Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 3(79), p. 189–198.

# Kraujo žymenų ir riebalinio audinio pasiskirstymo reikšmė diagnozuojant metabolinį sindromą

**Bronius Buckus**[1]
**Gintautas Brimas**[1]
**Janina Tutkuvienė**[2]

**Santrauka**

***Įvadas.*** Literatūroje aprašomas pogrupis nutukusių asmenų, kurių gretutinių ligų pasireiškimas bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra mažesnė negu kitų nutukusių individų. Tačiau tikslių laboratorinių rodiklių bei riebalinio audinio pasiskirstymo skirtumų, galinčių turėti įtakos gretutinių ligų atsiradimui, iki šiol nenustatyta.

***Tyrimo tikslas.*** Metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių nutukusių pacientų riebalinio audinio pasiskirstymo skirtumų ir ribinių reikšmių bei jų sąsajų su laboratoriniais rodikliais nustatymas antropometriniais ir ultragarsiniais metodais.

***Tyrimo medžiaga ir metodai.*** 2014–2018 metais VšĮ RVUL atliktas perspektyvusis atvejo ir kontrolės biomedicininis tyrimas, kuriame nutukusių ligonių metabolinio sindromo rizikos veiksniai buvo tiriami naudojant antropometrinius, ultragarsinius ir laboratorinius metodus.

***Tyrimo rezultatai.*** Į biomedicininį tyrimą įtraukta 70 ligonių – 48 moterys ir 22 vyrai. Metabolinį sindromą turinčių tiriamųjų grupę sudarė 40, o šio sindromo neturinčių – 30 asmenų.

Metaboliniu sindromu sergančių ligonių statistiškai reikšmingai didesni buvo kraujo gliukozės, trigliceridų, šlapimo rūgšties, insulino ir HOMA insulino rezistentiškumo rodikliai ir ultragarsinio tyrimo metu išmatuotas visceralinio riebalinio audinio storis, kuris statistiškai reikšmingai koreliavo su kūno mase, KMI, juosmens apimtimi, kraujo serumo gliukozės ir šlapimo rūgšties koncentracija.

Apskaičiuotos nutukusių asmenų slenkstinės reikšmės metaboliniam sindromui diagnozuoti: kūno masės – 123 kg, juosmens apimties – 123 cm, visceralinio riebalinio audinio storio iki aortos – 8,93 cm ir iki juosmeninio slankstelio – 11,53 cm.

***Išvados.*** Visceralinio riebalinio audinio ultragarsiniai matavimai ir šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje statistiškai reikšmingai koreliuoja su nutukusių asmenų metaboliniu sindromu ir jo komponentais.

**Reikšminiai žodžiai:** nutukimas, metabolinis sindromas, riebalinis audinys, ultragarsas, kraujo žymenys.

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika*

*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephro-Urology and Surgery*

*El. paštas: bronius.buckus@mf.vu.lt*

[2]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra*

*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Department of Anatomy, Histology and Anthropology*

## ĮVADAS

Nutukusių žmonių skaičius sparčiai auga visame pasaulyje – daugiau kaip 20 % populiacijos yra nutukę. Nutukusių žmonių skaičius pasaulyje patrigubėjo per pastaruosius tris dešimtmečius [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, daugiau kaip 1,9 mlrd. suaugusiųjų turi ant-

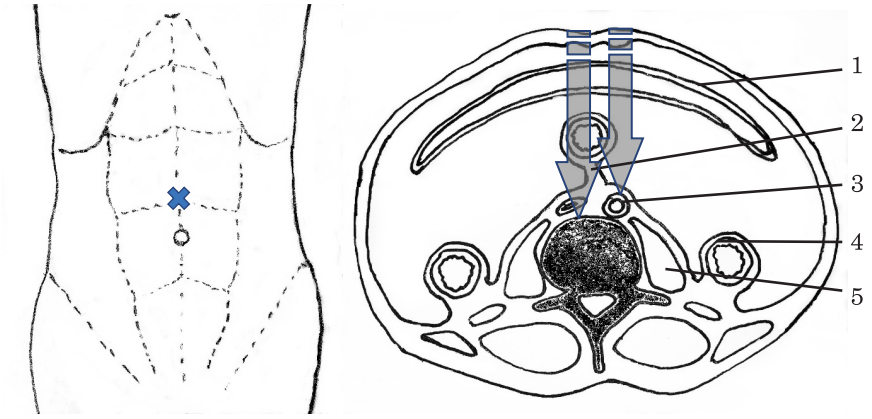
svorio arba yra nutukę, kas glaudžiai siejasi su didėjančiomis sveikatos priežiūros išlaidomis ir didesniu nei normalaus svorio žmonių mirtingumu [1–3].

Nuo 1990 iki 2015 metų su kūno masės indeksu (KMI) susijusių mirčių skaičius pasaulyje padidėjo 28,3 % [4]. KMI padidėjus 5 kg/m$^2$, bendra mirties tikimybė padidėja 30 %, širdies ir kraujagyslių ligų rizika – 40 %, cukrinio diabeto, inkstų ir kepenų ligų – 60–120 %, kvėpavimo takų ligų – 20 %, vėžinių ligų – 10 % [5]. 60 % nutukusių asmenų diagnozuojamas metabolinis sindromas (MS) [6], kuris didina 2 tipo cukrinio diabeto (CD) ir kardiovaskulinių ligų (KVL) išsivystymo riziką [7].

Tačiau ne visiems nutukusiems asmenims būdingas vienodas gretutinių ligų pasireiškimas. Metabolinių sutrikimų neturinčių asmenų skaičius siekia nuo 6 % iki 75 % [8] ir jų širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra mažesnė negu metabolinių sutrikimų turinčių nutukusių individų [9, 10]. Įrodyta, kad skiriasi ir jų riebalinio audinio (RA) sudėtis, pasiskirstymas, metabolizmas ir kraujo uždegiminių rodiklių koncentracija [11].

Vienodos nuomonės nustatant metabolinių sutrikimų neturinčius nutukusius asmenis (MSN) apibūdinančius kriterijus nėra. Be metabolinio sindromo, šiai būklei apibūdinti naudojami ir kiti rodikliai: uždegiminiai (C reaktyvusis baltymas (CRB), bendras leukocitų skaičius) [12, 13], kepenų suriebėjimo laipsnis [14], kraujo serumo šlapimo rūgšties (ŠR) koncentracija [15]. Dažniausiai MSN apibūdinamas kaip būklė, kurios metu organizmas išlieka jautrus insulinui, jam būdingas normalus arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir normali lipidų apykaita, nepaisant nutukimo (KMI 30 kg/m$^2$) [16].

MSN būdinga mažesnis AKS, trigliceridų (TAG), alkio insulino bei gliukozės koncentracija kraujyje, tačiau didesnis didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch) ir adiponektino kiekis, palyginti su metabolinių sutrikimų turinčių normalaus svorio asmenų [17, 18]. Maža adiponektino bei didelė leptino ir šlapimo rūgšties (ŠR) koncentracija serume koreliuoja su nepalankiu metaboliniu profiliu [19, 20]. Tiriant lipoproteinus nustatyta, jog MSN fenotipas susijęs ne tik su kiekybiniais, bet ir su kokybiniais lipoproteinų pokyčiais: mažesniais labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) bei didesniais didelių MTL-Ch bei didelių DTL-Ch dalelių kiekiais [21]. MSN asmenims nustatoma mažesnė komplemento komponento 3, TNF- , IL-6, PAI-1, 1-antitripsino, CRB koncentracija, mažesnis leukocitų kiekis [22, 23].




1 pav. **Modifikuota Stolko visceralinio riebalinio audinio ultragarsinio matavimo metodika**
X – ultragarsinio daviklio pozicionavimo vieta – 1–2 cm virš bambos, 1 – *omentum majus*, 2 – *mesenterium*, 3 – *aorta abdominalis*, 4 – *colon descendens*, 5 – *m. psoas major*
Fig. 1. **Modified visceral adipose tissue measurement method by Stolk**
X – positioning of ultraound probe 1–2 cm above umbilicus

Literatūroje pateikiama didelė MSN dažnio variacija (MSN individų skaičius – nuo 6 % iki 75 %) [8] rodo, kad reikia toliau ieškoti specifinių MSN kriterijų. Nutukimu sergantiems asmenims tokie kriterijai galėtų būti RA pasiskirstymo skirtumai, galintys turėti įtakos metaboliniams sutrikimams atsirasti.

## TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių nutukusių pacientų riebalinio audinio pasiskirstymo skirtumus ir ribines reikšmes bei jų sąsajas su laboratoriniais rodikliais, tiriant antropometriniais, laboratoriniais bei ultragarsiniais metodais.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

2014–2018 metais VŠĮ RVUL atliktas perspektyvusis atvejo ir kontrolės biomedicininis tyrimas, kuriame buvo tiriami nutukusių ligonių MS rizikos veiksniai, naudojant antropometrinius, ultragarsinius ir laboratorinius metodus. Tyrimui gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 158200-14-722-238. Tyrime dalyvavo pacientai, kurie atitiko atrankos kriterijus: KMI >30 kg/m$^2$, amžius – 18–65 metai, numatoma atlikti planinė pilvo ertmės operacija. Visi tiriamieji pasirašė sutikimo formą.

Ligoniai buvo suskirstyti į dvi grupes: turinčius metabolinį sindromą ir jo neturinčius. MS diagnozuotas naudojant NCEP:ATP III kriterijus [24].

Antropometriniai, ultragarsiniai matavimai atlikti bei kraujo mėginiai paimti 12 valandų nevalgiusiam pacientui. Išmatuotas ligonių ūgis, svoris, juosmens apimtis, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI). Iš paimtų kraujo mėginių nustatyta gliukozės, bendrojo cholesterolio, MTL-Ch, DTL-Ch, TAG, ŠR, leptino, adiponektino, insulino koncentracija ir bendras leukocitų skaičius. Ištirtas insulino rezistentiškumas HOMA IR metodu (angl. HOMA – *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) [25, 26].

1 lentelė. **Tiriamųjų demografiniai ir antropometriniai duomenys pagal metabolinio sindromo pasireiškimą**
Table 1. **Demographic characteristics and anthropometric measurements in the study groups**

| | MS+ (n=40) | MS- (n=30) | *p* reikšmė |
|---|---|---|---|
| Amžius (metai) | 44,0 ± 11,56 | 40,96 ± 11,54 | 0,281 |
| Ūgis (m) | 1,70 ± 0,09 | 1,68 ± 0,08 | 0,280 |
| Kūno masė (kg) | 127,71 ± 26,87 | 107,71 ± 23,44 | **0,001** |
| KMI (kg/m$^2$) | 43,98 ± 8,81 | 38,12 ± 6,63 | **0,002** |
| Juosmens apimtis (cm) | 132,88 ± 17,13 | 116,62 ± 15,47 | **<0,001** |

MS+ – metabolinį sindromą turintys nutukę ligoniai, MS- – metabolinio sindromo neturintys nutukę ligoniai, KMI – kūno masės indeksas.

Ultragarsiniai matavimai atlikti ultragarsiniu „ALOKA Prosound F75“ (Hitachi, Japonija) aparatu. Poodinio riebalinio audinio (PRA) storis matuotas linijiniu 7,5 MHz davikliu 2 cm virš bambos vidurio linijos projekcijoje. Elektroninio matuoklio žymekliai viršuje nustatomi ties dermos ir RA riba, o apačioje – ties baltąja linija.

Visceralinis riebalinio audinio (VRA) storis matuotas konveksiniu 3,5 MHz davikliu 2 cm virš bambos vidurio linijos projekcijoje. Elektroninio matuoklio žymekliai viršutinei matmens ribai pozicionuoti ties baltąja linija arba *m. rectus abdominis* makšties apatiniu lapeliu, o apatinei matmens ribai pasirinkti du taškai: aortos viršutinis kraštas ($VRA_{ao}$) ir juosmeninio slankstelio viršutinis kraštas ($VRA_{sl}$) (1 pav.). Išmatuotas atstumas centimetrais [27].

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „Excel“ (*Microsoft Office* 2013) ir „R-commander“ (versija 3.2.4) [28] standartinių programų paketus. Skirtumas tarp dviejų imčių laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

## TYRIMO REZULTATAI

Nuo 2014 m. kovo 3 d. iki 2018 m. sausio 1 d. į biomedicininį tyrimą įtraukta 70 ligonių – 48 (68,57 %) moterys ir 22 (31,43 %) vyrai. Vidutinis amžius buvo 42,7 ± 11,56 metų (nuo 18 iki 63), vidutinė kūno masė (KM) – 119,14 ± 27,18 kg (nuo 74 iki 185,55), vidutinis KMI – 41,47 ± 8,42 kg/m$^2$ (nuo 30 iki 69). MS turintys nutukę asmenys turėjo didesnį svorį, jų KMI ir juosmens apimtis didesnė nei MS neturinčių. MS turinčių grupėje buvo 40, o neturinčių – 30 asmenų (1 lentelė).

2 lentelė. **Metabolinį sindromą turinčių ir jo neturinčių tiriamųjų biocheminiai ir klinikiniai rodikliai**
Table 2. **Biochemical parameters and clinical data in the study groups**

| | MS+ (n=40) | MS- (n=30) | *p* reikšmė |
|---|---|---|---|
| Gliukozė (mmol/l) | 6,28 ± 1,36 | 5,41 ± 0,59 | **<0,001** |
| TAG (mmol/l) | 2,77 ± 1,31 | 1,41 ± 0,65 | **<0,001** |
| DTL-Ch (mmol/l) | 1,11 ± 0,28 | 1,30 ± 0,28 | **0,004** |
| MTL-Ch (mmol/l) | 3,67 ± 0,78 | 3,74 ± 0,80 | 0,716 |
| Bendrasis cholesterolis (mmol/l) | 5,74 ± 1,08 | 5,71 ± 0,95 | 0,914 |
| Šlapimo rūgštis ( mol/l) | 378,88 ± 95,58 | 329,33 ± 80,59 | **0,021** |
| Adiponektinas ( g/ml) | 5,87 ± 2,34 | 9,39 ± 6,09 | **0,002** |
| Leptinas (ng/ml) | 43,79 ± 28,42 | 42,69 ± 31,30 | 0,695 |
| Insulinas (pmol/l) | 121,67 ± 59,66 | 82,17 ± 33,25 | **0,003** |
| HOMA IR | 2,36 ± 1,14 | 1,55 ± 0,63 | **0,001** |

MS+ – metabolinį sindromą turintys nutukę ligoniai; MS- – metabolinio sindromo neturintys nutukę ligoniai; TAG – trigliceridai; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; HOMA IR (angl. *Homeostasis Model Assessment for Insuline Resistance*) – insulino rezistentiškumo homeostazės modelio vertinimas.

3 lentelė. **Nutukusių ligonių, turinčių metabolinį sindromą ir jo neturinčių, riebalinio audinio storio ultragarsinio matavimo duomenys**
Table 3. **Ultrasound measurements of adipose tissue thickness in study groups**

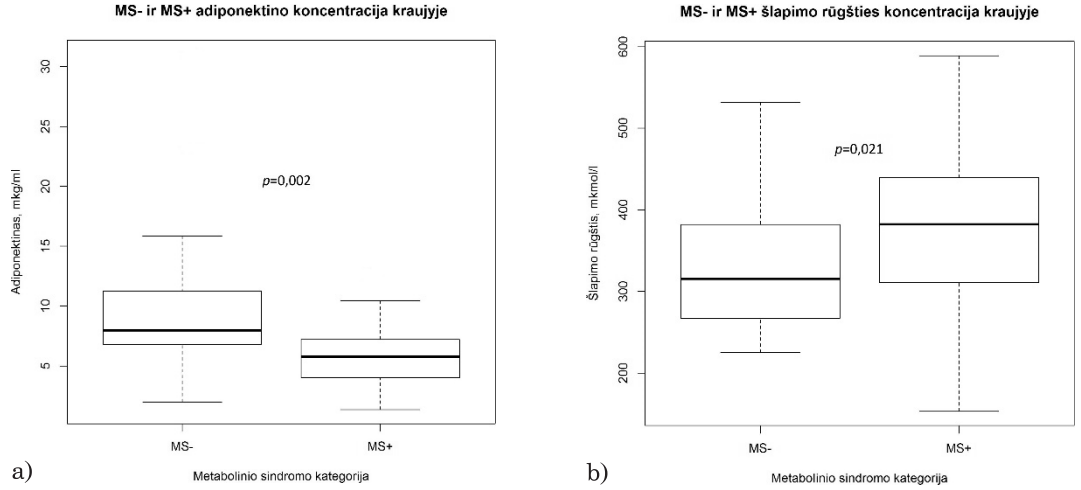
| | MS+ (n=40) | MS- (n=30) | *p* reikšmė |
|---|---|---|---|
| $PRA_{supr}$ (cm) | 4,77 ± 1,49 | 4,52 ± 1,31 | 0,47 |
| $VRA_{ao}$ (cm) | 10,03 ± 3,68 | 7,01 ± 2,72 | **<0,001** |
| $VRA_{sl}$ (cm) | 12,45 ± 3,96 | 9,23 ± 2,86 | **<0,001** |

MS+ – metabolinį sindromą turintys nutukę ligoniai; MS- – metabolinio sindromo neturintys nutukę ligoniai; $VRA_{ao}$ – visceralinio riebalinio audinio storis iki aortos; $VRA_{sl}$ – visceralinio riebalinio audinio storis iki juosmeninio slankstelio krašto.

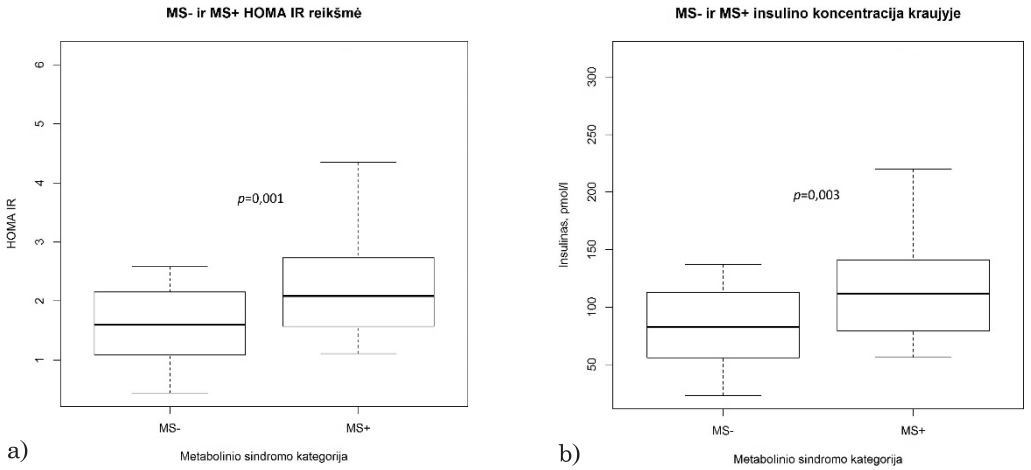
Lyginant tarp lyčių, MS turinčių moterų buvo reikšmingai didesnis svoris (116,48 ± 23,91 ir 102,84 ± 22,04 kg, $p = 0,023$), KMI nei moterų be MS (43,02 ± 9,16 ir 37,79 ± 7,09 kg/m$^2$, $p = 0,022$). Vyrų statistiškai reikšmingas skirtumas buvo tik tarp KMI (45,42 ± 8,33 ir 39,43 ± 4,41 kg/m$^2$, $p = 0,048$). Juosmens apimtis tiek vyrų, tiek moterų buvo didesnė MS grupėje.

Ligonių, kuriems nustatytas MS, statistiškai reikšmingai didesni buvo kraujo gliukozės, TAG, ŠR, insulino ir HOMA IR rodikliai. Ligonių be MS statistiškai reikšmingai didesnė buvo adiponektino ir DTL-Ch koncentracija (2 lentelė).

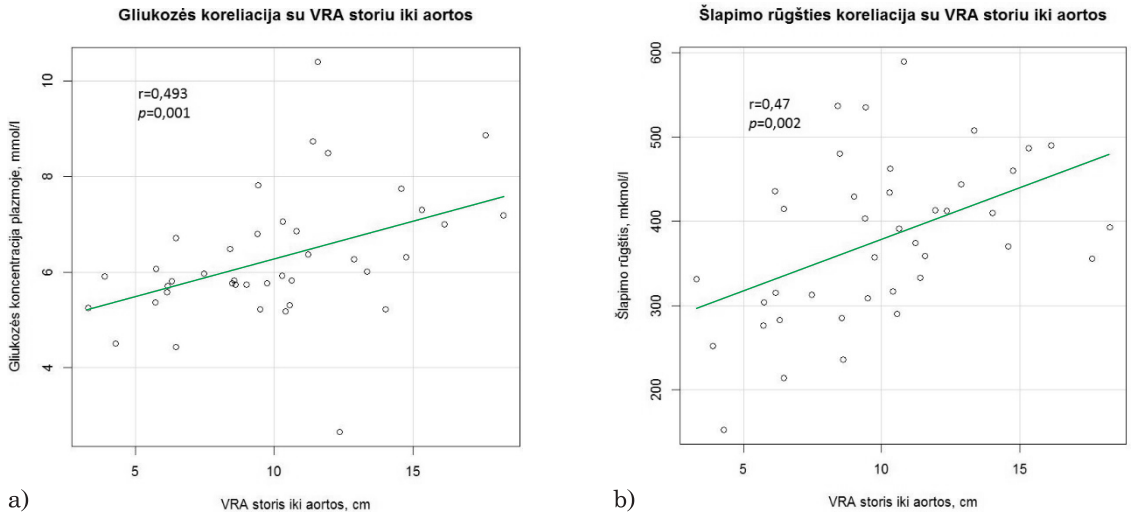
MS turinčių vyrų kraujo gliukozės ir TAG kiekiai buvo statistiškai reikšmingai didesni. MS turinčių moterų kraujo gliukozės, TAG, insulino kie-




2 pav. **Nutukusių ligonių, turinčių metabolinį sindromą ir jo neturinčių, a) adiponektino ir b) šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje**
MS+ – metabolinį sindromą turintys nutukę ligoniai; MS- – metabolinio sindromo neturintys nutukę ligoniai
Fig. 2. **a) Adiponectin and b) uric acid concentrations in study groups**




3 pav. **Nutukusių ligonių, turinčių metabolinį sindromą ir jo neturinčių, a) HOMA IR ir b) insulino koncentracija kraujyje**
MS+ – metabolinį sindromą turintys nutukę ligoniai; MS- – metabolinio sindromo neturintys nutukę ligoniai, HOMA IR (angl. HOMA – *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) – insulino rezistentiškumas.
Fig. 3. **a) HOMA IR and b) insulin concentration in study groups**




4 pav. **a) Gliukozės ir b) šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje koreliacija su ultragarsiniu VRA storiu iki aortos**
VRA – visceralinis riebalinis audinys.
Fig. 4. **Correlation between a) plasma glucose and b) uric acid and visceral adipose tissue thickness to aorta**

kis, HOMA IR buvo statistiškai reikšmingai didesni, o DTL-Ch ir adiponektino kiekis – mažesni nei moterų, neturinčių MS (2 ir 3 pav.).

Ultragarsinio tyrimo metu išmatuotas moterų PRA storis buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų (4,99 ± 1,42 ir 3,95 ± 1,09 cm, $p$ = 0,002), o vyrų VRA storis buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei moterų ($VRA_{ao}$ 12,04 ± 3,29 ir 7,23 ± 2,62 cm, $p$<0,001; $VRA_{sl}$ 14,69 ± 3,47 ir 9,41 ± 2,73 cm, $p$ < 0,001). Nutukusių MS turinčių asmenų VRA buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei ligonių be MS (3 lentelė). PRA storis, išmatuotas ultragarsu, tarp šių grupių nesiskyrė.

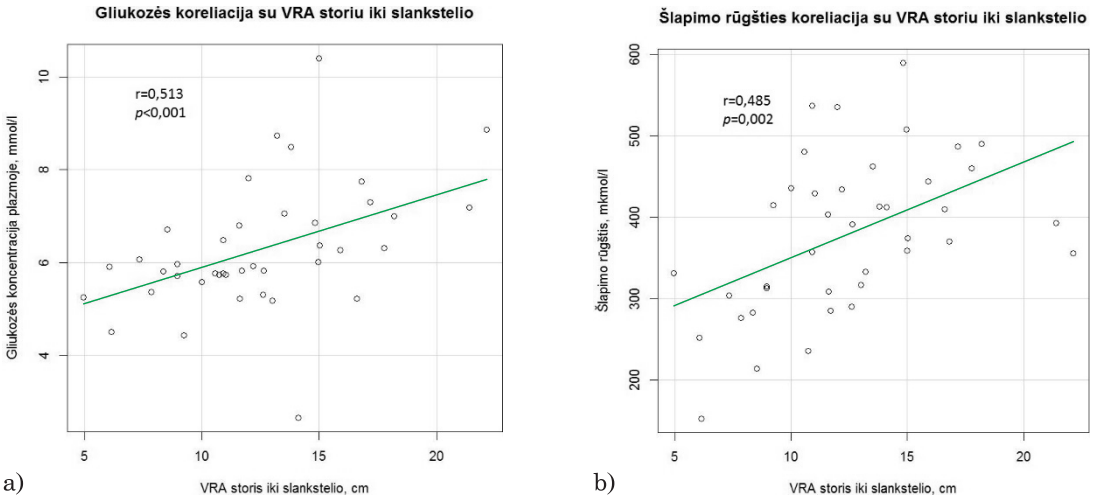
VRA ultragarsinio tyrimo matavimai iki aortos ir iki slankstelio MS grupėje statistiškai reikšmingai koreliavo su kūno mase, KMI, juosmens apimtimi, gliukozės ir šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje (4 ir 5 pav.).

PRA ultragarsinio tyrimo matavimai MS grupėje statistiškai reikšmingai koreliavo su leptinu bei neigiamai koreliavo su amžiumi, gliukozės ir TAG koncentracija.

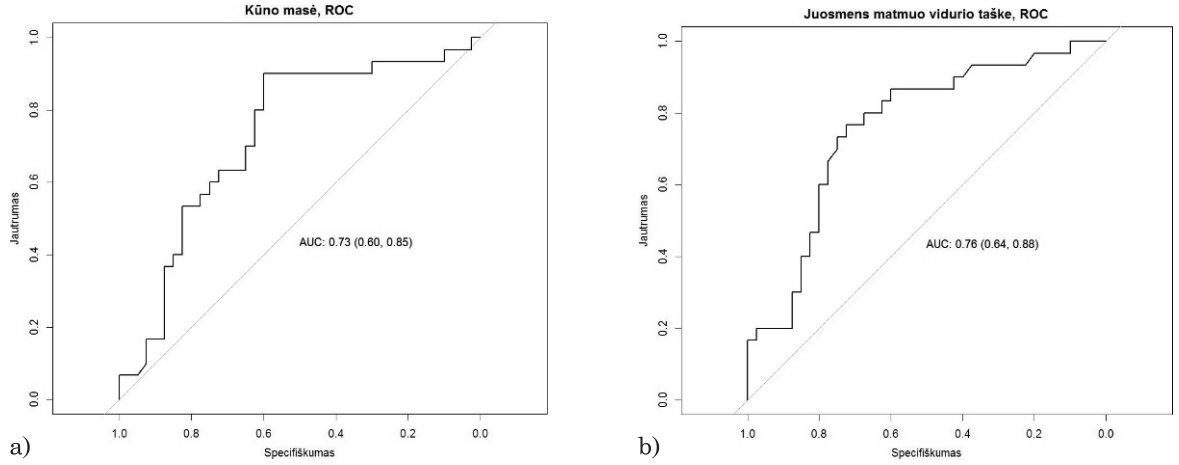
ROC kreivių analizė parodė, kad nutukusių ligonių kūno masės, KMI, juosmens apimties, ultragarsinių matavimų iki aortos ir juosmeninio slankstelio, insulino koncentracijos kraujyje ir jautrumo insulinui plotų po kreive (angl. AUC – *area under the curve*) reikšmės statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo atskaitos linijos ir yra tinkamos prognozuoti MS pasireiškimą. Taip pat išskirtos nutukusių asmenų MS prognozavimo rodiklių slenkstinės reikšmės, iš kurių kūno masė ir juosmens apimtis yra apskaičiuotos nutukusių vyrų ir moterų tirtos populiacijos vidutiniam ūgiui. Gautos slenkstinės ribos: kūno masės – 123,90 kg (PI 0,60; 0,90; jautrumas 60 %, specifiškumas 83 %) ir juosmens apimties – 123,40 cm (PI 0,72; 0,77; jautrumas 75 %, specifiškumas 73 %) (6 ir 7 pav.).

## REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA

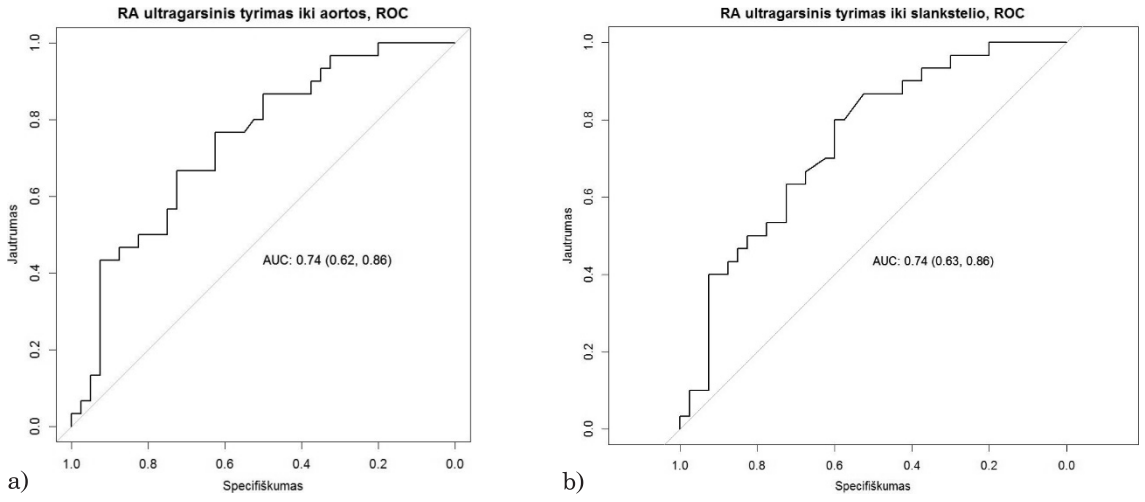
Metabolinių sutrikimų turinčių ir jų neturinčių nutukusių tiriamųjų insulino rezistentiškumas yra skirtingas. MSN ligonių grupėje nustatytas didesnis jautrumas insulinui, kartu mažesnė gliukozės ir insulino koncentracija kraujyje [14, 29, 30]. Keletas studijų nurodo, jog MSN būdinga mažesnė TAG, didesnė DTL-Ch koncentracija kraujyje [17, 18, 29, 30]. Kadangi mūsų studijoje nutukę ligoniai buvo suskirstyti į grupes pagal NCEP-ATPIII rekomendacijas, nustatytos gliukozės, TAG ir DTL-Ch koncentracijos kraujyje atitiko naudotus




5 pav. **a) Gliukozės ir b) šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje koreliacija su ultragarsiniu VRA storiu iki juosmeninio slankstelio**
VRA – visceralinis riebalinis audinys.
Fig. 5. **Correlation between a) plasma glucose and b) uric acid and visceral adipose tissue thickness to lumbar vertebra**




6 pav. **Nutukusių ligonių a) kūno masės ir b) juosmens apimties matavimų ROC kreivės metabolinio sindromo diagnostikai**
Fig. 6. **ROC analysis on a) weight and b) waist circumference to predict metabolic syndrome**




7 pav. **Nutukusių ligonių ultragarsinių visceralinio riebalinio audinio matavimų a) iki aortos ir b) iki juosmeninio slankstelio ROC kreivės**
RA – riebalinis audinys.
Fig. 7. **ROC analysis on ultrasound measurements a) to aorta and b) to lumbar vertebra to predict metabolic syndrome**

kriterijus. Insulino rezistentiškumas tarp lyginamų grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi ir HOMA IR siekė 2,36 ± 1,14 MS grupėje. 2011 m. Qu apskaičiavo HOMA IR reikšmes insulino rezistentiškumui nustatyti: < 2,6 – IR nėra, 2,6–3,8 – tarpinė IR reikšmė, > 3,8 – IR yra [31]. Nurodytos reikšmės paskaičiuotos ispanakalbių JAV gyventojų populiacijai. Kiti autoriai, diferencijuodami metabolinių sutrikimų neturinčius ligonius, nustatė

tokias HOMA reikšmes: 1,95 [32–34], 2,5 [35], 2,7 [30], <2,8 [36], <5,1 [37, 38]. Skirtingos insulino rezistentiškumo ribos rodo, jog iki šiol nėra tikslios IR reikšmės, kuri padėtų diferencijuoti metabolinių sutrikimų turinčius ir jų neturinčius ligonius, todėl turėtų būti atlikta daugiau perspektyviųjų tyrimų jai nustatyti.

Cirkuliuojančio leptino kiekis yra proporcingas kūno riebalų masei [39], o didžioji jo dalis sekretuojama PRA adipocitų [40]. Moterų organizme jo koncentracija yra didesnė nei vyrų [41]. Leptino kiekį organizme veikia ir cirkadinis ritmas: nubudus / maitinantis jo koncentracija didėja, o miegant/ramybės metu – mažėja [42]. Pagrindinė leptino funkcija – kontroliuoti RA augimą. Veikdamas centrinėje nervų sistemoje esančius receptorius jis mažina apetitą ir didina energijos sąnaudas [43]. Kartu leptinas didina jautrumą insulinui ir dalyvauja reguliuojant -ląstelių funkciją [44]. Padidėjusi leptino mRNR ekspresija ir leptino plazmos koncentracija yra tiesiogiai susijusi su nutukimo laipsniu [43]. Nutukusiam asmeniui hiperleptinemija, hiperfagija ir didėjanti RA masė parodo besivystantį rezistentiškumą leptinui [45]. Kadangi šis adipokinas susijęs su makrofagų aktyvacija, TNF- , NO sintetazės sinteze, MCP-1 ekspresija ir endotelio ląstelių proliferacija bei migracija, hiperleptinemija taip pat siejama su lėtine uždegimą skatinančia būkle, būdinga nutukusiems asmenims [46, 47]. Nutukusių asmenų grupės didesnė leptino koncentracija plazmoje koreliuoja su antropometriniais rodikliais, TAG, gliukozės, CRB, ŠR ir DTL-Ch koncentracija kraujyje [48]. Morbidinio nutukimo grupėje hiperleptinemija susijusi su leptino rezistentiškumu ir padidėjusia insulino rezistentiškumo bei 2 tipo CD rizika [49]. Mūsų tiriamųjų kraujo plazmoje leptino koncentracija tarp grupių nesiskyrė, kas atitinka ir literatūros duomenis [50].

Adiponektinas yra labiausiai adipocitų sekretuojamas adipokinas ir sudaro ~0,01 % visų plazmos baltymų kiekio [44]. Adiponektinas gerina jautrumą insulinui (aktyvindamas AMP proteinkinazę kepenyse ir raumenyse bei mažindamas kepenų gliukoneogenezės fermentų ekspresiją), turi uždegimą slopinančių ir antiapoptozinių savybių, skatina nuo gliukozės priklausomą insulino sekreciją [43, 44, 51]. Nustatyta teigiama jo koreliacija su apatinių galūnių ir neigiama – su liemens riebalinio audinio kiekiu [52]. Adiponektino koncentracija neigiamai koreliuoja su nutukimu, VRA kiekiu, 2 tipo CD ir kitais metaboliniais sutrikimais [53]. Wu [54] atliktoje metaanalizėje nurodoma, jog sergant širdies ir kraujagyslių ligomis padidėjusi adiponektino koncentracija susijusi su didesniu bendru mirtingumu nuo kardiovaskulinių įvykių, tačiau yra studijų, kuriose pateikta priešingų duomenų [55]. Lygindami turinčius MS ir jo neturinčius nutukusius ligonius išsiaiškinome, jog adiponektino koncentracija buvo didesnė sveikųjų grupėje. Šie rezultatai atitinka ir literatūros duomenis, tačiau tiksli priežastis, kodėl kraujyje padidėja adiponektino koncentracija nutukusiems asmenims be metabolinių sutrikimų, nenustatyta [50, 56].

Literatūros duomenimis, ŠR lemia iki 2/3 visų kraujo plazmos antioksidacinių savybių [57]. Ekstraceliuliniame tarpe ji atlieka antioksidacinę funkciją, tačiau intraceliuliniame tarpe ŠR veikia kaip uždegimą ir oksidaciją skatinantis elementas [58]. Išeminėmis ar audinių pažeidimo sąlygomis ji oksiduoja lipidus, mažina NO kiekį ir stimuliuoja monocitus gaminti TNF- , dėl ko atsiranda uždegiminiai pakitimai, būdingi MS [59]. Perspektyviųjų kohortinių studijų duomenimis, padidėjusi ŠR koncentracija yra susijusi ne tik su podagra, bet ir su arterine hipertenzija [60], 2 tipo CD [61], dislipidemija [62], MS [62], širdies ir kraujagyslių ligomis [63, 64], padidėjusiu mirtingumu nuo šių ligų ir didesniu bendru mirštamumu [65]. Taip pat žinoma, jog hiperurikemija koreliuoja su nealkoholine kepenų steatoze, VRA kiekiu [66–68] ir insulino rezistentiškumu [69]. Mangge savo perspektyviojoje kohortinėje studijoje nurodo, jog ŠR koncentracija reikšmingai skiriasi tiek vaikų, tiek suaugusiųjų, turinčių metabolinių sutrikimų ir jų neturinčių tarpe, todėl gali būti priskiriama prie ankstyvų metabolinius sutrikimus prognozuojančių rodiklių [19]. ŠR koncentracija serume atspindi organizme vykstančius uždegimo procesus, kurie glaudžiai siejasi su MS (skirtingai nei bendras leukocitų skaičius ar CRB) [70–73], todėl yra daug prielaidų naudoti šį rodiklį išskiriant metabolinių sutrikimų turinčius nutukusius asmenis (MLN). Mūsų tirtoje populiacijoje ŠR koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nutukusių ligonių, turinčių MS (378,88 ± 95,58 mol/l), nei ligonių, neturinčių MS (329,33 ± 80,59 mol/l). Iacobellis kaip vieną iš kriterijų atskirti MSN nuo MLN asmenų rekomenduoja ir ŠR koncentraciją kraujyje: moterims slenkstinė riba < 333 mol/l, vyrams < 416 mol/l. Iki šiol trūksta duomenų, kokia ŠR koncentracijos slenkstinė riba leistų stratifikuoti nutukimo fenotipus, todėl reikia atlikti daugiau perspektyviųjų tai nagrinėjančių tyrimų.

Kuk [74] teigia, jog VRA yra nepriklausomas bendrą vyrų mirties riziką didinantis veiksnys. Kiti autoriai patvirtino, jog VRA kiekis koreliuoja su insulino rezistentiškumu, 2 tipo CD, KVL, vėžinių ligų, MS išsivystymo ir bendra mirties rizika [75–83]. Tačiau iki šiol nenustatytas ribinis VRA kiekis, kuriuo remiantis būtų galima suskirstyti asmenis pagal rizikos grupes.

Ultragarsinis (UGT) RA tyrimas yra paprastas, prieinamas, greitai atliekamas, nekenksmingas, jo rezultatai yra palyginami su kompiuterine tomografija ir magnetinio rezonanso tyrimu [76, 84–87] ir tarp skirtingų tyrėjų [88–90]. Ultragarsu tirdami RA nustatėme, jog moterų PRA storesnis negu vyrų, o vyrų VRA reikšmingai storesnis negu moterų. Grupėje, turinčioje MS, statistiškai reikšmingai storesnis tik VRA ($VRA_{ao}$ $p < 0,001$, $VRA_{sl}$ $p = 0,001$). Koregavus duomenis pagal lytį, svorį ir KMI, bendroje nutukusiųjų grupėje išliko statistinis reikšmingumas – $VRA_{ao}$ $p < 0,039$, $VRA_{sl}$ $p = 0,042$, todėl galima teigti, jog centrinis RA ir jo kiekis turi įtakos MS patogenezei. UGT nustatytas VRA storis gerai koreliuoja su visais MS komponentais [84, 91–95] ir siūloma šį metodą naudoti MS diagnostikai [86, 96–98]. Mūsų gauti rezultatai parodė, jog nutukusių MS turinčių asmenų VRA ultragarsiniai matavimai labai gerai koreliuoja su metabolinės sveikatos komponentais – juosmens apimtimi, arteriniu sistoliniu ir diastoliniu kraujospūdžiu, kraujo gliukozės ir ŠR koncentracija. Ta pati tendencija išliko ir MS turinčių vyrų bei moterų grupėse. Todėl manome, jog VRA kiekis atspindi ir turimus metabolinius sutrikimus, o UGT yra tinkamas metodas nutukusių asmenų VRA storiui matuoti.

Apskaičiavę plotą po ROC kreive nustatėme, jog nutukusiųjų VRA storio iki aortos plotas po kreive prognozuojant MS yra 0,74, slenkstinė reikšmė – 8,93 cm (jautrumas 78 %, specifiškumas 60 %), o iki juosmeninio slankstelio – 0,74, slenkstinė reikšmė – 11,53 cm (jautrumas 60 %, specifiškumas 80 %). Deja, dauguma autorių ultragarsinius RA matavimus atlieka skirtingomis metodikomis, skirtingos etninės priklausomybės, skirtingos kūno masės asmenims, tad apskaičiuoti vidurkiai ir ribinės reikšmės sunkiai palyginami tarpusavyje. Pavyzdžiui, Kim [84] ultragarsu nustatyta ir rekomenduota ribinė VRA reikšmė MS diagnostikai yra 4,76 cm vyrams (74 % specifiškumas, 71 %

jautrumas) ir 3,55 cm moterims (71 % specifiškumas, 69 % jautrumas). Tačiau šios reikšmės yra apskaičiuotos Pietų Korėjos populiacijai. Todėl manome, jog slenkstinės RA reikšmės turėtų būti apskaičiuotos kiekvienai skirtingos etninės priklausomybės populiacijai atskirai.

Mūsų atliktas tyrimas turi keletą trūkumų. Pirma, ligoniai, dalyvaujantys šioje biomedicininėje studijoje, buvo tiriami vienmomentiškai ir toliau jų sveikata nėra stebima. Iki šiol nežinoma, ar MSN yra pereinamoji ar nuolatinė būklė, todėl manome, jog turi būti atlikta daugiau perspektyviųjų daugiacentrių tyrimų, padėsiančių atsakyti į šį klausimą. Antra, į tyrimą buvo įtraukta 70 ligonių, kuriuos suskirsčius pagal MS ir lytį vyrų be MS grupėje buvo 6 asmenys. Manome, jog padidinus šią imtį būtų galima gauti daugiau statistiškai reikšmingų duomenų apie nutukusius vyrus. Trečia, mūsų biomedicininio tyrimo duomenis sunku pritaikyti kitos etninės priklausomybės nutukusiems asmenims, kadangi jų RA pasiskirstymas ir su tuo susijęs metabolinių sutrikimų pasireiškimas skiriasi nuo mūsų tirtos populiacijos.

## IŠVADOS

Tirdami nutukusius ligonius nustatėme, jog metabolinio sindromo grupėje kūno masė, juosmens apimtis ir visceralinio riebalinio audinio storis, matuojamas ultragarsu, yra statistiškai reikšmingai didesni negu nutukusių asmenų, neturinčių metabolinio sindromo. Apskaičiuotos kūno masės ir juosmens apimties slenkstinės reikšmės nutukusių asmenų metabolinio sindromo diagnostikai yra atitinkamai 123 kg ir 123 cm. Visceralinio riebalinio audinio storio iki aortos slenkstinė reikšmė metabolinio sindromo diagnostikai yra 8,93 cm, o iki juosmeninio slankstelio – 11,53 cm. Visceralinio riebalinio audinio ultragarsiniai matavimai ir šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje statistiškai reikšmingai koreliuoja su nutukusių asmenų metaboliniu sindromu ir jo komponentais, todėl juos galima naudoti kaip MLN ir MSN diferenciacijos kriterijus kitose su nutukimu susijusiose studijose. Reikalingi papildomi populiaciniai tyrimai, patvirtinsiantys mūsų gautus duomenis. ◆

Gauta: 2018 08 21
Priimta spaudai: 2018 09 28

**Summary**

## METABOLIC SYNDROME DIAGNOSTICS: THE IMPORTANCE OF SERUM BIOMARKERS AND ADIPOSE TISSUE DISTRIBUTION

**Bronius Buckus, Gintautas Brimas, Janina Tutkuvienė**

A subset of obese individuals has been described earlier, which seems to have a lower risk of cardiovascular diseases and metabolic disturbances. Mechanisms that could explain the favorable metabolic profile of these individuals are poorly understood and the exact significance of distribution of adipose tissue and associated laboratory values are still unknown.

***Background.*** The aim of this study was to evaluate the influence of adipose tissue distribution on laboratoric biomarkers and metabolic syndrome in obese population and to establish a relationship among variables analyzed.

***Material and methods.*** The prospective study was performed in the Republican Vilnius University Hospital between 2014 and 2018. Anthropometric, clinical and laboratory variables were determined, subcutaneous and visceral fat thicknesses were measured by ultrasound.

***Results.*** This study included a total of 70 obese patients (22 men and 48 women) of which 40 were with metabolic syndrome and 30 without it.

Patients with metabolic syndrome had significantly higher plasma glucose, triglyceride, uric acid, insulin concentration and HOMA insulin resistance values and a thicker visceral adipose tissue. Visceral adipose tissue thickness correlated with weight, BMI, waist circumference, glucose and uric acid concentration in plasma. Weight of 123 kg, waist circumference of 123 cm, visceral adipose tissue thickness to aorta of 8.93 cm and to vertebra of 11.53 were optimal cutoff values to predict metabolic syndrome with ROC analysis.

***Conclusions.*** Visceral adipose tissue thickness and uric acid concentration in plasma was significantly correlated with metabolic syndrome and it's components in obese population.

**Keywords:** obesity, metabolic syndrome, visceral adipose tissue, ultrasound.

## LITERATŪRA

1. WHO. WHO | Obesity and overweight, Factsheet No. 311 [Internet]. WHO. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2017 Nov 9]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html
2. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. Health Aff 2009; 28(5): w822–31.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980–2013: A systematic analysis. Lancet 2014; 384(9945): 766–81.
4. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017; 377(1): 13–27.
5. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373: 1083–96.
6. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 2003; 163(4): 427–36.
7. Sookoian S, Pirola CJ. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. Curr Hypertens Rep 2011; 13(2): 149–57.
8. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. Obes Rev 2014; 15(10): 781–90.
9. Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. Eur Heart J 2017; (00): 1–12.
10. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2016; 23(9): 956–66.
11. Mathew H, Farr OM, Mantzoros CS. Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. Metabolism 2016; 65(1): 73–80.

12. Kaur A, Johnston DG, Godsland IF. Does metabolic health in overweight and obesity persist? – Individual variation and cardiovascular mortality over two decades. Eur J Endocrinol 2016; 175(2): 133–43.
13. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(7): 2482–8.
14. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. Arch Intern Med 2008; 168(15): 1609–16.
15. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. Obes Res 2005; 13(6): 1116–22.
16. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: Epidemiology, determinants, and implications. Ann N Y Acad Sci 2017; 1391(1): 85–100.
17. Kim M, Paik JK, Kang R, Kim SY, Lee S-H, Lee JH. Increased oxidative stress in normal-weight postmenopausal women with metabolic syndrome compared with metabolically healthy overweight/obese individuals. Metabolism 2013; 62(4): 554–60.
18. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmetabolic signals in "metabolically healthy" obesity. Obes Res Clin Pract 2012; 6(1): e9–20.
19. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT, et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. Obesity (Silver Spring) 2013; 21(1): E71–7.
20. Ahl S, Guenther M, Zhao S, James R, Marks J, Szabo A, et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(11): 4172–80.
21. Phillips CM, Perry IJ. Lipoprotein particle subclass profiles among metabolically healthy and unhealthy obese and non-obese adults: Does size matter? Atherosclerosis 2015; 242(2): 399–406.
22. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(10): 1610–9.
23. Perreault M, Zulyniak MA, Badoud F, Stephenson S, Badawi A, Buchholz A, et al. A distinct fatty acid profile underlies the reduced inflammatory state of metabolically healthy obese individuals. PLoS One 2014; 9(2): 1–11.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112(17): 2735–52.
25. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. Biol Res Nurs 2007; 8(4): 305–18.
26. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004; 27(6): 1487–95.
27. Buckus B, Brimas G. Riebalinio audinio pasiskirstymo ultragarsinio tyrimo metodikos. Sisteminė literatūros apžvalga. Lietuvos Chir 2018; (priimta spaudai).
28. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Austria, Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2014.
29. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EAH, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1020–5.
30. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 4145–50.
31. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for americans of mexican descent using machine learning. PLoS One 2011; 6(6): 4–7.
32. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? Diabetes Metab 2004; 30(6): 569–72.
33. Shin M-J, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. Int J Obes 2006; 30(10): 1529–34.
34. Jennings CL, Lambert E V, Collins M, Joffe Y, Levitt NS, Goedecke JH. Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. Obesity (Silver Spring) 2008; 16(7): 1602–9.
35. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? Diabetes Care 2009; 32(12): 2297–9.
36. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes 1998; 47(10): 1643–9.
37. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Arch Intern Med 2008; 168(15): 1617–24.
38. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. Obesity 2010; 18(5): 911–7.
39. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim S, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. AJP Endocrinol Metab 2011; 301: 567–84.
40. Zha JM, Di WJ, Zhu T, Xie Y, Yu J, Liu J, et al. Comparison of gene transcription between subcutaneous and visceral adipose tissue in Chinese adults. Endocr J 2009; 56(8): 935–44.
41. Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. Redox Biol 2017; 12(April): 806–13.
42. Ninel Hansen S, Peics J, Gerhart-Hines Z. Keeping fat on time: Circadian control of adipose tissue. Exp Cell Res 2017; 360(1): 31–4.
43. Leal VDO, Mafra D. Adipokines in obesity. Clin Chim Acta 2013; 419: 87–94.
44. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. Trends Pharmacol Sci 2015; 36(7): 461–70.
45. Coppari R, Bjørbæk C. The potential of leptin for treating diabetes and its mechanism of action. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(9): 692–708.
46. Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? Circulation 2002; 106(15): 1904–5.
47. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J 1998; 12(1): 57–65.
48. Ekmen N, Helvaci A, Gunaldi M, Sasani H, Yildirmak ST. Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. Indian Heart J 2016; 68(2): 132–7.
49. Iwan-Zietek I, Ruszkowska-Ciastek B, Michalska M, Overskaug E, Goralczyk K, Dabrowiecki S, et al. Association of adiponectin and leptin-to-adiponectin ratio with the function of platelets in morbidly obese patients. J Physiol Pharmacol 2016; 67(4): 555–61.
50. Alfadda AA. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects. Int J Endocrinol 2014; 2014: ID170434.
51. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism 2015; 64(1): 131–45.
52. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? Mol Metab 2013; 2(3): 133–41.
53. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: Mechanistic insights and clinical impli-

cations. Diabetologia 2012; 55(9): 2319–26.

54. Wu Z-J, Cheng Y-J, Gu W-J, Aung LHH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Metabolism 2014; 63(9): 1157–66.
55. Côté M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Després J-P, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). Am J Cardiol 2011; 108(3): 367–73.
56. Eglit T, Ringmets I, Lember M. Obesity, high-molecular-weight (HMW) adiponectin, and metabolic risk factors: prevalence and gender-specific associations in Estonia. PLoS One 2013; 8(9): e73273.
57. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. ISRN Rheumatol 2014; 2014: ID852954.
58. Schorn C, Janko C, Munoz L, Schulze C, Strysio M, Schett G, et al. Sodium and potassium urate crystals differ in their inflammatory potential. Autoimmunity 2009; 42(4): 314–6.
59. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. Int J Med Sci 2016; 13(1): 25–38.
60. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(1): 102–10.
61. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One 2013; 8(2): e56864.
62. Zhang Q, Zhang C, Song X, Lin H, Zhang D, Meng W, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. BMC Public Health 2012; 12: 419.
63. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2009; 61(7): 885–92.
64. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(2): 170–80.
65. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis 2013; 231(1): 61–8.
66. Takahashi S, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Yamakita J, Higashino K. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. Metabolism 1997; 46(10): 1162–5.
67. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. Intern Med 2007; 46(17): 1353–8.
68. Yamada A, Sato KK, Kinuhata S, Uehara S, Endo G, Hikita Y, et al. Association of visceral fat and liver fat with hyperuricemia. Arthritis Care Res 2016; 68(4): 553–61.
69. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. Am J Hypertens 2002; 15(8): 697–701.
70. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. Intern Med 2008; 47(13): 1175–80.
71. Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Kinjo K, Ohya Y. Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. Hypertens Res 2015; 38(3): 213–8.
72. Li L-X, Dong X-H, Li M-F, Zhang R, Li T-T, Shen J, et al. Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese inpatients with type 2 diabetes. J Hypertens 2015; 33(3): 482–90.
73. Chen M-Y, Zhao C-C, Li T-T, Zhu Y, Yu T-P, Bao Y-Q, et al. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes. Sci Rep 2017; 7: 40009.
74. Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. Obesity 2006; 14(2): 336–41.
75. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. Obes (Silver Spring) 2011; 18(11): 2191–8.
76. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. Circulation 2007; 116(1): 39–48.
77. Neeland I, Ayers C, Rohatgi A, Turer A. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. Obesity (Silver Spring) 2013; 21(9): 1–17.
78. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: The Jackson Heart Study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(12): 5419–26.
79. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffman U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol 2014; 62(10): 921–5.
80. Smith JD, Borel A-L, Nazare J-A, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA Study. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(5): 1517–25.
81. Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, et al. Impacts of visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue on metabolic risk factors in middle-aged Japanese. Obesity (Silver Spring) 2010; 18(1): 153–60.
82. Shiina Y, Homma Y. Relationships between the visceral fat area on CT and coronary risk factor markers. Intern Med 2013; 52(16): 1775–80.
83. Gletsu-Miller N, Kahn HS, Gasevic D, Liang Z, Frediani JK, Torres WE, et al. Sagittal abdominal diameter and visceral adiposity: correlates of beta-cell function and dysglycemia in severely obese women. Obes Surg 2013; 23(7): 874–81.
84. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. Am J Clin Nutr 2004; 79(4): 593–9.
85. Leite CC, Wajchenberg BL, Radominski R, Matsuda D, Cerri GG, Halpern A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. Metabolism 2002; 51(8): 1034–40.
86. Ribeiro-Filho FF, Faria N, Kohlmann O, Ajzen S, Ribeiro B, Zanella MT, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. Hypertension 2001; 38(3): 713–7.
87. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Albisinni U, Guglielmi G, Battista G. Ultrasound: which role in body composition? Eur J Radiol 2016; 85(8): 1469–80.
88. Gouvea HR, Faria SL, Faria OP, Cardeal MD, Bezerra A, Ito MK. Validation of ultrasound examination for assessment of the abdominal visceral

fat in clinically serious obese patient. Arq Bras Cir Dig 2013; 26(Suppl 1) (Suplemento 1): 43–6.

89. Stoner L, Chinn V, Cornwall J, Meikle G, Page R, Lambrick D, et al. Reliability tests and guidelines for B-mode ultrasound assessment of central adiposity. Eur J Clin Invest 2015; 45(11): 1200–8.
90. Philipsen A, Carstensen B, Sandbaek A, Almdal TP, Johansen NB, Jørgensen ME, et al. Reproducibility of ultrasonography for assessing abdominal fat distribution in a population at high risk of diabetes. Nutr Diabetes 2013; 3: e82.
91. Guldiken S, Tuncbilek N, Okten OO, Arikan E, Tugrul A. Visceral fat thickness determined using ultrasonography is associated with anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome. Int J Clin Pract 2006; 60(12): 1576–81.
92. Sogabe M, Okahisa T, Hibino S, Yamanoi A. Usefulness of differentiating metabolic syndrome into visceral fat type and subcutaneous fat type using ultrasonography in Japanese males. J Gastroenterol 2012; 47(3): 293–9.
93. Prado CM, de Vasconcelos GA, Godoi ET, Cavalcanti ÉNB, de Arruda TM, Diniz ET, et al. Evaluation of visceral and subcutaneous fat by ultrasound and its relationship with clinical and metabolic parameters of insulin resistance and subclinical atherosclerosis. Open J Endocr Metab Dis 2012; 2: 63–9.
94. Soattin M, Stefano F, Vitturi N, Mion MM, Cosma C, Plebani M, et al. Anthropometry, ultrasonography and abdominal bio-electrical impedance as predictors of metabolic abnormalities in normal and obese subjects. Med J Nutrition Metab 2013; 6(2): 151–8.
95. Roever LS, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, Veloso FC, Casella-Filho A, et al. Abdominal obesity and association with atherosclerosis risk factors: The Uberlndia Heart Study. Medicine (Baltimore) 2016; 95(11): 1–6.
96. Meriño-Ibarra E, Artieda M, Cenarro A, Goicoechea J, Calvo L, Guallar A, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome. Metabolism 2005; 54(9): 1230–5.
97. Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Katoh N, Ohata J, et al. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors: the Tanno and Sobetsu study. Hypertens Res 2007; 30(3): 229–36.
98. Vasilescu M, Calota F, Balseanu T, Cosma G, Dragomir M. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal adiposity. A simple method for screening and monitoring the metabolic syndrome. World Acad Sci Eng Technol 2011; 59: 790–4.