenicu da je povišena razina lipoproteina (a)–Lp(a) u serumu, neovisni genetski čimbenik rizika za razvoj ateroskelroze.

U našem istraživanju razina lipoproteina (a)–Lp(a) u serumu u trenutku otkrivanja šećerne bolesti je statistički značajno niža od vrijednosti Lp(a) u bolesnika s NIDDM kod optimalne reguliranosti glikemije ($F = 7,4$ $p<0,001$). Postavlja se pitanje što bi mogao biti uzrok porasta Lp(a). Da bi se postigla optimalna regulacija šećerne bolesti (HbA1c<6,30 uz normoglikemiju natašte i post prandijalno) bolesnici s NIDDM su liječeni – dijabetičkom dijetom ili dijabetičkom dijetom + oralni antidijabetici. Utvrdili smo da su oni bolesnici s NIDDM (N=98) koji su liječeni oralnim antidijabeticima, u trenutku optimalne regulacije šećerne bolesti, imali su signifikantno višu razinu Lp(a) ($T = -2,026$ $p<0,045$) od bolesnika s NIDDM (N=40), koji su liječeni samo dijabetičkom dijetom. Da bi potkrijepili svoju tvrdnju podijelili smo iste bolesnike u početnom mjerenju (otkrivena šećerna bolest tipa 2 – NIDDM) prema vrsti kasnije terapije u dvije grupe (N=40 – samo dijeta, N=98 – dijeta + oralni antidijabetici) i utvrdili da nije postojala statistički značajna razlika u razini Lp(a) u serumu obzirom na vrstu terapije ove dvije skupine. Ovim postupkom smo izbjegli, moguće zamjerke da se radilo o genetskoj determiniranosti i višim razinama Lp(a) u bolesnika liječenih oralnim antidijabeticima od onih liječenih samo dijetom. Slobodni smo zaključiti da oralni antidijabetici u bolesnika s NIDDM podižu razinu Lp(a) i time možda pospješuju aterogenost, poglavito ako su prisutni i drugi kardiovaskularni čimbenici rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, debljina, pušenje i dr.) koji su gotovo u pravilu prisutni u bolesnika s NIDDM..

Koncentracija Lp(a) naših bolesnika s NIDDM nije ovisila o spolu i dobi. Također nisu postojale statistički uočljive razlike razine Lp(a) u kontrolnoj skupini ispitanika s obzirom na spol i dob.

Rezultati brojnih kliničkih istraživanja, ali svih načinjenih na malom broju ispitanika o razini Lp(a) u serumu dijabetičkih bolesnika su kontradiktorni ili se u prvi tren samo takvima prikazuju.

Među prvim radovima koji su istraživali Lp(a) u dijabetičkih bolesnika i njihov međuodnos su ispitivanja na djeci i adolescentima (207) s NIDDM, te ispitivanja starije populacije bolesnika s NIDDM Jenkinsa i sr. (208). Ti radovi su pokazali povišenu razinu Lp(a) u serumu bolesnika s IDDM. Jedan od tih prvih radova Haffnera i sr. izvješćuje da regulacija glikemije u bolesnika s IDDM pridonosi smanjenju razine Lp(a) (209).

Međutim, drugi rad koji je istraživao razinu Lp(a) u serumu bolesnika s NIDDM, pokazuje da razina Lp(a) raste u dobro kontrolirane glikemije liječene

inzulinom (210). Gotovo identični rezultat dobio je Ramirez sa sr. (211). Jedna grupa japanskih istraživača u svom radu izvještava o utjecaju paravastatina na razinu Lp(a) u NIDDM i njegovom porastu u serumu ispitanika (212). Ispitivanje provedeno na bolesnicima s NIDDM i IDDM pokazalo je veću učestalost povišene razine Lp(a), ali da inzulinska rezistencija nema utjecaja na razinu Lp(a) u serumu bolesnika (213). Velho i sr. ispitivali su razinu Lp(a) u dijabetičkih bolesnika tipa 2 i uspoređivali su rezultate s nedijabetičkim ispitanicima koji su imali obiteljsku predispoziciju za NIDDM i zaključili su da inzulinska rezistencija nema utjecaja na razinu Lp(a) ispitanika (214). Ispitivan je utjecaj inzulinske terapije na razinu Lp(a) u serumu NIDDM bolesnika i rezultati su pokazali da inzulin nije smanjio razinu Lp(a) (215, 216).

Duell i sr. (217) ispitivali su 57 nedijabetičara i uočili su da su inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija obrnuto proporcionalni razini Lp(a) u serumu. Ti rezultati sugeriraju da inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija može biti povezana sa smanjenjem razine Lp(a) u plazmi. Međutim, *San Antonio Heart Study* koja je provedena na 558 hispanoamerikanaca i bijelaca (218) te ispitivanje 57 ispitanika iz nordijskog dijela Europe (219) pokazala su da inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija nemaju utjecaja na razinu Lp(a) u serumu. Ista grupa autora u *Wisconsin epidemiologic study of diabetic rethinopathy* nije našla povezanost razine Lp(a) u bolesnika s NIDDM i smrti uzrokovane koronarnom bolešću. To bi značilo da povećana razina Lp(a) u NIDDM bolesnika nije faktor rizika za nastanak ateroskleroze koronarnih krvnih žila (220).

Druga grupa istraživača (221, 222) izvještavaju da je Lp(a) neovisan faktor rizika za nastanak ateroskleroze, te da klinički signifikantan porast razine Lp(a) seruma NIDDM bolesnika nije potaknut inzulinskom rezistencijom ili hiperglikemijom.

Uzimajući u obzir samo velika klinička istraživanja čini se da Lp(a) nije povišen u bolesnika s NIDDM u odnosu na nedijabetičke ispitanike (223, 224).

Znano je da u šećernoj bolesti nalazimo promijenjeni metabolizam i lučenje apolipoproteina jer je jako oslabljena aktivnost i učinak inzulina. Posljedično nastaju sekundarne promjene zbog glukozilacije apolipoproteina i njihova smanjena razgradnja. Kako je kontrola lučenja i razgradnje Lp(a) nejasna te utjecaj glukolizacije na Lp(a), postavlja se opravdano pitanje u kojoj mjeri razina Lp(a) može biti ovisna o

šećernoj bolesti (225). Hormon rasta također ima utjecaja na porast razine Lp(a) u serumu, a što su pokazala istraživanja učinjena na djeci (226, 227).

Razina Lp(a) u bolesnika s IDDM pokazala je slične vrijednosti s nedijabetičkim bolesnicima što je utvrđeno tijekom dva istraživanja (228, 229).

Smatra se da je razina Lp(a) aterogena u nedijabetičara samo u slučaju ako je razina LDL kolesterola jednaka ili veća od 2,59 – 3,37 mml/l.

Prisutnost kasnih dijabetičkih komplikacija uključujući neuropatiju, nefropatiju i makroangiopatiju po nekim istraživanjima nije povazana s porastom razine Lp(a) u serumu (230). Dva istraživanja provedena u bolesnika s NIDDM i IDDM pokazala su slične vrijednosti Lp(a) u serumu tih dijabetičkih bolesnika (230, 231).

Dubrey i sr. (232) ispitivali su faktore rizika za kardiovaskularne bolesti u blizanaca s IDDM i uspoređujući ih sa zdravim ispitanicima u kontrolnoj skupini. Rezultati istraživanja nisu pokazivali statistički značajnu razliku u razini Lp(a) u serumu u onih s IDDM u odnosu na zdrave.

Prethodno provedena istraživanja u tri manje studije o utjecaju inzulinske terapije na regulaciju glikemije, a time i smanjenje razine Lp(a) u serumu bolesnika s IDDM (223, 233, 234) identične su s rezultatima *Diabetes Control and Complications Trail* (DCCT) studije. Rezultati DCCT studije pokazali su, da je intenziviranom konvencionalnom inzulinskom terapijom postignuta bolja regulacija glikemije i niža razina Lp(a) u serumu.

Makino i sr. (226) našli su u svom istraživanju slabu korelaciju između kontrole glikemije mjerene glukoziliranim hemoglobinom A1c (HbA1c) i koncentracije Lp(a). Taj raskorak može biti uvjetovan razlikom vremena polovičnog izlučivanja Lp(a), koji se procjenjuje na tri dana i procijenjene produžene glikemijske kontrole iskazane s HbA1c (226, 233).

Zbog kontradiktornih rezultata o razini Lp(a) u serumu dijabetičkih bolesnika obzirom na kontrolu glikemije učinjeno je istraživanje na velikoj grupi dijabetičkih bolesnika (90 bolesnika s NIDDM i 80 bolesnika s IDDM). Osim utjecaja kontrole glikemije na Lp(a) promatrana je mikroalbuminurija, retinopatija i neuropatija u tih bolesnika. U istraživanju se pokazalo da razina Lp(a) bolesnika s NIDDM i IDDM nije ovisila o regulaciji šećerne bolesti, mikroalbuminuriji, retinopatiji i neuropatiji. Međutim, izrazito loša glikemijska kontrola bolesnika s IDDM podigla je razinu Lp(a) za 0,25 gr/l (235).

Alagozlu i sr. (236) učinili su istraživanje Lp(a) u mršavih bolesnika s NIDDM s obzirom na vrstu terapije šećerne bolesti. Uključeno je 90 bolesnika s NIDDM i bili su podijeljeni u tri jednake grupe: liječeni inzulinom, liječeni sulfonilurejom i neliječena grupa.

Istraživanje je pokazalo da je razina Lp(a) bila statistički značajno viša u neliječenoj grupi u odnosu na grupu bolesnika s NIDDM liječenih inzulinom ili sulfanilurejom. Najnovije istraživanje provedeno na 191-om dijabetičkom bolesniku (69 NIDDM i 122 IDDM bolesnika) pokazala su da Lp(a) pozitivno korelira s razinom LDL kolesterola u serumu, a negativno korelira sa razinom triglicerida u serumu. Nije bilo utjecaja liječenja dislipidemija u šećernoj bolesti na razinu Lp(a) u serumu (237).

U našem istraživanju nije se pokazala statistički značajna razlika razine inzulina natašte, obzirom na optimalnu regulaciju glikemije u NIDDM bolesnika. Nije bilo statističke razlike razine inzulina natašte s obzirom na spol i dob u NIDDM bolesnika. Uspoređujući dijabetičke bolesnike koji imaju NIDDM i kontrolnu skupinu ispitanika ne postoji statistički značajna razlika u razini inzulina natašte, a također isti rezultati su polučeni kad smo uspoređivali dob i spol.

Tijekom našeg ispitivanja razina inzulina poslije obroka u NIDDM bolesnika s obzirom na kontrolu glikemije i dob ne nalazimo statističku značajnosti. U muškaraca s NIDDM, nađena je viša vrijednost inzulina poslije obroka u odnosu na žene s NIDDM ($F = 6,3$ $p<0,004$). Bolesnici s NIDDM imali su značajno nižu vrijednost inzulina poslije obroka u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika ($F = 10,1$ $p<0,002$), a ne postoji značajna statistička razlika s obzirom na dob i spol u te dvije grupe.

Razina c-peptida natašte u bolesnika s NIDDM ne pokazuje statističku značajnost s obzirom na kontrolu glikemije, dob i spol tijekom našeg istraživanja. Kada smo usporedili posprandijalni c-peptid NIDDM bolesnika i kontrolne skupine ispitanika s obzirom na dob i spol nismo našli značajnu statističku razliku. Razlika je postojala u razini c-peptida poslije obroka, bolesnika s NIDDM u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika ($F = 22,05$ $p<0,001$).

Iz našega istraživanja je vidljivo da razina leptina natašte u bolesnika s NIDDM ne korelira s kontrolom glikemije tj. unatoč optimalnoj regulaciji šećerne bolesti razina leptina natašte statistički značajno se ne mijenja. Postoji statistički značajna razlika između razine leptina natašte muškaraca i žena tj. žene s NIDDM

imaju trostruko više vrijednosti leptina u odnosu na muškarce s NIDDM (F = 87,1 p<0,001). Muškarci i žene s NIDDM iznad 50 godina životne dobi imaju značajno više vrijednosti leptina natašte u odnosu na muškarce i žene s NIDDM; manje od 50 godina života (F = 5,63 p<0,019).

Kada smo uspoređivali kontrolnu skupinu ispitanika i bolesnike s NIDDM, uspoređujući vrijednosti leptina natašte, uočene su značajno više vrijednosti leptina u kontrolnoj skupini (F = 21,55 p<0,001). Ženski ispitanici kontrolne skupine ispitanika i s NIDDM imaju trostruko veće vrijednosti leptina u odnosu na muškarce s NIDDM i muškarce kontrolne skupine (F = 18,45 p<0,001). Muškarci i žene kontrolne skupine i bolesnici s NIDDM, koji su stariji od 50 godina, imaju signifikantno veće vrijednosti leptina natašte od žena i muškaraca mlađih od 50 godina života.

Kontrola glikemije ne korelira s razinom leptina u serumu poslije obroka bolesnika s NIDDM (F = 2,38 p<0,094). Bolesnice s NIDDM imaju trostruko višu razinu leptina poslije obroka u odnosu na muškarce s NIDDM (F = 87,2 p<0,001). Razina leptina poslije obroka značajno je viša u muškaraca i žena bolesnika s NIDDM starijih od 50 godina života u odnosu na muškarce i žene s NIDDM koji imaju manje od 50 godina životne starosti (F = 5,63 p<0,019).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajno više vrijednosti leptina poslije obroka u kontrolnoj skupini ispitanika u odnosu na bolesnike s NIDDM (F = 29,68 p<0,001). Žene kontrolne grupe i žene s NIDDM imaju trostruko više vrijednosti leptina poslije obroka u odnosu na muškarce kontrolne grupe te muškarce s NIDDM (F = 82,53 p<0,001). Žene i muškarci stariji od 50 godina života, kontrolne grupe ispitanika i bolesnici s NIDDM imaju statistički signifikantno više vrijednosti leptina poslije obroka od žena i muškaraca kontrolne grupe ispitanika i bolesnika s NIDDM koji su mlađi od 50 godina života (F = 18,02 p<0,001).

Mnoge studije koje su do danas pokušale razjasniti odnos inzulina i leptina nisu polučile uspjeh. Neke kliničke studije su pokazale značajnu korelaciju između inzulina u plazmi i razine leptina, a koja se javlja iza smanjenja indeksa tjelesne mase (BMI), što na kraju upućuje da inzulin nema značajnu ulogu u promjeni koncentracije leptina u serumu. Ta istraživanja slažu se sa studijama provedenim na ljudima koji su primali male doze inzulina u infuzijama, a što nije uzrokovalo porast razina leptina u serumu (238). Neka su druga istraživanja upućivala na povezanost razine leptina natašte, inzulinske osjetljivosti, krvnog tlaka i abdominalne debljine (239). Uska

povezanost koncentracije leptina i inzulinske rezistencije u mršavih normoglikemičnih muškaraca, upućuje da smanjena leptinska aktivnost može biti prisutna u osobe s inzulinskom rezistencijom. Međutim, točna uloga leptina i njegovo djelovanje na razinu inzulina u plazmi u humanoj populaciji još nije konačno razriješena. Neki smatraju da je leptin «odsutna veza» u metaboličkom sindromu i faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (240), pojam koji je potrebno ponovo istražiti, poglavito u različitim etničkim skupinama.

U nama dostupnim publikacijama iz svjetske literature nije nađena povezanost između glukoze u krvi, HbA1c i leptina, a što je pokazalo i ovo istraživanje. Mršavi i debeli nedijabetičari pokazuju slične razine leptina u plazmi s mršavim i debelim dijabetičkim bolesnicima. Mnoge studije ne pokazuju povećanu razinu leptina u dijabetičkih bolesnika. U velikim uzorcima na tri različite populacije bila je slična korelacija koncentracije leptina i BMI u NIDDM (241). Studije povezane s drugim etničkim grupama dale su slične rezultate. Leptin nema specifični utjecaj na težinu šećerne bolesti Afroamerikanaca (242) i Japanaca (243). Nije nađena povezanost leptina s prepubertetnom, mlađih debelih punoljetnika i dijabetičkih bolesnika (244). Međuodnos leptina u IDDM je teško interpretirati zbog egzogenog davanja inzulina (245).

Wanters i sr. (246) u svom istraživanju pokazali su da je razina leptina značajno viša u žena u odnosu na muškarce. Jedno drugo istraživanje pokazalo je da je razina leptina u žena tri puta viša nego u muškaraca (247). Ne čini se da utjecaj imaju spolni hormoni – estrogeni, jer hormonalna nadomjesna terapija i menopauza nemaju utjecaja na razinu leptina u serumu (100). Rezultati našeg istraživanja su gotovo identični.

Jedno istraživanje pokazalo je da razina leptina natašte i/ili poslije obroka značajno je niža u bolesnika s NIDDM u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (242), a što je pokazalo i naše istraživanje.

Personova analiza korelacije leptina u plazmi s metaboličkim parametrima hiperlipemije i inzulina u bolesnika s NIDDM, procijenjen pomoću indeksa tjelesne mase (BMI), pokazala jeu ovom istraživanju slabu korelaciju s VLDL-om i trigliceridima u trenutku optimalne regulacije glikemije kod bolesnika s normalnim indeksom tjelesne mase ($r = 0,38$ $p<0,05$). Međutim, statistički signifikantno korelacija u razini leptina u NIDDM uočena je s inzulinom u trenutku otkrivanja NIDDM (mršavi: $r = 0,71$ $p<0,05$, debeli: $r = 0,40$ $p<0,05$), u trenutku optimalne

regulacije glikemije (mršavi: r = 0,51 p<0,05, debeli: r = 0,40 p<0,05) kao i dva mjeseca kasnije (mršavi: r = 0,57 p<0,05, debeli: r = 0,44 p<0,05). U kontrolnoj skupini ispitanika leptin i raspodjela masnog tkiva procijenjeni indeksom tjelesne mase (BMI) nisu pokazali statističku značajnu povezanost s nijednim ispitivanim parametrom za hiperglikemiju, a isto tako ni sa razinom inzulina u serumu.

Naše istraživanje korelacije leptina s metaboličkim parametrima za hiperlipidemiju i inzulinom u bolesnika s NIDDM s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenu pomoću omjera između opsega struka i opsega bokova (WHR) pokazalo je statističku značajnost s inzulinom u trenutku otkrivanja šećerne bolesti (mršavi: r = 0,47 p<0,05) i inzulinom 2 mjeseca kasnije (r = 0,45 p<0,05). Nije postojala statistički značajna korelacija leptina s parametrima hiperlipidemije (ukupni kolesterol, HDL, HDL2, HDL3, LDL, VLDL, trigliceridi), apolipoproteinom-A1, apolipoproteinom-B, lipoproteinom (a)) i inzulinom, povećanim WHR – (debeli) u svim mjerenjima u dijabetičkih bolesnika. U kontrolnoj skupini ispitanika leptin i raspodjela masnog tkiva procijenjena WHR-om su pokazali statistički značajnu povezanost s nijednim ispitivanim parametrom za hiperlipidemiju, a također i za razinu inzulina.

Iz naših rezultata se također razaznaje signifikantna korelacija inzulina u trenutku otkrivanja šećerne bolesti (mršavi: r = 0,68 p<0,05), inzulina u trenutku optimalne reguliranosti glikemije (mršavi: r = 0,64 p<0,05) i inzulina mjerenog dva mjeseca kasnije (mršavi: r = 0,58 p<0,05) i razina leptina u bolesnika s NIDDM s obzirom na raspodjelu tjelesne mase procijenjene pomoću opsega struka (OS). Nismo našli statističke značajnosti između parametara za hiperlipidemiju i inzulina (debeli – povećan opseg struka) u bolesnika s NIDDM i razine leptina u serumu s obzirom na raspodjelu masnog tkiva procijenjenog pomoću opsega struka. U kontrolnoj skupini korelacija razine leptina u serumu i parametara za hiperlipidemiju te inzulin ne pokazuju statističku korelaciju.

U jednom istraživanju koje je ispitivalo međuodnos leptina sa proinzulinom i inzulinom pokazala se statistički značajna korelacija u nedijabetičara, ali uz vrlo malu povezanost omjera proinzulin/inzulin (248). Ispitivanje povezanosti razine inzulina i leptina u plazmi bila je provedena u različitim epidemiološkim studijama na različitim etničkim grupama. Razina inzulina natašte bila je usko povezana s koncentracijom leptina natašte u kanadskih starosjedilaca koji imaju izrazito veliku stopu NIDDM (249). UKPDS studija pokazala je da razina leptina u plazmi bolesnika s NIDDM

korelira s BMI neovisno o spolu, dobi i etničkoj grupi. Povećana razina leptina je udružena s povećanom razinom inzulina.

Je li to zbivanje uzrokovano inzulinskom stimulacijom leptina ili inzulinskom rezistencijom ili obadvoje uzrokujući povećanje razine inzulina i leptina za sada nije poznato (250).

Jedna grupa istraživača izvještava o značajnoj korelaciji između inzulina, leptina i hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije. Ispitanici s inzulinskom rezistencijom poglavito imaju abdominalni tip debljine s karakterističnim profilom masti – hipertrigliceridemija i niski HDL kolesterol. Ako je leptin integralni dio tj. komponenta sindroma inzulinske rezistencije, on bi morao korelirati s drugim čimbenicima kao što je visoka razina triglicerida u plazmi. Međutim ne nalazimo izvješće koje bi pokazalo korelaciju serumskog leptina sa serumskim lipidima i lipoproteinima. Nije se pokušalo do sada istražiti korelaciju serumskog leptina s primarnim hiperlipidemijama. Neke studije na ispitanicima s pretilošću i pretilošću III. stupnja nisu pokazale korelaciju serumskog leptina i bilo koje lipidne frakcije (251). Leyva i sr. su prezentirali svoje istraživanje dokazujući da ne postoji signifikantna korelacija između serumskog leptina i razine HDL kolesterola (240). Drugi istraživači ukazuju na korelaciju serumskog leptina i HDL kolesterola i ako ne postoji neki konzistentni međuodnos.

Pitanje na koje također želimo odgovoriti u ovom istraživanju je, utječe li tjelesna masa i raspodjela masnog tkiva u bolesnika s NIDDM i hiperlipoproteinemijom na određene frakcije lipoproteina. Široko prihvaćena procjena tjelesne mase, a koja dobro korelira s masom masnog tkiva je izračunavanje indeksa tjelesne mase (BMI).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da u trenutku otkrivanja šećerne bolesti razina triglicerida ($p<0,025$) i inzulina natašte ($p<0,010$) je statistički značajno niža u bolesnika s BMI manjim od 25. Kada smo postigli optimalnu regulaciju glikemije, trigliceridi ($p<0,030$), VLDL kolesterola ($p<0,019$), inzulin natašte ($p<0,010$) i inzulin poslije obroka ($p<0,05$) bili su statistički značajno viši u grupi bolesnika s NIDDM i BMI 25 – 30 od grupe bolesnika s NIDDM i BMI manjeg od 25. Rezultati istraživanja u drugoj kontroli pokazali su statističku značajnost u vrijednostima razine triglicerida ($p<0,028$), VLDL kolesterola ($p<0,017$) i inzulina natašte ($p<0,022$) bolesnika s NIDDM i BMI 25 – 30 u odnosu na bolesnike s NIDDM čiji je BMI manji od 25. U kontrolnoj skupini ispitanika razina HDL

kolesterola (p<0,053) i HDL3 kolesterola bila je statistički značajno viša u ispitanika s BMI manjim od 25. VLDL kolesterol (p<0,005) leptini natašte (p<0,005) i leptini poslije obroka su statistički značajno viši u ispitanika s BMI 25 –30 u odnosu na ispitanike s BMI manjim od 25. Procjenu raspodjele masnog tkiva (visceralnog masnog tkiva) mjerili smo mjerenjem opsega struka (OS) i opsega bokova (OB) te izračunavanjem kvocijenta (OS/OB-WHR). Rezultati našeg istraživanja pokazali su da u trenutku otkrivanja NIDDM razina inzulina natašte (p<0,001) inzulina poslije obroka (p<0,001), leptina natašte (p<0,001) i leptina poslije obroka (p<0,001) bila je statistički značajno niža u bolesnika s NIDDM: muškaraca WHR<1,0 žena WHR<0,85 u odnosu na bolesnike s NIDDM; žena WHR>0,85 muškaraca WHR>1.0. Pri postizanju optimalne regulacije glikemije ukupni kolesterol (p<0,05), trigliceridi (p<0,05), inzulin natašte (p<0,001), inzulin poslije obroka (p<0,006), leptini natašte (p<0,001) i leptin poslije obroka (p<0,001) imali su statistički značajno niže vrijednosti u bolesnika s NIDDM WHR-a: (žene<0,85, muškarci<1,0) u odnosu na bolesnika s NIDDM i većeg WHR-a (žene>0,85, muškarci>1,0). U kontrolnoj skupini ispitanika VLDL kolesterol (p<0,049), inzulin natašte (p<0,017), inzulin poslije obroka (p<0,001), leptin natašte (p<0,011) i leptin poslije obroka (p<0,043) bili su statistički značajno viši u grupi ispitanika s većim WHR-om (žene<0,85, muškarci<1,0). U našem istraživanju procjenjivali smo raspodjelu masnog tkiva (visceralnog masnog tkiva) mjerenjem opsega struka (OS). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da u trenutku otkrivanja NIDDM, inzulin natašte (p<0,001), inzulin poslije obroka (p<0,001), leptin natašte (p<0,003) i leptin poslije obroka (p<0,003) je statistički značajno viši u bolesnika s NIDDM veće visceralne raspodjele masnog tkiva tj. većeg opsega struka; žene>0,80 m, muškarci>0,94 m od bolesnika s NIDDM manjeg opsega struka; žene<0,80 m i muškaraca<0,94 m. Pri postizanju optimalne regulacije glikemije razina inzulina natašte (p<0,001), inzulina poslije obroka (p<0,002), leptina natašte (p<0,001) i leptina poslije obroka bila je statistički značajno viša u bolesnika s NIDDM većeg opsega struka: žene>0,80 m, muškarci>0,94 m u odnosu na bolesnike s NIDDM s manje visceralne debljine tj. opsega struka; žene<0,80 m i muškarci<0,94 m. U drugoj kontroli razina HDL2 (p<0,046) je bila viša u bolesnika s NIDDM manjeg opsega struka; žene<0,85 m i muškarci<0,94 m u odnosu na bolesnike s NIDDM većeg opsega struka; žene>0,80 m i muškarci>0,94 m. Također inzulin natašte (p<0,001), inzulin poslije obroka (p<0,001), leptini natašte (p<0,006) i leptini poslije obroka (p<0,006) bili su statistički

značajno viši u bolesnika s NIDDM, većeg opsega struka; žene>0,80 m, muškarci>0,94 m u odnosu bolesnika s NIDDM manjeg opsega struka; žene<0,80 m, muškarci<0,94 m.

U kontrolnoj skupini ispitanika HDL kolesterol ($p<0,041$) i HDL_3 kolesterola ($p<0,022$) bili su statistički značajno viši u ispitanika manjeg opsega struka; žene<0,80 m, muškarci<0,94 m u odnosu na ispitanike većeg opsega struka; žene>0,80 m, muškarci>0,94 m. Razina inzulina natašte ($p<0,035$), inzulina poslije obroka ($p<0,035$), leptina natašte ($p<0,002$) i leptina poslije obroka ($p<0,002$) bila je statistički značajno viša u ispitanika većeg opsega struka; žene>0,80 m, muškarci>0,94 m u odnosu ispitanika manjeg opsega struka; žene<0,80 m, muškarci<0,94 m.

Naše istraživanje je pokazalo da raspodjela masnog tkiva koju smo procijenili indeksom tjelesne mase (BMI), statistički značajno korelira s razinom triglicerida u serumu tijekom praćenja (I vađenje i obje kontrole) u bolesnika s NIDDM. Razina VLDL kolesterola u serumu bolesnika s NIDDM statistički značajno korelira s indeksom tjelesne mase u trenutku optimalne reguliranosti glikemije i dva mjeseca kasnije (II kontrola). Bolesnici s povećanom tjelesnom masom (BMI 25-30) imaju u trenutku optimalne regulacije glikemije statistički značajno više vrijednosti razine trigilicerida ($t = -2,19$ $p<0,030$) i razinu VLDL kolesterola ($t = -2,38$ $p<0,019$) u serumu bolesnika s NIDDM i normalnom tjelesnom masom (BMI manji od 25). Sve ostale frakcije lipoproteina, apolipoproteina i leptina u bolesnika s NIDDM nisu pokazivale značajnu statističku povezanost s raspodjelom masnog tkiva procijenjenog indeksom tjelesne mase.

Istraživanje je također pokazalo da kontrolna skupina ispitanika u kojih je raspodjela masnog tkiva također procijenjena indeksom tjelesne mase, razina HDL kolesterola u serumu ($t = 1,96$ $p<0,053$) je bila statistički značajno viša, razina HDL_3 kolesterola u serumu ($t = 2,34$ $p<0,021$) statistički značajno viša, dok je razina VLDL kolesterola u serumu ($t = 1,94$ $p<0,055$) statistički značajno niža u ispitanika normalne tjelesne mase (BMI manji od 25) u usporedbi s ispitanicima povećane tjelesne mase (BMI 25 do 30).

U kontrolnoj grupi ispitanika razina leptina natašte ($t = 2,90$ $p<0,005$) i razina leptina poslije obroka ($t = 3,34$ $p<0,001$) je bila statistički značajno viša u ispitanika s povećanom tjelesnom masom (BMI 25 do 30) u usporedbi s kontrolnom grupom ispitanika normalne tjelesne mase (BMI manji od 25). Sve ostale frakcije lipoproteina,

apolipoproteina u kontrolnoj skupini ispitanika nisu pokazivale značajnu statističku povezanost s raspodjelom masnog tkiva procijenjenog indeksom tjelesne mase.

Slijedeće pitanje koje smo postavili kako raspodjela tjelesne mase-visceralnog masnog tkiva, a koju smo procijenili omjerom opsega pojasa i opsega bokova (WHR), utječe na razinu određenih frakcija lipoproteina, apolipoproteina i leptina u novootkrivenih bolesnika s NIDDM. Razina inzulina natašte i leptina u serumu poslije obroka tijekom praćenja (I vađenje, I kontrola i II kontrola) statistički je značajno viša u «mršavih» bolesnika s NIDDM (WHR: žene<0,85, muškarci<1,0) procijenjeni omjerom opsega pojasa i opsega bokova (WHR).

U trenutku optimalne regulacije glikemije (I kontrola) «mršavi» bolesnici s NIDDM (WHR: žene<0,85, muškarci<1,0) imali su niže vrijednosti ukupnog kolesterola ($t = -1,92$ $p<0,05$), triglicerida ($t = -1,91$ $p<0,053$), inzulina natašte ($t = -4,0$ $p<0,001$), inzulina poslije obroka ($t = -2,79$ $p<0,001$), leptina natašte ($t = -4,58$ $p<0,001$) i leptina poslije obroka ($t = -4,85$ $p<0,001$) u odnosu na «debele» bolesnike s NIDDM.

Dva mjeseca kasnije (II kontrola) u «debelih» bolesnika s NIDDM procijenjeno WHR-om imali su statistički značajno višu razinu apolipoproteina B ($t = -2,05$ $p<0,043$) u odnosu na «mršave» bolesnike s NIDDM procijenjeno WHR-om. Sve ostale frakcije lipoproteina i apolipoproteina nisu pokazivale statističku povezanost s raspodjelom masnog tkiva procijenjenog WHR-om.

U kontrolnoj skupini ispitanika razina VLDL kolesterola u serumu ($t = 2,00$ $p<0,049$) je statistički značajno povećana u «debelih» ispitanika procijenjenih WHR-om (WHR: žene>0,85; muškarci>1,0) u odnosu na «mršave» ispitanike procijenjene WHR-om. Apolipoprotein-B je statistički značajno viši u «mršavih» ispitanika procijenjenih WHR-om od «debelih» ispitanika.

U «debelih» ispitanika kontrolne grupe (WHR: žene>0,80; muškarci>1,0) nađena je statistički značajno viša razina inzulina natašte ($t = -2,44$ $p<0,017$), inzulina poslije obroka ($t = -3,36$ $p<0,001$), leptina natašte ($t = -2,58$ $p<0,001$) i razina leptina u serumu poslije obroka ($t = -2,05$ $p<0,043$) u odnosu na «mršave» ispitanike kontrolne grupe (WHR: žene<0,85; muškarci>1,0).

Sve ostale frakcije lipoproteina i apolipoproteina u kontrolnoj grupi ispitanika nisu pokazivale značajna statistička povezanost u raspodjeli masnog tkiva procijenjenog WHR-om.

Procjenu raspodijele masnog tkiva, visceralnog masnog tkiva, proveli smo i mjerenje opsega pojasa (OS).

Naša testiranja su pokazala u «mršavih» (OS: žene<0,80; muškarci<0,94 m) bolesnika s NIDDM postoji statistički značajno viša razina HDL_2 kolesterola ($t = 2,012$ $p<0,046$) u serumu u odnosu na «debele» (OS: žene>0,80; muškarci>0,94 m) bolesnika s NIDDM u II kontrolnom pregledu.

U «debelih» bolesnika s NIDDM razina inzulina natašte ($t = -3,793$ $p<0,001$), inzulina poslije obroka ($t = -3,209$ $p<0,002$), leptina natašte ($t = -3,567$ $p<0,001$) i leptina poslije obroka ($t = -3,660$ $p<0,001$) u serumu je bila statistički značajno viša od «mršavih» bolesnika s NIDDM (OS: žene<0,80; muškarci<0,94 m).

Sve ostale frakcije lipoproteina i apolipoproteina u bolesnika s NIDDM nisu pokazivale statističku povezanost s raspodjelom visceralnog masnog tkiva procijenjenog opsegom pojasa (OS).

U kontrolnoj skupini ispitanika «mršavi» ispitanici su imali statistički značajno više vrijednosti razine HDL kolesterola ($t = 2,070$ $p<0,041$) i HDL3 kolesterola ($t = 2,327$ $p<0,022$) u odnosu na «debele» ispitanika kontrolne skupine ispitanika procijenjenih OS. Razina inzulina natašte ($t = -2,132$ $p<0,035$), inzulina poslije obroka ($t = -2,323$ $p<0,022$), leptina natašte ($t = -3,150$ $p<0,002$) i leptina poslije obroka ($t = -3,264$ $p<0,002$) u serumu «debelih» ispitanika kontrolne skupine je bila statistički značajno viša u odnosu na «mršave» ispitanike kontrolne skupine pri procijeni visceralnog masnog tkiva opsegom pojasa (OS). Sve ostale frakcije lipoproteina i apolipoproteina u kontrolne skupine ispitanika nisu pokazale statističku povezanost s raspodjelom visceralnog masnog tkiva procijenjenog opsegom pojasa (OS).

Zadnjih desetak godina u fokusu znanstvenog interesa tj. istraživanja je, raspodjela masnog tkiva kao rizičnog čimbenika razvoja i pojave inzulin neovisnog dijabetesa (NIDDM), tako da je objavljeno impresivno veliki broj istraživanja.

O utjecaju raspodjele masnog tkiva na razinu lipoproteina i apolipoproteina, u nama dostupnoj literaturi, nema tako veliki broj istraživanja.

Walton i sr. su istraživali utjecaj raspodjele tjelesne mase, a koja je procijenjena pomoću omjera opsega pojasa i bokova (WHR) na lipoproteine. Istraživanje je pokazalo da ukupni kolesterol i trigliceridi pozitivno koreliraju s WHR, dok je negativna korelacija uočena s razinom HDL2 kolesterola. Statistički značajan utjecaj nije uočen između spola i dobi u odnosu na razinu lipoproteina (253).

Grupa istraživača iz Pakistana pokazala je međuodnos dislipidemije i indeksa tjelesne mase (BMI) i WHR-a. Ukupan kolesterol je u korelaciji s WHR-om dok je BMI u korelaciji s kolesterolom ako je BMI manji od 27 kg/m2. Postoji bolja korelacija prema centralnoj raspodjeli masnog tkiva WHR-a u odnosu na BMI (254).

Tijekom 1990. i 1992. u pet kanadskih provincija ispitano je 16 007 muškaraca i žena starosti 18 – 74 godina života da bi utvrdili povezanost antropometrijskih mjerenja s krvnim tlakom, dislipidemijom i šećernom bolešću. Spol i dob bili su statistički značajno povezani s RR-om, dislipidemijom i NIDDM. WHR i BMI korelirali su s RR, dislipdemijom tj. smanjenom razinom HDL kolesterola i povišenim omjerom ukupnog kolesterola i triglicerida (255).

K.O.G.T. s grupom istraživača ispitivao je debljinu u Kineza Hong Konga te povezanost debljine s porastom triglicerida, smanjenom razinom HDL-a. Ispitivanje je proveo na 902 Kineza . Porast indeksa tjelesne mase (BMI) i WHR-a pokazao je usku povezanost s porastom koncentracije omjera LDL/HDL, triglicerida i apolipoproteina B te omjera apo B i LDL-a uz porast glukoze natašte i poslije obroka, te smanjenom koncentracijom HDL, HDL2 i apolipoproteina AI (apo-AI).

Godine su bile važan čimbenik za ukupni kolesterol i LDL. Na kraju su zaključili da debljina (centralna debljina), neovisno o inzulinskoj rezistenciji odražava se porastom WHR-a, koji je važna neovisna varijabla mnogih lipidnih abnormalnosti. Ovi rezultati su naglasili multifaktorijalnu vezu između debljine i dislipidemije (256).

Grupa istraživača s Taiwana ispitivala je prevenciju debljine i karakteristike lipidemije 936 mlađih muškaraca. Rezultati istraživanja pokazali su da tjelesna težina, visina, BMI, opseg pojasa (OS), opseg bokova, WHR, koreliraju s lipoproteinima i apolipoproteinima, BMI i WHR pozitivno koreliraju s trigliceridima, ukupnim kolesterolom i apolipoproteinom B, a negativno s razinom HDL kolesterola. Značajno je pripomenuti da BMI bolje korelira s lipoproteinskim frakcijama od WHR u mršavih osoba ali da WHR ima bolju korelaciju s lipidima u odnosu na BMI debelih osoba (257).

Moussa i sr. u svom istraživanju procjenjivali su povezanost apolipoproteina A I i apo B (nosioci proteina za HDL i LDL kolesterol) sa stupnjem debljine i raspodjelom masnog tkiva; serumskih lipida, razine glukoze i inzulina. U istraživanje je uključeno 460 mladih debelih Kuvajčana starosti 6 – 13 godina s 460 kuwaitske djece normalne tjelesne težine. Obje grupe nisu se razlikovale po spolu i dobi. Razina apoA nije se razlikovala u debelih i mršavih dječaka, dok je bila signifikantno niža u

debelih djevojčica. Apo B je statistički značajno viši u debelih dječaka i djevojčica, dok je omjer Apo A1 i apo B bio signifikantno niži u debele djece. Apo A je pozitivno korelirao s ukupnim kolesterolom, HDL i LDL kolesterolom, ali nije bilo statistički značajne korelacije s VLDL kolesterolom, glukozom, inzulinom te omjerom inzulina i glukoze. Razina apolipoproteina B je negativno korelirala s inzulinom i omjerom inzulina i glukoze. Ta je studija pokazala nepovoljan profil razine apo A u debele djece Kuwaita.

Mensfield i sr. (259) ispitivali su mlade muškarce (17 – 35 godina starosti) i pokazali međuodnos unosa energije, nutritrijenata s koncentracijom lipoproteina plazme i kolesterol ester transfer proteina (C-ETP). Bolesnici su praćeni s obzirom na tjelesnu aktivnost.

Istraživanje je pokazalo da mali WHR bez posebne tjelesne aktivnosti ispitanika je udružen s većom razinom HDL kolesterola i manjom razinom LDL kolesterola. Unos hranom saturiranih i monosaturiranih masti i alkohola, čimbenik je promjena u nekim apolipoproteinima i razine lipoproteina.

Grupa istraživača iz USA (*Hyattsville*) provela je ispitivanje na djeci Afroamerikanaca, djeci bijelaca i Hispanoamerikanaca starosti 4 – 11 godina. Podaci *Third National Health and Nutrition Examination Survey* u koje je bilo uključeno to ispitivanje da WHR se mijenja s dobi, spolu i etničkoj grupi. WHR je bio veći u djece Hispanoamerikanaca. U djece, WHR ima negativnu korelaciju s razinom apo A1 u serumu, a pozitivnu povezanost s koncentracijom apo B dok je omjer apo B/apo A neovisan o godinama ali ne s BMI. Povezanost triglicerida s WHR je bila neovisna o starosti tj. godinama djece ispitanika i BMI. Drugi pokazatelji raspodjele tjelesne mase nisu bili vjerodostojniji od WHR-a. Nije nađena čvrsta povezanost lipoproteina, Lp(a) i WHR. Životna dob, BMI te raspodjela masnog tkiva ne pokazuju značajnu statističku povezanost s apo A1 i apo B. Ne nalaze signifikantne povezanosti razine Lp(a) u serumu i raspodijele masnog tkiva. Razina triglicerida u serumu ne pokazuje statistički značajnu povezanost s WHR neovisnom od godinama i BMI djelce bijelaca i Hispanoamerikanaca.

Wasset i sr. (261) procjenjivali su razinu lipoproteina (a) u bolesnika s NIDDM i normalnom tjelesnom masom te bolesnika s NIDDM i povećanom tjelesnom masom. Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika s NIDDM trajanja dijabetesa oko 12,5 godina, i 15 nedijabetičkih ispitanika sa svim oznakama (kliničkim i statističkim – BMI i WHR) androidne pretilosti, te 10 nedijabetičkih

bolesnika s normalnom tjelesnom masom. Rezultati istraživanja su pokazali da je razina Lp(a) signifikantno veća u svim grupama bolesnika s NIDDM (debeli, mršavi) u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika. Razina Lp(a) u serumu bolesnika s NIDDM i androidnom raspodjelom tjelesne mase bila je viša u odnosu na ispitanike kontrolne skupine s androidnom raspodjelom tjelesnom masom. Razina Lp(a) u serumu nije ovisila i regulaciji glikemije, ali je bila viša u bolesnika s dijabetičkim vaskularnim komplikacijama od onih bolesnika bez komplikacija. Nije postojala statistička povezanost razine Lp(a) s drugim lipoproteinskim parametrima.

Mnoga do sada učinjena istraživanja pokazala su da ne postoji korelacija između leptina i raspodjela tjelesne mase (251, 262, 263).

Jedno istraživanje provedeno u Indiji pokazalo je povezanost leptina natašte s potkožnim masnim tkivom koje je mjereno kompjutoriziranom tomografijom (CT). Nađena je pozitivna korelacija leptina natašte i BMI, a nije bilo korelacije s WHR-om (264). Drugo istraživanje koje je provedeno na zdravim muškarcima u južnoj Indiji također pomoću kompjuterizirane tomografije, izvještava o povezanosti između ukupne abdominalne debljine i razine leptina u krvi (265).

Jedna velika studija provedena je na osobama s povećanom tjelesnom masom (II stupanj) i koja prezentira čvrstu korelaciju razine leptina u serumu i pretilosti koje je procijenjeno s BMI, te postotka tjelesne mase procijenjene opsegom pojasa struka. Izrazito slaba korelacija je nađena između razine leptina u serumu i WHR-a.

Istraživanje provedeno u Švedskoj gdje je visceralno masno tkivo mjereno magnetskom rezonancom pokazalo je pozitivnu korelaciju leptina i visceralnog masnog tkiva (266). Neka novija istraživanja su ispitivala utjecaj leptina na visceralno masno tkivo. Primjenom leptina visceralna debljina smanjila se za 62%, što može imati značajnu ulogu u patofiziologiji abdominalne debljine (267). Prikazana je jedna zanimljiva studija u kojoj su kirurškim zahvatom odstranjene masnoće u Sprague-Dawley štakora, a što je uzrokovalo smanjenje genske ekspresije za leptin za 60% u potkožnom masnom tkivu (268).

Najnovija istraživanja Misra i sr. (269) ukazuju na čvrstu povezanost razine leptina, pretilosti, BMI i raspodjele masnog tkiva procijenjenog opsegom struka. Nije postojala korelacija razine leptina u krvi i raspodjele masnog tkiva procijenjenog WHR-om (269).

Različita veličina masne stanice i djelovanje između depoa u masnom tkivu je dobro poznata i važna činjenica u patofiziologiji metabolizma i kardiovaskularnim

komplikacijama debelih osoba. Cilj prikazanog istraživanja bio je uspoređivati ekspresije leptina u omentumu i potkožnom masnom tkivu s BMI i WHR. Studija je pokazala da je lučenje leptina manje u omentumu nego u supkutanom masnom tkivu; moguće zbog razlike veličine stanice i/ili simpatičke intervencije (270).

Grupa istraživača s Taiwana provela je istraživanje na 1264 djece (647 djevojčica i 617 dječaka), starosti 12-16 godina, s povećanom tjelesnom masom, a koja je procijenjena s BMI i WHR. Istraživanje je pokazalo da su dječaci imali veći BMI, WHR i krvni tlak, nižu razinu leptina, inzulina, triglicerida i HDL kolesterola od djevojčica.

Djeca s višom razinom leptina u plazmi imali povišeni krvni tlak, veću razinu triglicerida i/ili inzulina u usporedbi s djecom niže razine leptina u serumu. Zaključili su da je sindrom inzulinske rezistencije u djece karakteriziran višom razinom krvnog tlaka, dislipidemijom i hiperinsulinemijom, a može biti najraniji biljeg za kardiovaskularni rizik. Povećan BMI u kombinaciji s povećanom razinom leptina je značajan predviđajući čimbenik sindroma insulinske rezistencije školske djece (271).

Utjecaj spolnih hormona na metabolizam lipoproteina i apolipoproteina već duže vrijeme je predmet brojnih ispitivanja. Zanimanje za spolne hormone posljedica je više činilaca. Znamo da žene manje obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti u reproduktivnom dobu, u usporedbi s muškarcima. Jedan od uzroka takovog stanja je različita razina aterogenih i zaštitnih lipoproteina u krvi kod oba spola, za što se smatra da su odgovorni spolni hormoni. Općenito gledajući muškarci imaju veću razinu u krvi triglicerida i VLDL kolesterola, a nižu razinu HDL kolesterola u usporedbi sa ženama (272). U menopauzi žene imaju nižu razinu HDL kolesterola i višu razinu LDL kolesterola u usporedbi sa ženama u reproduktivnom periodu. Smanjenje aterogenih čimbenika postignuto je terapijom estrogenima žena u menopauzi (273). U dva istraživanja dokazano je da primjena estrogena smanjuje razinu LDL kolesterola i povećava koncentraciju HDL kolesterola. Uzimanjem estrogena također se povećava sekrecija velikih dijelova VLDL-a, a i odstranjenje ostataka VLDL-a jetrom (274, 275). Estrogeni povećavaju razgradnju LDL kolesterola povećavajući broj receptora za LDL kolesterol (276). Primjena testosterona ne vodi povećanju razine HDL kolesterola ili promijeni inzulinske osjetljivosti (277). Postoje razlike u djelovanju testosterona, ovisno o načinu i mjestu primjene hormona, budući da se steroidni anabolici uobičajeno daju peroralno, a

testosteron se uobičanjeno primjenjuje intramuskularnim injekcijama. Jedno od objašnjenja različitog djelovanja oralno davanih anabolika i intramuskularnog testosterona na HDL kolesterol je taj, što se testosteron rado aromatizira u 17-beta estradiol, dok oralno davani estrogen nema potentnu formu estrogena (278).

Ispitivanja provedena na životinjskim modelima, pokazuju da utjecaj testosterona na inzulinsku osjetljivost je različit u muških ili ženskih ispitivanih životinja. Ženke miševa kod kojih je primijenjen testosteron imale su smanjenu inzulinsku osjetljivost u odnosu na mišićnu masu, dok je primjena testosterona u muških miševa mnogo složenija (279). Kastrirani muški miševi imaju povećanu inzulinsku rezistenciju, a koja se poboljšava primjenom malih doza testosterona. Primjenom velikih doza testosterona pogoršava se inzulinska rezistencija (280). Za sada se raspolaže s izuzetno malo podataka o djelovanju spolnih hormona na distribuciju lipida u ljudi. Marin i sr. su u svom istraživanju pokazali da primjenom testosterona u srednjovječnih muškaraca i uz abdominalnu debljinu, smanjuje se debljina i poboljšava inzulinska rezistencija (281).

Nadomjesna terapija estrogena oralnim putem primijenjena kod žena u menopauzi povećava koncentraciju HDL kolesterola. To je djelovanje uzrokovano posredovanjem dvaju različitih mehanizama, a jedan je spolna steroidna hidroliza HDL fosfolipida i triglicerida. Istraživanja su dokazala da hepatička lipaza i lipolitički enzim smješten u endotelnoj stanici jetrenog sinusoida, reguliraju razgradnju HDL kolesterola. Aktivnost hepatičke lipaze u plazmi se uobičajeno mijenja iza injekcije heparina, oslobađajući hepatičku lipazu u cirkulaciju. U jednom istraživanju pokazano je da posheparinska aktivacija hepatičke lipaze može biti suprimirana etinil-estradiolom (282) ali i stimulirana androgenim steroidom-oksandrololom. Dokazano je da aktivnost hepatičke lipaze obrnuto je proporcionalna s koncentracijom HDL kolesterola, poglavito s koncentracijom HDL_2 kolesterola u muškaraca i žena koje su u menopauzi (283).

Spolni hormoni imaju također utjecaja na razinu HDL-a u serumu regulirajući sintezu apolipoproteina. Dokazano je da etinilestradiol povećava sintezu HDL apolipoproteina žena u reproduktivnoj dobi (284). Utjecaj estrogena na sintezu apo A bila je istraživana na hepatoma stanicama grupe HepG2. Rezultati istraživanja su pokazali da dodavanje estradiola kulturi stanice u prosjeku uzrokuje povećanje mRNA apolipoproteina A kao i sekretarnog proteina potičući stimulacijsko djelovanje apolipoproteinske sinteze (285). Kasnija istraživanja ukazuju na porast razine

hepatičkog mRNA u štakorima koji su dobivali estrogen (286). Sinteza apolipoproteina A je suprimirana tj. potisnuta androgenim steroidom stanozololom (287), a već otprije je poznato da metiltestosteron izrazito smanjuje sintezu apolipoproteina u pasa.

Primijećeno je da uzimanje oralno estradiola (288) i etinilestradiola (289) dolazi do porasta stvaranja HDL apolipoproteina A1, dok povišene vrijednosti apo A drugi istraživači uzimaju kao razlog smanjenja katabolizam HDL apolipoprotein A1 (290).

Androgeni-progestin, snažno smanjuje HDL, poglavito HDL_2 i to u različitim stupnjevima. Relativno male doze muškog progestina smanjuju razinu HDL-a, dok velika doza trudničkog progestina također značajno smanjuje razinu HDL kolesterola.

Mnoga istraživanja pokušala su približiti međuodnos metaboličkih promjena i spolnih hormona žene u reproduktivnoj dobi i menopauzi. Studije pokazuju (287, 290, 291) da serumski ukupni kolesterol, LDL kolesterol i razina triglicerida u prosjeku su povišene, dok se razina HDL kolesterola smanjuje. Vremenski tijek studija i promjene udružene s prirodnom menopauzom upućuju na postupno povećanje LDL kolestrola, dvije godine koje prethode menopauzi (292).

Reverzibilna menopauza koja je uzrokovana agonistom gonadotropin relasing hormona (GnRH) pokazuje djelomično različito djelovanje (293), moguće zbog različitog gonadotropinskog statusa (stimulacija za vrijeme prirodne menopauze i inhibicija za vrijeme GnRH tretmana).

Masarei i sr. (294) utvrdio je pozitivnu povezanost između globulinskog nosača spolnih hormona (sex binding hormone globulin – SBHG) i koncentracije HDL kolesterola, dok je drugo istraživanje pokazalo da SHBG pozitivno korelira s HDL kolesterolom, a negativno s trigliceridima. Također su dokazali povezanost između SHBG i razinu inzulina iza smanjena debljine i WHR-a (295).

Haffner i sr. (296) utvrdili su povezanost između smanjenja razine SHBG, porasta triglicerida i inzulina te smanjenje HDL kolesterola, neovisno o debljini ili rasporedu masnog tkiva. Dva istraživanja pokazala su pozitivnu korelaciju između smanjene razine SHBG u krvi s porastom masnog tkiva gornjeg dijela tijela (295, 297). Neki autori smatraju da SHBG je predisponirajući faktor nastanka NIDDM (298).

Suprotno ženama, porast koncentracije androgena u muškaraca nije povezan s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti i ako androgeni povisuju

koncentraciju triglicerida, inzulina i smanjuju HDL kolesterol. Mnoge studije pokazale su da je testosteron povezan s smanjenjem kardiovaskularnih rizičnih faktora, poglavito uz nisku razinu HDL kolesterola i porast razine triglicerida. Međutim ta povezanost je jako slaba u žena. Puno je bolje naglasiti da porast androgena u muškaraca nema značajniji utjecaj na porast kardiovaskularnih rizika.

U dvije studije utvrđena je negativna povezanost testosterona i inzulina (299, 300) dok niski SHBG nije signifikantni predznak za razvoj NIDDM, što je pokazano u jednoj velikoj studiji – *Multiple Rise Factor Intervention Trail*, dokazano je, da niska razina SHBG i testosterona usko je povezana s NIDDM (302).

Birkland i sr. (334) u svom su istraživanju pokazali čvrstu korelaciju između inzulinske osjetljivosti i SHBG, umjerenu korelaciju između inzulinske osjetljivosti, ukupnog testosterona i WHR u 23 muškaraca s NIDDM. Taj rad nije pokazao značajnu statističku povezanost između inzulinske osjetljivosti i slobodnog testosterona, slobodnog estradiola i BMI. Dokazana je korelacija između SHBG i inzulinske osjetljivosti, poglavito iza smanjenja debljine i raspodjele tjelesne mase. Suprotno tome Peiris i suradnici (304) pokazali su značajnu korelaciju između SHBG i sekrecije inzulina, ali bez povećanja inzulinske osjetljivosti u periferiji u 10 nedijabetičkih bolesnika.

Smanjenje testosterona i SHBG te povećana tjelesna masa gornjeg dijela tijela uzrokovalo je rana oštećenja neoksidirane razgradnje glukoze u stadiju predijabetesa (305). Sukladno tome, postoji mogućnost oštećenja glikogenske sinteze, što je izvijestio Evans sa sr. (306), u reproduktivnoj dobi žene s povećanom debljinom gornjeg dijela tijela. Grupa finskih istraživača izvještava o povezanosti polimorfizima glikogenske sinteze u NIDDM (307). Nestler je nepobitno dokazao da je SHBG oznaka tj. biljeg inzulinske rezistencije (308).

U studijama koje su ispitivale odnos između raspodjele masnog tkiva i spolnih hormona u muškaraca, dokazano je da raspodjela masnog tkiva nema pozitivnu korelaciju s porastom koncentracije slobodnog testosterona (307, 309).

U drugoj studiji nađena je slaba povezanost između koncentracije testosterona i povećane debljine gornjeg dijela tijela (310).

Niska razina androgena kako je već rečeno udruženo je s NIDDM, povećanom visceralnom debljinom i vjerojatno utječe na razvoj ateroskleroze. U prikazanoj studiji istraživano je djelovanje tjelovježbe na razinu Dehydropiandrosteron (DHEA) u odnosu na raspodjelu masnog tkiva i metabolički status NIDDM u 20 bolesnika.

Tjelovježba nije utjecala na tjelesnu težinu, BMI, inzulin i testosteron, već na razinu DHEA. Tjelovježba je pojačala efekt DHEA, neovisno o poboljšanju metabolčkog statusa i raspodjele masnog tkiva u bolesnika s NIDDM (311).

Pacifička populacija i bijelci uspoređeni su s obzirom na androgeni status. Ispitivanje je provedeno na 77 Malezijaca i 16 bijelaca. Utvrđeno je da je testosteron u NIDDM snižen u obje grupe. Testosteron je obrnuto proporcionalan BM i WHR. U žena Malezije razina SHBG, u NIDDM, je niža od bjelkinja i u reproduktivnom dobu i menopauzi. Malezijske žene imaju veći androgeni profil od žena Europe (312).

Razina leptina u plazmi usko je povezana sa stupnjem debljine i regulirana je glađu ili sitošću. Kod smanjene razine leptina ob/ob ženke miša, tretiranje leptinom, povećava se razina LH u serumu te povećava težina ovarija i maternice u usporedbi s kontrolnom skupinom i tako obnavlja fertilitet. Budući da hipotalamus glodavaca luči gen za receptore leptina, leptin potiče pojavu gonadotropina najvjerojatnije utičući na reproduktivni neuroendokrini sustav. Direktni utjecaj leptina na ovarij je također demonstriran u štakora s policikličnim ovarijem suprimirajući sinergistički efekt IGF-a na stimulirajuće stvaranje estradiola s FSH. Kod ispitivanja na humanoj populaciji gena za receptor leptina i njegova ekspresija u hipotalamusu i ovariju, leptin smanjuje stvaranje estradiola tj. granulosa stanice ovarija. Na kraju, najnovija istraživanja te pojačano zanimanje utjecaja leptina u reproduktivnoj funkciji, pružile su novo svjetlo na čvrstu povezanost prehrane i reproduktivne funkcije, ističući važnost proučavanja mehanizama i utjecaja prehrane u brojnim bolestima ovarija (313).

6. Z A K L J U Č A K

1. U trenutku optimalne regulacije glikemije bolesnika s novootkrivenom šećernom bolešću i hiperlipidemijom nastale su slijedeće promjene:

a) Statistički značajno sniženje razine ukupnog kolesterola, HDL2 kolesterola, VLDL kolesterola i triglicerida, uz naputak da nije postignuta optimalna tj. preporučena razina lipoproteina.

b) Statistički značajno povećanje razine HDL3 kolesterola.

c) Statistički značajno povećanje razine apolipoproteina B.

d) Statistički značajan porast razine lipoproteina (a), i to u bolesnika liječenih oralnim antidijabeticima – glibenklamidom. Bolesnici liječeni samo dijetom nisu imali porast razine lipoproteina (a).

e) Regulacija glikemije nema utjecaja na razinu leptina natašte i poslije obroka.

2. U novootkrivenih bolesnika s inzulin neovisnom šećernom bolešću i hiperlipemijom raspodjela masnog tkiva utječe:

a) U ženskih boelsnica s NIDDM razina apolipoproteina A1 u trenutku otkrivanja šećerne bolesti i HDL kolesterol u trenutku regulirlane glikemije negativno koreliraju s opsegom struka. Razina triglicerida pozitivno korelira s opsegom struka u trenutku optimalne regulacije glikemije.

b) U ženskih bolesnica s NIDDM razina apolipoproteina A1 u trenutku otkrivanja šećerne bolesti i razina HDL3 kolesterola u trenutku regulirane glikemije negativno koreliraju s WHR-om.

c) U ženskih bolesnica s NIDDM mlađih od 50 godina života razina apolipoproteina A1 u trenutku otkivanja šećerne bolesti negativno korelira s opsegom struka. Razina apolipoproteina B pozitivno korelira s opsegom struka u trenutku optimalno regulirane glikemije. Razina HDL3 kolesterola negativno korelira WHR-om u momentu optimalne regulacije glikemije. Nema korelacije lipoproteina i apolipoproteina s BMI.

d) U ženskih bolesnica s NIDDM starijih od 50 godina života opseg struka negativno korelira s apolipoproteinom A1 u trenutku otkrivanja šećerne bolesti, a razina HDL kolesterola i HDL3 kolesterola u trenutku optimalne regulacije glikemije. Opseg struka pozitivno korelira s trigliceridima tijekom praćenja u svim pregledima, a razina VLDL kolesterol u trenutku optimalne

regulacije glikemije. WHR negativno korelira s razinom apolipoproteina A1 u trenutku otkrivanja šećerane bolesti i razina HDL3 kolesterola u trenutku optimalne regulacije glikemije. Nema korelacije lipoproteina i apolipoproteina s BMI.

e) U muških bolesnika s NIDDM mlađih od 50 godina života razina apolipoproteina AI negativno korelira s opsegom struka i BMI u trenutku otkrivanja šećerne bolesti. U trenutku optimalne regulacije glikemije opseg struka pozitivno korelira s razinom triglicerida. WHR pozitivno korelira s VLDL kolesterolom i razinom triglicerida, a negativno korelira s razinom HDL kolesterola. U drugoj kontroli razina HDL2 kolesterola negativno korelira s opsegom struka dok razina VLDL kolesterola pozitivno korelira. Razina HDL2 kolesterola negativno korelira s BMI a pozitivno s WHR-om.

f) U muških bolesnika s NIDDM starijih od 50 godina života ne postoji statistički značajna povezanost lipoproteina i apolipoproteina s raspodjelom masnog tkiva procijenjenom opsegom struka, s BMI i WHR-om.

g) Razina leptina natašte i poslije obroka u bolesnika s NIDDM i hiperlipidemijom pozitivan korelira s opsegom struka i WHR-om. Ne postoji povezanost leptina natašte i poslije obroka s raspodjelom masnog tkiva procijenjenog s BMI.

3. Nismo našli statističku značajnu razliku u frakcijama lipoproteina i apolipoproteina u odnosu na spol (muško – žensko). Nije nađena razlika u razini frakcija lipoproteina i apolipoproteina u bolesnica s NIDDM u fertilnoj dobi u odnosu na bolesnice s NIDDM u vrijeme postmenopauze.

- U novootkrivenoj inzulin neovisnoj šećernoj bolesti žene imaju trostruko višu razinu leptina natašte i poslije obroka u odnosu na muške bolesnike s NIDDM. ***Razina leptina žena i muškaraca s NIDDM starijih od 50 godina života je statistički značajno viša u odnosu na mlađe žene i muškarce s NIDDM.***

7. SAŽETAK

Učinjena je prospektivna studija otvorenog tipa u koju je bilo uključeno 200 novootkrivenih bolesnika s NIDDM i hiperlipoproteinemijom. Tijekom ispitivanja iz studije je isključeno 64 bolesnika s NIDDM zbog nepridržavanja uputa dobivenih od istraživača: nedolaska na kontrole, prelazak na inzulinsku terapiju, prestanak menstruacije, uzimanje oralnih kontraceptiva, hipolipemika, diuretika ili beta blokatora. Kao kontrolna grupa uzeto je 200 ispitanika s hiperlipoproteinemijom, a čija je teleracija glukoze uredna. bolesnici s NIDDM podjeljeni su u dvije skupine. Prva skupina su muškarci (N = 86), a druga žene (N = 52). Te dvije skupine su podjeljene u podskupine: do 50 godina života i iznad 50 godina života. Studijom se ispitivalo kakove i u kom opsegu nastaju promjene u bolesnika s NIDDM i hiperlipidemijom u trenutku optimalne regulacije glikemije razine lipoproteina, apolipoproteina i leptina. Također je ispitivano utjecaj raspodjele masnog tkiva na određene frakcije lipoprotein, apolipoproteina i leptina. Ispitivano je postojanje razlika u određenim frakcijama lipoproteina, apolipoproteina i leptina u odnosu muško – žensko, odnosno fertilna dob bolesnica u odnosu na postmenopauzalno razdoblje.

U trenutku optimalne regulacije glikemije (HbA1c = ili manji od 6,30%) bolesnika s novootkrivenom NIDDM i hiperlipidemijom nastale su slijedeće promjene: statistički značajno sniženje ukupnog kolesterola, HDL2 kolesterola, VLDL kolesterola i triglicerida, uz napomenu da nije postignuta optimalna tj. preporučena razina lipoproteina. Također je povećana razina HDL3 kolesterola i apo B. Bolesnici koji su uzimali glibenklamid za regulaciju glikemije imaju statistički značajan porast razine Lp(a) ($p < 0,045$), dok bolesnici liječeni samo dijetom nisu imali porast razine Lp(a). Regulacija glikemije nema utjecaja na razinu leptina u serumu. U bolesnica s NIDDM, u trenutku optimalne reguliranosti šećerne bolesti razina HDL kolesterola negativno korelira s opsegom struka, dok razina triglicerida pozitivn korelira s opsegom struka. HDL3 kolesterol negativno korelira s WHR om. U bolesnica s NIDDM koje su mlađe od 50 godina razina apo B pozitivno korelira s opsegom struka. U bolesnica s NIDDM starijih od 50 godina razina HDL kolesterola i HDL3 kolesterola negativno korelira s opsegom struka u trenutku regulirane glikemije, dok s razinom triglicerida i VLDL kolesterola

pozitivno koreliraju. WHR u žena negativno korelira s razinom HDL3 kolesterola. U muških bolesnika s NIDDM mlađih od 50 godina razina triglicerida pozitivno korelira s WHR i opsegom struka u trenutku regulirane glikemije. Postoji također pozitivna korelacija VLDL kolesterola s WHR-om, dok je negativna s razinom HDL kolesterola. Razina HDL2 kolesterola negativno korelira s BMI a pozitivno s WHR-om. U muških bolesnika starijih od 50 godina života ne postoji statistički značajna povezanost lipoproteina i apolipoproteina s količinom i raspodjelom masnog tkiva procijenjenom opsegom struka, s BMI i WHR-om. Razina leptina natašte i poslije obroka u bolesnika s NIDDM i hiperlipidemijom pozitivno korelira s opsegom struka i WHR-om. Tijekom istraživanja nije nađena statistički značajna razlika u lipoproteinima i apolipoproteinima u odnosu na spol kao ni u bolesnica u fertilnoj dobi u odnosu na one u postmenopauzi. Žene s NIDDM imaju trostruko višu razinu leptina natašte i poslije obroka u odnosu na muške bolesnike s NIDDM. Razina leptina žena i muškaraca starijih od 50 godina života je statistički značajno viša u odnosu na mlađe žene i muškarce s NIDDM.

8. SUMMARY

An open prospective study including 200 newly detected patients with NIDDM and hyperlipoproteinemia was carried out. Sixty-four patients with NIDDM were excluded from the study for failing to comply with the instructions by the researchers: loss to follow-up, switch to insulin therapy, cessation of menstrual periods, taking oral contraceptive agents, hypolipemics, diuretics or beta blockers. The control group consisted of 200 subjects with hyperlipoproteinemia and normal glucose tolerance. Patients with NIDDM were divided in two groups. The first group consisted of men (N=86), and the other of women (N=52). These two groups were further divided into subgroups: subjects below and above 50 years of age. The study aimed to determine the type and extent of changes occuring in patients with NIDDM and hyperlipidemia at the moment of optimal glycemic control, lipoprotein, apolipoprotein and leptin levels, as well as the influence of fat tissue distribution on individual lipoprotein, apolipoprotein and leptin fractions. Possible sex-related differences in particular lipoprotein, apolipoprotein and leptin fractions and the fertile age of female patients as compared to postmenopausal one, respectively, were studied.

The following changes occurred at the moment of optimal glycemic control (HbA1c≤6.30%) in patients with newly detected NIDDM and hyperlipidemia: statistically significant reduction in total, HDL2 and VLDL cholesterol and triglycerides, although lipoprotein level was not optimal. HDL3 cholesterol and apo B levels were increased. Patients taking glibenclamide for glycemic control had a statistically significant increase in Lp(a) ($p<0.045$), whereas patients on diet alone did not reveal such an increase. Glycemic control had no effect on serum leptin level. In women with NIDDM, at the moment of optimal diabetes control, HDL cholesterol level negatively correlated with waist circumference, while triglyceride level showed a trend of positive correlation with waist circumference. HDL3 cholesterol showed negative correlation with WHR.l Women with NIDDM younger than 50 yrs. revealed positive correlation between apo B level and waist circumference. Women with NIDDM older than 50 yrs. showed negative correlation of HDL and HDL3 cholesterol levels to waist circumference at the moment of good glycemic control, whereas their correlation with triglyceride and VLDL cholesterol was found to be positive. WHR showed negative correlation with HDL3 cholesterol level. In men

with NIDDM younger than 50 yrs. at the moment of good glycemic control positive correlation was found between triglyceride level and WHR and waist circumference. Correlation of VLD cholesterol to WHR was also positive, whereas to HDL cholesterol it was found to be negative. HDL2 cholesterol correlated negatively with BMI, but positively with WHR. No statistically significant correlation of lipoproteins and apolipoproteins with fat tissue distribution as defined by waist circumference, and BMI and WHR was found in male patients older than 50 yrs.. Fasting and postprandial leptin levels in patients with NIDDM and hyperlipidemia showed positive correlation with waist circumference and WHR. No statistically significant sex-related difference in lipoprotein and apolipoprotein fractions was observed, the same holding true for women of fertile age as compared to those in postmenopause. Female subjects with NIDDM had three times higher fasting and postprandial leptin levels in comparison with male subjects with NIDDM. Leptin level in women and men older than 50 yrs. of age was observed to be statistically significantly higher as compared to younger women and men with NIDDM.

9. LITERATURA

1. Reiner Ž. Lipidi i kardiovaskularne bolesti. Liječ Vjesn 1990; 112:243-9.

2. Newton KM, Lacroix AZ, Buist DSM. Overview of Risk Factors for Cardiovascular Disease. In: Goldman MB, Hatch (eds.) Women and Health. 1st ed. San Diego: Academic Press 2000, p. 757-70.

3. Reiner Ž. Patofiziologija ateroskleroze. I. Oblici i stupnjevi razvoja aterosklerotičnih promjena. Liječ Vjesn 1990; 112:118-23.

4. Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Brewer HB Jr. Type III hyperlipoproteinemia: Defective metabolism of an abnormal apolipoprotein E. Science 1981; 211:584-6.

5. Fojo SS, Brewer HB Jr. Hypertrigliceridaemia due to genetic defects in lipoproteinlipase and apolipoprotein C-II. J Intern Med 1992; 231:669-77.

6. Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S, Hoeg JM. Genetic defects in human plasma apolipoproteins. Atherosclerosis Rev 1991; 23:51-61.

7. Zannis VI, Kan HY, Kritis A, Zanni EE, Kardassis D. Transcriptional regulatory mechanisms of the human apolipoprotein genes in vitro and in vivo. Curr Opin Lipidol 2001; 12(2): 181-207.

8. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, drugo izd. Zagreb: Naprijed; 1997. str. 718-24.

9. Amatruda JM, Welle S. Obesity. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Editors. Endocrinology and metabolism. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 1995. p. 1271-313.

10. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Čistulović F i sur. Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada, 1995, str. 471-84.

11. Libby P. Atherosclerosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1345-52.

12. Laakso M, Letho S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev 1997; 5 (4): 294-314.

13. Reiner Ž, Sučić M. Poremećaji metabolizma lipida i purina. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina 2, I. izd., Zagreb: Naprijed, 1991, str. 1361-9.

14. Reiner Ž. Oksidacija lipoproteina – ključno zbivanje u razvoju ateroskleroze. U: Lipidi 5, Ljubljana: Lek, 1995, str. 13-7.

15. Reiner Ž. Liječenje hiperlipidemija. U: Duraković Z i sur. Primjena lijekova u starijoj dobi. Zagreb: Naprijed, 1991, str. 161-9.

16. Schumaker V, Lambertas A. Lipoprotein metabolism: Chilomicrons, very low-density lipoproteins and low-density lipoproteins. U: Lusis AJ, Rottes JI, Sparkes RS (eds.) Molecular genetics of coronary artery disease. Karger: Basel, 1992, str. 100-5.

17. Kuller LH, Meilahn EN. Risk factors for cardiovascular disease among women. Curr Opin Lipidol 1996;7:203-8

18. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protecitve factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1977; 62:707-15.

19. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. JAMA 1984; 251:365-74.

20. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomizirano kliničko ispitivanje snižavanja kolesterola u 4.444 bolesnika s koronarnom bolesti srca:

Scandinavian Simvastatin Study (4S). Reprinted from THE LANCET Nov 1994; Vol 344, No. 8934: 1383-9.

21. Fueberg CD. Natural statins and strok risk. Circulation 199; 99:185-8.

22. Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Inc. 1991; 1814-25.

23. Grundy SM. Atlas of lipid disorders. 1st ed. New York: Gower Medical Publishing; 1990.

24. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathways for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34-47.

25. Huff MW, Burnett JR. 3-hydroxy-3-metyhlglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and hepatic apolipoprotein B secretion. Curr Opin Lipidol 1997; 8:138-45.

26. Grundy SM. Pathogenesis of hyperlipoproteinemia. J Lipid Res 1984; 25:1611-8.

27. Lee RS, Hatch RT. Sharper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. J Lab Clin Med 1963; 61:518-28.

28. Williams PT, Vranizan KM, Austin MA, Krauss RM. Association of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status, and estrogen therapy with high-density lipoprotein subclasses. Arterioscler Thromb 1993; 13:1645-61.

29. Brwer HB. Current concepts of the molecular structure and metabolism of human apolipoproteins and lipoproteins. Klin Wochenschr 1981; 59:1023-35.

30. Li WH, Tanimura M, Luo CC et al. The apolipoprotein multigene family: Biosynthesis, structure, structure-function relationships and evoluation. J. Lipid Res 1988; 29:245-271.

31. Brewer HB Jr, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins in human plasma: An overview. Clin Chem 1988; 34:4-8.

32. Kostner GM. High-density lipoproteins, composition analysis and significance as antirisk/risk factor for atherosclerosis. J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 19:558-560, 1981

33. Ordovas JM, Schaefer EJ, Salen D et al. Apolipoprotein AI gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. N.Eng.J.Med. 314:671-679, 1986

34. Wieagraber KH, Innenarity TL, Mahley RW. Role of lysin residues of plasma lipoproteins in high affinity binding to cell surface receptors on human fibroblasts. J.Biol.Vhem. 253:9053-9062, 1978

35. Evans RW. Coronary Heart Disease, Lipid Metabolism, and Steroid Hormones in Women. In: Goldman MB, Hatch MC, eds. Women Health. 1st ed. San Diego: Academic Press, 2000, p. 839-854.

36. Hospattankar AV, Higuchi K, Law SW et al. Identification of a novel in-frame translation stop codon in human intestine apoB mRNA. Biochem Biophys Res Commun 1987; 148:279-285.

37. Cladaras C, Hadzopoulou – Cladaras M, Nolte R, Atkinson D, and Zanis V. The Complete sequence and structural analysis of human apolipoprotein B-100; relationship between apoB-100 and apoB-48 forms. EMBO Journal 5, 1986; 3495-3507.

38. Avogardo P, Cazzoleto G. Are apolipoprotein better discriminator than lipids for atherosclerosis. Lancet 1979; 28:901-903.

39. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. Clin Chim Acta 1999; 286:163-180.

40. Gevers leuven JA. Sex steroids and lipoprotein metabolism. Pharmacol Ther 1994; 64:99-126.

41. Reiner Ž. Učinci androgena i drugih spolnih hormona na serumske lipoproteine. Liječ Vjesn 196; 118(suppl.1): 33-7.

42. Mahley RW, Hui DY, Innerarity TL, Weisgraber KH. Two independent lipoprotein receptors on hepatic membranes of dog, swine, and man: Apo-B, E and apo-E receptors. J Clin Invest 1981; 68:1197-206.

43. Bengston G, Olivercrona T. Lipoprotein lipase. Mechanism of product inhibition. Eur J Biochem 1980; 106:557-62.

44. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. Release of endothelial lipoprotein lipase by plasma lipoproteins and free fatty acids. J Biol Chem 1989; 264:4349-55.

45. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low-density lipoprotein production. Curr opin Lipidol 1997; 8:146-53.

46. Brown MS, Glodstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. Sci Am 1984; 251(5): 58-66.

47. Strickland DK, Ashcom JD, Williams S et al. Sequence identity between alpha2-macroglobulin receptor and low-density-lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifactorial receptor. J Biol Chem 1990; 265:17401-4.

48. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. J Clin Invest 1987; 80:1571-7.

49. Sloop CH, Dory L, Roheim PS. Interstitial fluid lipoproteins. J Lipid Res 1987; 28:225-37.

50. Ross R, Glomset JA. The Pathogenesis of Atherosclerosis (First of Two Parts). New Engl J Med 1976; 295(7): 369-77.

51. Ross R, Glomset JA. The Pathogenesis of Atherosclerosis (Second of Two Parts). New Engl J Med 1976; 295(8): 420-5.

52. Brousseau ME, Kauffman RD, Herderick EE, Demosky SJ Jr, Evans W, Marcovina S, Santamarina-Fojo S, BrewerHB Jr, Hoeg JM. LCAT Modulates atherogenic plasma lipoproteins and the extent of atherosclerosis only in the presence of normal LDL receptors in transgenic rabbits. Arteriosclear Thromb Vasc Biol 2000; 20:450-8.

53. Eisenberg S. High-density lipoprotein metabolism. J Lipid Res 1984; 25:1017-58.

54. Barbaras R, Puchois P, Grimaldi P et al. Relationship in adipose cells between the presence of receptor sites for high-density lipoprotein and the promotion of reverse cholesterol transport. Biochem Biophys Res Commun 1987; 149:545-54.

55. Glomset JA. The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase in the metabolism of high-density lipoproteins. J Lipid Res 1966; 7:638-48.

56. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. J Lipid Res 1995; 36:211-28.

57. Tall AR. Plasma lipid transfer proteins. J Lipid Res 1986;27:361-7.

58. Glomset JA, Jansen ET, Kennedy R, Dobbins J. Role of plasma lecithin: cholesterol acyltransferase in the metabolism of high density lipoproteins. J Lipid Res 1966; 7: 638-48.

59. Rider A, Levy I, Freddrickson D. “Sinking” pre -β lipoprotein and the Lp antigen. Circulation 1970; 42: Suppl III-10 A-34.

60. Shuttz YS, Shreffler CF. The genetics of Lp antigen: Its quantification and distribution in a sample population. Ann Hum Genet 1974; 38:39-46.

61. Gaubatz YW, Heideman C, Gotto AM, Morisett JD, Bahlen GH. Human plasma lipoprotein (a): structural properties. J Biol Chem 1983; 258:4582-9.

62. Scanu AM. Lipoprotein(a): genetic risk factor for premature coronary heart disease. JAMA 1992; 267:3326-9.

63. Frank SL, Klisak I, Sparks RS. The apolipoprotein (a) gene resides on human chromosome 6q 26-27 in close proximity to the homologous gene for plasminogen. Hum Genet 1988; 79:352-6.

64. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. J Clin Invest 1987; 80:458-65.

65. Rosengren A, Wilhelmsen L, Erikson E. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in general population sample of middle aged men. Br Med J 1990; 301:1248-51.

66. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Karntz JA, Gotto AM. Association of levels lipoprotein Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986; 74:758-65.

67. Albers JJ, Hazzard WR. Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) lipoprotein. Lipids 1974; 15-26.

68. Jelaković B, Laganović M, Kuzmanić D. Lipoprotein(a) – misteriozni kotačić aterogeneze. Liječn Vjesn 2002; 124:366-371.

69. EdelsteinC, Mandala M, Pfaffinger D. Determinants of lipoprotein(a) assembly. A study of wild-type mutant apolipoprotein(a) phenotypes isolated from human and rhesus monkey lipoprotein(a) under reductive conditions. Biochemistry 1995; 34:16483-92.

70. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysology. Int J Clin Lab Res 1997; 27:14-23.

71. Bard JM, Delattre-Lestavel S, Clavey V, Ponto O, Derudas B, Parra HJ, et al. Isolation and characterization of two subspecies of LP(a), one containing apo E and on free of apo E. Biochem Biophys Acta 1992;1127:124-30.

72. Kempler G, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F. Lipoprotein(a) is not metabolic product of the other lipoproteins containing apolipoprotein B. Biochem Biophys Acta 1974;15-26.

73. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. J Clin Chem 1993; 83:137-42.

74. White AL, Landford RE. Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). Curr Opin Lipidol 1995; 6:75-80.

75. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GN, Deiplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. Clin Lab Sci 1996; 33 (6): 495-543.

76. Slunga L, Johnson O, Dahlen GH. Changes in Lp(a) lipoprotein levels during the treatment of hypercholesterolaemia with simvastatin. Eur J Clin Pharamacol 1992; 43:369-73.

77. Rader DJ, Mann WA, Cain W. The low-density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. J Clin Invest 1995; 95:1403-8.

78. Uterman G. The mysteries of lipoprotein(a). Science 1989; 246:904-10.

79. Farish E, Rolton HA, Barens JF. Lipoprotein(a) and postmenopausal estrogen. Acta Endocrinol (Copenhagen) 1993; 129:225-8.

80. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for mayor coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol 1996; 77:1179-84.

81. Averna MR, Barbagallo CM, Ocello L. Lp(a) levels in patients undergoing aorto-coronary bypass surgery. Eur Heart J 1992; 13:1404-8.

82. Sachs DB. Carbohydrates. U: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz F, eds. Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 928-1000.

83. Weir GC, Halban PA. Islet cell hormones: Production and degradation. U: Becker KL,ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincot Williams & Wilkins, 2001: 1296-1303.

84. Docherty K, Steiner DF. Molecular and cellular biology of the beta cell. U: Ellenberg & Rifkins's, eds. Diabetes mellitus. Stamford, Connecticut : Appleton & Lange, 1997: 29-48.

85. Howell SL. The biosynthesis and secretion of insulin. U: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of diabetes, Oxford: Blackwell Science, 1997: 81-84.

86. Orci L, Vassalli JD, Perrelet A. The insulin factory. Sci Am 1988; 259: 85-94.

87. Flatt PR. The structure and phylogeny of insulin. U: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell Science, 1997: 71-79.

88. Hadley ME. Pancreatic Hormones and Metabolic Regulation. U: Hadley ME, ed. Endocrinology. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 2000: 250-276.

89. Duckworth WC, Bennet RG, Hamel FG. Insulin Degradation: Progress and Potential. Endocr Rev 1998;19(5):608-624.

90. Ruderman NB, Tornheim K, Goodman MN. Fuel homeostasis and intermediary metabolism of carbohydrate, fat and protein. U: Becker KL, ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. New York: Lippincot Williams & Wilkins, 2001:1257-1271.

91. Rhoades R, Pflanzer R. The Endocrine Pancreas. U: Rhoades R, Pflanzer R, eds. Human Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1996:442-463.

92. Considine RV, Considine EL, Williams CJ et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. J Clin Invest 1995; 95:2986-8.

93. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. Diabetes 1996; 45:1511-5.

94. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationship in obese and non-obese humans. Diabetes 1996; 45:695-8.

95. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. Diabetes 1996; 699-701.

96. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteriods is accompanied by body weight loss and reduced body intake. J Biol Chem 1995; 207:15958-61.

97. Bianda TL, Glatz Y, Boemi-Schnetzler M, Froesch ER, Schmid C. Effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I on serum leptin in GH-deficient adults. Diabetologia 1997; 40(3): 363-4.

98. Mantzoros CS, Qu D, Fredrich RC et al. Activation of beta3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. Diabetes 1996; 45:909-14.

99. Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short term hyperthyrodism has no effect on leptin levels in man. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:497-9.

100. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygus obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nat Genetic 1996; 12:318-20.

101. Remesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? FEBS Letters 1997; 402:9-11.

102. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al. Endotoxin and cytokines expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. J Clin Invest 1996; 97:2152-7.

103. Metelko Ž, Babić Z, Car N, Pavlić-Renar I, Ročić B, Škrabalo Z, Granić M. The Croatian model of diabetes care and St. Vincent Declaration. Diab. Nutr Metabol 2000; 13:178-180.

104. Pavković P. Model ranog otkrivanja poremećaja metabolizma ugljikohidrata u radnim kolektivima organiziranom akcijom detekcije šećerne bolesti. Magistarski rad, Zagreb, 1988.

105. Dinneen , Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non- insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1992; 327: 707

106. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent niddm - genetic and clinical implications. Diabetes. 1995; 44: 863.

107. Mccarthy MI. Froguel P. Hitman GA. The genetics of non-insulin-dependent diabetes mellitus - tools and aims. Diabetologia 1994; 37: 959

108. Phillips DIW. Birth weight and the future development of diabetes - a review of the evidence. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2):B 150.

109. Ong KKL, Dunger DB. Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Ped Endocrinol Metabol. 2000; 13 (supp 6): 1419.

110. Homodelarche F. Beta-cell behavior during the prediabetic stage - part ii - non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism 1997; 23:473.

111. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of a diabetes development. Diabetes Care 2001; 24:89.

112. Alberti K.G.M.M., Gries F.A. Management of Non-Insulin-Dependant Diabetes Mellitus in Europe: a consensus view. Diabetic Med 1988; 5:275-281.

113. Trinder P. Determination of glucose in blood using oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969; 6:24-27

114. Vučić M, Petrović S, Mesić R, Ročić B. An automated immunoturbimetric assay for HbA1c determination. Diab Croat 1998; 27:81-4.

115. Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994.

116. Nauck M, Maerz W, Haas B, Wieland H. Homogenous assay for direct determination of high density lipoprotein cholesterol evaluated. Clin Chem 1996; 42:424-429.

117. Kostner GM, Molinari E, Pichler P. Evaluation of a new HDL2/HDL3 quantitation method based on precipitation with polyethylene glycol. Clin Chem Acta 1983; 148:139-47.

118. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499.

119. Tate JR, Rifai N, Berg K, Coudrec R, Dati F, Kostner GM et al. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay system and commercial calibrators. Clin Chem 1998; 44:1629-40.

120. WHO Physical status: the use of interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organisation, Tehnical Report Series 1995; 854:368-9.

121. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML etc: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New Eng J Med 1996; 334:292.

122. Lean ME. Pathophysiology of obesity. Proceedings of the Nutrition Society 2000; 59(3): 331-6.

123. Barrett-Connor E, Orhard T. Diabetes and heart disease. In Diabetes America. Diabetes Data Compiled 1984. National Diabetes Data Group. Washington, DC, Dept. of Health and Human Services, 1985; 14:1-41.

124. Reaven GM. Non-insulin-dependant diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Metabolism 1987; 36(Suppl. 1): 1-8.

125. Salomaa VV, Tuomilehto J, Jaunhianen M. et al. Hypertriglyceridemia in different degrees of glucose tolerance in a Finish population-based study. Diabetes Care 1992; 15:657-65.

126. Reveter JL, Senti M, Rubies-Prat J. et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. Diabetes Care 1994;17:189-94.

127. Report of the National Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med 1988; 36:148.

128. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res 1987; 28:613-628.

129. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin dependant diabetes mellitus. Am J Med 1987; 83(Suppl. 3A): 31-40.

130. Taskien MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992; 41(Suppl. 2): 12-17.

131. Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. Endocrine Rev 1994; 15:263-274.

132. Lopes-Virella MF, Klein RL, Virella G. Modification of lipoproteins in diabetes. Diabetes/Metab Rev 1996; 12:69-90.

133. Verges BL. Dyslipidemia in diabetes mellitus. Diabetes/Metab Rev 1999; 25(Suppl. 3): 32-40.

134. Eisenberg S, Gavish D, Oschry Y et al. Abnormalities in very low, low and high density lipoproteins in hypertrigyceridemia. Reversal towards normal with bezafibrate treatment. Journal of Clinical Investigation 1984; 74:470-82.

135. Bagdale JD, Lane JT, Subbaiah PV et al. Accelerated cholesterol ester transfer in NIDDM. Atheroslcerosis 1993; 104:69-77.

136. Fielding CJ, Reaven GM, Fielding PE. Human non-insulin dependent diabetes: identification of a defect plasma cholesterol transport normalized in vivo by insulin and in vitro by selective immunoabsorption of apolipoprotein E. Proc Nail Acad Sci USA 1998; 79:6365-6369.

137. Caste C, Kuiper S, Blake W, Paigen B, Marotti K, Melchior G. Remodeling of the HDL in NIDDM a fundamental role for cholesteryl ester transfer protein. Am J Physicl 1998; 274:1091-1098.

138. Anderson DW, Nichols AV, Pan SS, Lindgren FT. High density lipoprotein distribution. Resolution and determination of three major components in a normal population sample. Atherosclerosis 1978; 29:161-79.

139. Golny A, Zech L, Shi MZ et al. High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turn-over using titrated HDL. J Clin Endocrinal Metab 1987; 65:512-518.

140. Harno K, Nikkila EA, Kuusi T. Plasma HDL-cholesterol and postheparin plasma hepatic endothelial lipase activity: relationship to obesity and non-insulin dependent diabetes. Diabetelogia 1980; 19:281.

141. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein trigyceride and cholesterol concentrations. New England Journal of Medicine 1984; 311:953-9.

142. Taskien MR, Nikkla EA, Kuusi T, Harno K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. Diabetologica 1982; 22:46-50.

143. Rabkin SW, Boyko E, Streja DA. Changes in high density lipoprotein cholesterol after initiation of insulin therapy in non-insulin dependent diabetes mellitus: relationship to changes in body weight. American Journal of Science 1983; 285:14-20.

144. Paisey R, Elkeles RS, Hambley J et al. The effects of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipoproteins and triglyceride removal. Diabetologia 1978; 15:81-5.

145. Kennedy L, Walshe K , HaddenDR et al. The effect of intensive dietary therapy on serum high density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a prospective study. Diabetologia 1982; 23:24-7.

146. Laakso M, Letho S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting CHD mortality and morbidity in patients with NIDDM. Atherosclerosis 1993; 88: 1421-1430.

147. Taskien MR, Harno K, Nikkla EA. Serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. Acta Endocrinologica 1984(suppl.); 262:95-99.

148. Huuponen RK, Viikari JS, Saarima H. Correlation of serum lipids with diabetes control in sulfonylurea treated diabetic patients. Diabetes Care 1984; 7:575-578.

149. Harris MI. Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population. Diabetes Care 1991; 14:366-374.

150. Griffin BA, Freedman DJ, Tait GW et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions; relative contribution of small dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis 1994; 106:241-253.

151. Packard CJ, Gaw A, Demant T, Shepherd J. Development and application of a multicompartmental model to study very low density lipoprotein subfraction metabolism. J Lipid Res 1995; 36:172-187.

152. Packaed CJ, Demant T, Stewart JP et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. J Lipid Res 2000; 41:305-318.

153. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Galland-Jos C, Gambert P, Verges B: metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. Eur J Clin Invest 2000; 30:685-694.

154. Battula SB, Fitzsimons O, Moreno S et al. Post-prandial apolipoprotein B48 and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes: do statins have a specific effect on triglyceride metabolism? Metabolism 2000; 49:1-7.

155. Takeichi S, Yukawa N, Osawa Motokim Saito T et al. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. Atherosclerosis 1999; 142: 309-315.

156. Steinberg D, Parthasaraty C, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond Cholesterol: modifications of LDL which increase its atherogenicity. N Eng J Med 1987; 28:495-509.

157. Dimitriadis E, Griffin M, Owens D, Johnson A, Collins P, Tomkin GH. Oxidation of low density lipoprotein in non-insulin dependent diabetes: its relationship to fatty acid composition. Diabetologia 1995; 38:1300-1306.

158. Dimitriadis E, Griffin M, Owens D, Johnson A, Collins P, Tomkin GH. Lipoprotein composition in NIDDM. The effect of dietary oleic acid on composition and oxidisability and function of low and high density lipoproteins. Diabetelogia 1996; 39:667-676.

159. Prescott J, Owens D, Johnson A, Collins P, Tomkin GH. The relationship between low density lipoprotein fatty acid composition and size in diabetes. Biochim Biophys Acta 1999; 1439:110-116.

160. Lyon T, Jenkins A. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. Curr Opin Lipidol 1997; 8:174-180.

161. Moro E, Alessandrini P, Zambon C et al. Is glycation of low density lipoproteins in type 2 diabetic patients pre-oxidative condition? Diabet Med 1999; 16:663-670.

162. Lindbohm N, Glyling H, Hiettinen TA. Sialic acid content of low density lipoprotein and its relation to lipid concentrations and metabolism of low density lipoprotein cholesterol. J Lipid Res 2000; 41:1110-1117.

163. Palinski W, Witztum JL. Autoantibody against oxidised LDL and progression of atherosclerosis. Lancet 1992; 229:883-887.

164. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340:115-126.

165. Ryan M, Owens D, Klibride B, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Antibodies to oxidised lipoproteins: the relationship to myocardial infraction. Q J Med 1998; 91:411-415.

166. Austin Ma, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary disease risk. Circulation 1990; 82:495-506.

167. Deegan P, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. The influence of low density lipoprotein composition on its metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Metabolism 1999; 48:1-8.

168. Pyorala K, Pendersen TR, Kjeshus J, Fraergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol-lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with heart disease. Diabetes Care 1997; 20:614.620.

169. Steinbrecher UP, witzum JL. Glucosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows catabolism. Diabetes 1984; 33:130-134.

170. Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witzum JL. Glycosylation of low density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. Diabetes 1988; 37:550-557.

171. Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autointoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. Diabetes 1990; 39:1420-1424.

172. Madigan C, Ryan M, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Dietary unsaturated fatty acids in type 2 diabetes: higher levels of atherogenic postprandial lipoproteins on a linoleic compared oleic acid-rich diet. Diabetes Care 2000; 23:1-6.

173. Lovegrove J, Isherwood SG, Jackson KG, Williams CM, Gould BJ. Quantification of apo B48 in triglycerol-rich lipoproteins by specific enzyme-linked immunosorbent assay. Biochem Biophys Acta 1996; 1301:221-229.

174. Farnese RV, Yost TJ, Eckel RH. Tissue specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal weight humans. Metabolism 1991; 40:214-216.

175. O'Meara N, Devery R, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Cholesterol metabolism in the alloxan-diabetic rabbit. Diabetes 1990; 39:626-633.

176. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. Diabetologia 1997,40:454-462.

177. Steiner G, Tkac I, Uffelman KD, Lewis GF. Important contribution of lipoprotein particle number to plasma triglyceride concentration in type 2 diabetes. Atherosclerosis 1998; 137:211-214.

178. Malmstrom R, Packard LJ, Caslake M et al. Defective regulation of trigylecride metabolism by insulin in the liver in NIDM. Diabetologia 1997; 40:454-462.

179. Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. Diabetes Rev 1995; 3:423-432.

180. Tobey TA, Greenfield DS, Kramer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma trigylceride levels in normotrogyceridemic man. Metabolism 1981; 30:167-171.

181. Klein RL, Lyons TJ, Lopes-Virella MF. Metabolism of very low and low-density lipoproteins isolated from normolipidaemic type 2 (non insulin dependent) diabetic patients by human monocyte-derived macrophages. Diabetologia 1990; 33:299-305.

182. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, CI and E are glucolylated in hypergylcemic diabetic subjects. Diabetes 1985; 34:452-461.

183. Mamo JCL, Szeto L, Steiner G. Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. Diabetologia 1990; 22:339-342.

184. Shaeki S, Hitsumoto Y, Murase M, Takeuchi N, Uchida K. In vitro degradation of very low density lipoprotein from diabetic patients by lipoprotein lipase. Clin Chim Acta 1993; 217:105-114.

185. Brunzell JD, Porte D Jr, Bierman EL. Abnormal lipoprotein-lipase-mediated plasma trigyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. Metabolism 1979; 28:901-7.

186. James R and Pometta D. The distribution profiles of very low density and low density lipoproteins in poorly-controlled male, type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabeteologia 1991:34:264-52.

187. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein – the clinical implications of recent studies. N Eng J Med 1989; 321:1311-1316.

188. Miller NE. Association of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. Am Heart J 1987; 113:589-597.

189. Ohta T, Hattori S, Nishiyama S, Matsuda I. Studies on the lipid and apolipoprotein composition of two species of apoA-I-containing lipoproteins in normolipidemic males and females. J Lipid Res 1988; 29:721-728.

190. McVicar JP, Kunitake ST, Hamilton RL, Kane JP. Characteristic of human lipoproteins isolated by selected–affinity immunosorption of apoA-I. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:1356-1360.

191. Rader DJ, Castro G, Zech LA, Fruchart JC, Brewer HB Jr. In vivo metabolism of apolipoprotein A-I on high density lipoprotein particles LpA-I and LpA-I,A-II. J Lipid Res 1991; 32:1849-59.

192. Syanne M, Kahri J, Virtanen KS, Taskinen MR. HDLs containing apoA-I and apoA-II as a marker of CAD in men with NIDDM. Circulation 1995; 89:364-370.

193. Calvo C, Talussot C, Ponsin G, Berthezene F. Non enzymatic glycation of apolipoprotein A1. Effects on its self-association and lipid binding properties. Biochem Biophys Res Commun 1988; 533:1060-1067.

194. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Non enzymatic glycosylation of HDL resulting in inhibition of high-affinity binding to cultured human fibrioblast. Diabetes 1990; 39:1257-1263.

195. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM et al. Acute hyperinsulinaemia decreases the hepatic secretion of very low density lipoprotein apolipoprotein B100 in NIDDM. Diabetes 1995; 44:1059-1065.

196. Cummings MH, Watts GF, Umpleby AM et al. Increased hepatic secretion of very low lipoprotein apolipoprotein B100 in NIDDM. Diabetologia 1995; 38:955-967.

197. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Verges B. Significant improvement in apo B-containing lipoprotein metabolism by insulin treatment in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetologia 2000; 43:36-46.

198. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effect of acute hyperinsulinaemia on VLDL triglyceride and VLDL apo B production in normal weight and obese individuals. Diabetes 1993; 42:833-842.

199. Twisk J, Gillian-Daniel DL, Tebon A, Wang L, Barrett PHR, Attie AD. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. J Clin Invest 2000; 105:521-532.

200. Phillips C, Murugasu G, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Improved metabolic control reduces number of postprandial apolipoprotein B48-containing particles in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2000; 148:283-291.

201. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb 1992; 12:1336-1345.

202. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality on subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 1989; 32:300-304.

203. Taggart C, Gibney J, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. The role of dietary cholesterol in the regulation of postprandial apolipoprotein B48 levels in diabetes. Diabetes Med 1997; 14:1051-1058.

204. Xiang Z, Cianflone K, Sinderman AD. Role of cholesterol estermass in regulation of secretion of apo B100 lipoprotein particles by hamster hepatocytes and effects of statins on that relationship. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:743-752.

205. Nilsson L, Gafvels M, Musalla L et al. VLDL activation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression: involvement of the VLDL receptor. J Lipid Res 1999; 40:913-919.

206. Grieve DJ, Avella MA, Elliot J, Botham KM. The influence of chylomicron remnants on endothelial function in the isolated perfused rat aorta. Atherosclerosis 1998; 139:273-281.

207. Levitsky LL, Scanu AM, Gould SH. Lipoprotein(a) levels in black and with children and adolescents with IDDM. Diabetes Care 1991; 14:283-287.

208. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Best JD. Increased plasma apolipoprotein(a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. Diabetes 1991; 40:787-790.

209. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of Lp(a) with improved metabolic control in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1991; 14:302-307.

210. Joven J, Viella E. Serum levels of lipoprotein(a) in patients with well-controlled non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 1991; 265:1113-14.

211. Ramirez LC, Arauz-Pacheco A, Lackner C, Albright G, Adams BV, Raskin P. Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control. A Inter Med 1992; 117:42-7.

212. Umeda F, Watanabe J, Inoue K et al. Effect of pravastatin on serum lipids, apolipoproteins and lipoprotein(a) in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Endocr Japon 1992; 39:45-50.

213. Ruotolo G, Toppo A, Parlavecchia M, Gilberti B, Micossi P. Apolipoprotein (a) levels in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Acta Diabet 1991; 28:158-61.

214. Velho G, Erlich D, Turpin E et al. Lipoprotein(a) in diabetic patients and normoglycemic relatives in familial NIDDM. Diabetes Care 1993; 16:742-7.

215. Wolffenbuttel BH, Leurs PB, Sels JP et al. Improved blood glucose control by insulin therapy in type 2 diabetic patients has no effect on lipoprotein(a) levels. Diabetic Medicine 1993; 10:427-30.

216. Kuusi T, Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R et al. Effect of insulin treatment on serum lipoprotein(a) in non-insulin-dependent diabetes. Eur J Clin Invest 1995; 25:194-200.

217. Duell PB, Hagemenas F, Connor WE. The relationship between serum lipoprotein(a) and insulinemia in healthy non-diabetic adult men. Diabetes Care 1994; 17:1135-40.

218. Haffner Sm, Gruber KK, Moreales PA et al. Lipoprotein(a) concentrations in Mexican-Americans and non-Hispanic whites: the San Antonio Study. Am J Epidem 1992; 136:1060-8.

219. Aldrete G, Laakso M. Insulin sensitivity and Lp(a) in normoglycemic men. Diabetes Care 1995; 18:193-9.

220. Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R. lack of association between lipoprotein(a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic rethinopathy. Metabolism 1992; 41:194-7.

221. Higara T, Kobayashi T, Okubo M et al. Prospective study of lipoprotein(a) as risk factor for atherosclerosic cardiovascular disease in patients with diabetes. Diabetes Care 1995; 18:241-4.

222. Watts GF, Gwilym RM, Mazrukiewicz J, Coltart J. Inedpendent correlation between plasma lipoprotein(a) and angiographic coronary artery disease in NIDDM. Diabetes Care 1995; 18:234-6.

223. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Deiplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. Clin Lab Sci 1996; 33(6): 495-543.

224. Imperatore G, Rivellese A, Galasso R. Lipoprotein (a) concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and borderline hypergylcemia: a population based study. Metabolism 1995; 44:1293-7.

225. Couper JJ, Bates DJ, Cocciolone R. Association of lipoprotein(a) with puberty in IDDM. Diabetes Care 1993; 16:869-73.

226. Makino K, Furbee JW Jr, Scanu AM. Effect glycation of the properties of lipoprotein(a). Arterioscler Thromb 1995; 15:385-91.

227. Oscarsson J, Ottoson M, Wiklund O. Low-dose continuously infused growth hormone results in increased lipoprotein(a) and decreased low-density lipoprotein cholesterol concentrations in middle aged men. Clin Endocrinol 1994; 41:109-16.

228. Klausen IC, Berg Schmidt E, Lervang HH. Normal lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) isofroms in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1992; 16:538-41.

229. Csaszar A, Dieplinger H, Sandholzer C. Plasma lipoprotein(a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. Diabetologia 1993; 36:47-51.

230. Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P. Lipoprotein(a) in diabetes mellitus. Clinica Chimica Acta 1993; 214:45-54.

231. Djurović S, Berg K, Epidemiology op Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. Clin Genet 1997; 88:529-539.

232. Dubrey SW, Reaveley DR, Seed M. Risk factors for cardiovascular disease in IDDM – a study of identical twins. Diabetes 1994; 43:831-5.

233. Haffner SM, Tuttle KR, Rainwater DL. Decrease of lipoprotein(a) with improved glycemic control in IDMM subject. Diabetes Care 1991; 14:302-7.

234. Punell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM – results from follow-up in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995; 44:1218-26.

235. Westerhuis LWJJM, Venekamp WJRR. Serum lipoprotein(a) levels and glyco-metabolic control in insulin and non-insulin dependent diabetes. Clin Biochem 1996; 29(3): 255-259.

236. Alagozlu H, Glutekin F, Candian F. Lipid and lipoprotein patterns in type 2 non-obese diabetic patients. Do Lp(a) levels decrease with improved glycemic control in these patients? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10(4): 204-8.

237. Hernandez C, Chacon P, Garcia-Pascual L, Simo R. Differential influence of LDL cholesterol and triglycerides on lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. Diabetes Care 2001; 24(2): 350-5.

238. Muscelli E, Canastra A, Masoni A, Baldi S, Sironi M, Natali A et al. Acute insulin administration does not affect plasma leptin levels in lean or obese subjects. Eur J Invest 1996;26:940-3.

239. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1293-300.

240. Leyva F, Godsland IF; Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:928-33.

241. Turpeinen AK, Haffner SM, Louheranta AM, Niskanen LK, Miettinen H, Uusitupa MI. Serum leptin in subjects with impaired glucose tolrance in rleation to insulin sensitivity and first-phase insulin response. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:284-7.

242. Sumner AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes and fat mass in African Americans. Obes Res 1998;6:128-33.

243. Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetics. Endocr J 1997;44:671-6.

244. Verrotti A, Basciani F, Morgese G, Chiarelli F. Leptin levels in non-obese and obese children and young adults with type 1 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 1998;139:49-53.

245. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. Clin Endocrinol 1998;49:385-9.

246. Wauters M, Considine R, Lofgren A, Van Broeckhoven C, Van der Auwera JC, De Leeuw I et al. Associations of leptin with body fat distribution and metabolic parameters in non-insulin-dependent diabetic patients: no effect of apolipoprotein E polymorphism. Metabolism 2000; 49:724-30.

247. Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, Maheux P. The degree of hyperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: a new exploratory paradigm. Metabolism 2000; 49:1055-62.

248. Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:899-905.

249. Hanley AJ, Harris SB, Gao XJ, Kwan J, Zinman B. Serum immunoreactive leptin concentrations in a Canadian aboriginal population with high rates of NIDDM. Diabetes Care 1997;20:14008-15.

250. Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:171-7.

251. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3909-13.

252. Rainwater DL, Commuzzie AG, VandeBerg JL, Mahaney MC, Blangero J. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. Atherosclerosis 1997;132:237-43.

253. Walton C, Lees B, Crook D, Worthington M, Godsland IF, Stevenson JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age. Am J Med 1995;99:459-64.

254. Jabbar A, Irfanullah A, Akhter J, Mirza YK. Dyslipidemia and its relation with body mass index versus waist to hip ratio. JPMA – Journal of the Pakistan Medical Association 1997;47:308-10.

255. Ledoux M, Lambert J, Reeder BA, Despres JP. Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures. CMAJ 1997;157:S46-53.

256. Ko GT, Chan JC, Cockram CS. The association between dyslipidaemia and obesity in Chinese men after adjustment for insulin resistance. Atherosclerosis 1998;138:153-61.

257. Ding YA, Chu NF, Want TW, Lin CC. Anthropometry and lipoproteins-related characteristics of young adult males in Taiwan. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:392-6.

258. Moussa MA, Shaltout AA, Nkansa-Dwamena D, Mourad M. Apolipoproteins A-I and B in Kuwaiti children. Ann Nutr Metab 1998;42:202-10.

259. Mansfield E, McPherson R, Koski KG. Diet and waist-to-hip ratio: important predictors of lipoprotein levels in sedentary and active young men with no evidence of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc 1999;99:1373-9.

260. Gillum RF. Indices of adipose tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein (a), and triglyceride concentration in children aged 4-11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Clin Epidemiol 2001;54:367-75.

261. Wassef N, Sidhom G, Zakareya el-K, Mohamed el-K. Lipoprotein(a) in android obesity and NIDDM. Diabetes Care 1997;20:1693-6.

262. Considine RV, Sinha MK, Helman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:293-5.

263. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. Diabetes 1998;47:239-43.

264. Banerji MA, Faridi N, Atluri R, Chaiken RL, Lebovitz HE. Body composition, visceral fat, leptin, and insulin resistance in Asian Indian men. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:137-44.

265. Misra A, Cherukupalli R, Reddy KS, Mohan A, Bajaj JS. Hyperinsulinemia and dyslipidemia in non-obese, normotensive offspring of hypertensive parents in Northern India. Blood Pressure 1999;8:1-5.

266. Ronnemaa T, Karonen SL, Rissanen A, Koskenvuo M, Koivisto V. Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity. Ann Intern Med 1997;126:26-31.

267. Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. J Clin Invest 1997;100:3105-10.

268. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance,. Diabetes 1999;48:94-8.

269. Misra A, Arora N, Mondal S, Mohan Pandey R, Jailkhani B, Peshin S et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian subjects. Diab Nutr Metab 2001;14:18-25.

270. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornquist H, Joost HG, Hauner H. Difference in leptin mRNA levels between ornamental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. Hormone and Metabolic Research 1996;28(12):690-3.

271. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan – The Taipei Children Heart Study. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 2000;24(10):1265-71.

272. Heiss G, Tamir I, Davies CE et al. Lipoprotein-cholesterol distribution in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation 1980;61:302-15.

273. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey Sf, Caiggula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Eng J Med 1989;321:641-6.

274. Wahl PW, Walden CE, Knopp RH et al. Lipid and lipoprotein triglyceride and cholesterol interrelationships: effects of sex, hormones use and hyperlipidemia. Metabolism 1984;33:502-8.

275. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V , Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. N Eng J Med 1991;325:1196-204.

276. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. Atreriosclerosis 1990;10:531-4.

277. Friedl Ke, Hannan CJ Jr, Jones RE, Plymate SR. High density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administrated. Metabolism 1990;39:69-74.

278. Dimick DF, Heran M, Baulieu EE et al. A comparative study of metabolic fate of testosterone, 17-alpha-methyl-testosterone, 19-nortestosterone, 17-alpha-methyl-19-nortestosterone and 17-alpha-methyl-estr-S(10)-ene-17-beta-01-3-one in normal males. Clin Chem Acta 1961;6:63-71.

279.Holmang A, Svedberg J , Jennische E, Bjorntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. Am J Physiol 1990;259:E555-60.

280. Holmang A, Bjorntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle. Acta Physiol Scand 1992;144:425-31.

281. Marin P, Holmang S, Jonsson L et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. Int J Obesity 1992;16:991-7.

282. Applebaum DM, Goldberg AP, Pykalisto OJ, Brunzell JD, Hazzard WR. Effect of estrogen on postheparin lipolytic activity. Selective decline in hepatic triglyceride lipase. J Clin Invest 1977;59:601-8.

283. Tikkanen MJ, Nikkla EA, Kuusi T, Sipinen S. High denisty lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J Clin Endocrinology and Metabolism 1982;54:1113-17.

284. Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FR, Brewer HB Jr. Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal females. J Clin Endocrinology and Metabolism 1983;52:262-7.

285. Archer TK, Tam SP, Deeley RG. Kinetics of estrogen-dependent modulation of apolipoprotein A-I synthesis in human hepatoma cells. J Biol Chem 1986;261:5067-74.

286. Seishima M, Bisgaier CL, Davies SL, Glickman RM. Regulation of hepatic apolipoprotein synthesis in the 17-alpha-ethinyl-estradiol treated rat. J Lipid Res 1991;32:941-51.

287. Haffner SM, Kushawaha RS, Foster DM, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. Metabolism, Clinical and Experimental 1983;32:413-20.

288. walsh BE, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Eng J Med 1991;325:1196-204.

289. Brinton EA. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-I and lower hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. Arteriosclerosis 1996;16:431-40.

290. Quintao ECR, Nakandakare E, Oliviera HCF, Rocha JC, Garcia RC, de Melo NR. Oral estradiol-17-betha raises the level of plasma high-density lipoprotein in menopausal women by slowing down its clearance rate. Acta Endocrinology 1991;125:657-61.

291. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Smith ML. Effects of bilateral ophorectomy on lipoprotein metabolism. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1990;91:78-82.

292. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Maturitas 1990;12:321-31.

293. Farish E, Feltcher CD, Barnes JF, Mack A, Gray CE, Hart DM. Reversible menopause induced by the GnRH analogue buserelin: effects on lipoprotein metabolism. Acta Endocrinologica 1992;127:123-6.

294. Maserei JR, Armstrong BK, Skinner MW et al. HDL-cholesterol and sex hormone status. Lance 1980;i: 208.

295. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Atherosclerosis 1989;79:21-7.

296. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone binding globulin to lipid, lipoproteins, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. Metabolism 1992;41:278-84.

297. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in menopausal women. Int J Obesity 1991;15:471-8.

298. Lindstadt G, Lundberg Pa, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Bjorntop P. Low sex hormone binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12 year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. Diabetes 1991;40:123-8.

299. Phillips G. Relationship between sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. Metabolism 1993;42:116-20.

300. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone slufate are associated with increased glucose and insulin concentrations in non-diabetic man. Metabolism 1994;13:599-603.

301. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone binding globulin predicts non-insulin dependent diabetes mellitus in women but not in men. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:56-60.

302. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in men. American Journal if Epidemiology 1996;143(9):889-897.

303. Birkeland KI, Hanseen KF, Torjensen PA et al. Low level of sex hormone binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type II diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:275-8.

304. Peiris AN, Stagner JI, Plymate SR, Vogel RL, Heck M, Samels E. Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone binding globulin in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:279-82.

305. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. Diabetes 1994;43:212-9.

306. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. Metabolism 1984;33:68-75.

307. Groop L, Kankuri M, Schalin-Jontti C et al. Association between polymorphism of glycogen synthase gene and non-insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;328:10-4.

308. Nestler JE. Sex hormone binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance. J Clin Metab 1993;76:273-4.

309. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. Ann Epidemiol 1992;2:675-82.

310. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. Int J Obesity 1993;17:643-9.

311. Little P, Byrne CD. Abdominal obesity and the “hypertriglyceridemic waist” phenotype. BMJ 2001;322(7288):687-9.

312. Defay R, Papoz L, Barny S, Bonnot-Lours S, Caces E, Simon D. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia Diabetes Mellitus (CALDIA) Study Group. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 1998;22(9):927-34.

313. Brunger J, Lefebvre P, Renard E. Nutrition and ovarian physiology. M S-Medicine Sciences 1999;15(2):197-203.

Ž I V O T O P I S

Rođen sam 15. studenog 1948. godine u Koprivnici. Osnovnu školu i gimnaziju završio sam u Zagrebu. 1967. upisao sam se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirao 1973. godine. Vojnu obvezu regulirao sam 1974. godine. 1975. završio sam pripravnički staž u KBC Rebro Zagreb. Od 1976. do 1978. radio sam u Medicinskom centru Duga Resa. Od 01. travnja 1978. godine radim u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac.

1982. godine završio sam poslijediplomski studij iz javnog zdravstva i epidemiologije, a 1984. poslijediplomski studij iz dijabetologije. 1986. godine položio sam specijalistički ispit iz interne medicine. 1987. godine stječem naziv magistra znanosti s temom pod nazivom "Model ranog otkrivanja šećerne bolesti u radnim organizacijama Hrvatske".

Sudjelovao sam na više domaćih i stranih kongresa.

Do sada sam objavio 33 stručna i znanstvena rada.