

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tonko Gulin

**Povezanost leptina i adiponektina sa
smrtnošću tijekom prve godine nakon
osteoporotskog prijeloma
proksimalnog femura**

DISERTACIJA



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tonko Gulin

**Povezanost leptina i adiponektina sa
smrtnošću tijekom prve godine nakon
osteoporotskog prijeloma
proksimalnog femura**

DISERTACIJA

Zagreb, 2016.

Disertacija je izrađena u Klinici za traumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Darko Kaštelan

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1 Prijelom proksimalnog femura.....	1
1.1.1. Anatomija proksimalnog femura.....	1
1.1.2. Klasifikacija prijeloma proksimalnog femura.....	1
1.1.2.1. Intrakapsularni prijelomi.....	2
1.1.2.2. Ekstrakapsularni prijelomi.....	2
1.1.3. Liječenje.....	3
1.1.4. Epidemiologija prijeloma proksimalnog femura.....	4
1.1.5. Faktori rizika za prijelom proksimalnog femura.....	5
1.1.6. Mortalitet i faktori rizika za mortalitet nakon prijeloma proksimalnog femura.....	8
1.2. Adipocitokini.....	10
1.2.1. Leptin.....	10
1.2.1.1. Regulacija sekrecije leptina.....	11
1.2.1.2. Fiziološke funkcije leptina.....	11
1.2.1.2.1. Utjecaj na apetit, hranjenje i regulaciju energije.....	12
1.2.1.2.2. Utjecaj na metabolizam glukoze i inzulina.....	12
1.2.1.2.3. Utjecaj na imunosne funkcije i upalu.....	13
1.2.1.2.4. Utjecaj na metabolizam kosti i na rizik od prijeloma.	14
1.2.1.3. Leptin u patološkim stanjima.....	15
1.2.1.3.1. Leptin u pretilosti i u šećernoj bolesti.....	15
1.2.1.3.2. Leptin u kardiovaskularnim bolestima.....	15
1.2.1.3.3. Leptin u malignim bolestima.....	16
1.2.2. Adiponektin	17
1.2.2.1. Regulacija sekrecije adiponektina	18
1.2.2.2. Fiziološke funkcije adiponektina.....	19
1.2.2.2.1. Utjecaj na inzulinsku osjetljivost	20
1.2.2.2.2. Utjecaj na aterosklerozu.....	20
1.2.2.2.3 Utjecaj na upalu.....	21
1.2.1.2.4 Utjecaj na metabolizam kosti i na rizik od prijeloma.....	22
1.2.2.3. Adiponektin u patološkim stanjima.....	23
1.2.2.3.1. Adiponektin u pretilosti i šećernoj bolesti.....	23
1.2.2.3.2. Adiponektin u kardiovaskularnim bolestima.....	24
1.2.2.3.3. Adiponektin u malignim bolestima.....	25
2. HIPOTEZA.....	26
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	27
4. ISPITANICI I METODE.....	28
5. REZULTATI.....	31
5.1. Analiza antropometrijskih karakteristika.....	32
5.2. Povezanost vrste liječenja s preživljenjem.....	37

5.3. Utjecaj tipa prijeloma na preživljenje.....	41
5.4. Utjecaj laboratorijskih parametara na preživljenje.....	43
6. RASPRAVA.....	63
6.1 Utjecaj albumina i uhranjenosti na smrtnost.....	65
6.2. Utjecaj beta-crosslapsa na smrtnost.....	66
6.3. Utjecaj leptina na smrtnost.....	68
6.4. Utjecaj adiponektina na smrtnost.....	70
7. ZAKLJUČAK.....	74
8. SAŽETAK.....	75
9. SUMMARY.....	77
10. POPIS LITERATURE.....	78
11. ŽIVOTOPIS.....	108

POPIS OZNAKA I KRATICA

BMI - body mass indeks - indeks tjelesne mase

TNF α - tumor necrosis factor alfa - faktor nekroze tumora α

BMD - bone mineral density - koštana mineralna gustoća

IL-6 - interleukin 6

IL- 12 - interleukin 12

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

PTH - parathormon

CRP - C reaktivni protein

KKS - kompletna krvna slika

DHS - dynamic hip screw

TEP - totalna endoproteza

PEP - parcijalna endoproteza

RANK - Receptor Activator of Nuclear Factor κ B

RANKL - Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand

OPG - osteoprotegerin

NF κ B - nuclear factor kappa- light-chain-enhancer of activated B cells

HOMA - homeostasis model assessment

POMC - propiomelanokortin

α MSH - α melanocitni stimulirajući hormon

NPY - neuropeptid Y

vWF - von Willebrandov faktor

PPAR γ - peroxisome proliferator - activated receptor γ

B - nestandardizirani koeficijent

SE - standardna pogreška

OR - omjer rizika

CI - interval pouzdanosti

IGF - insulin-like growth factor - faktor rasta sličan inzulinu

TGF - Transforming growth factor - transformirajući faktor rasta

PFNA - proximal femoral nail antirotation

PDGF - platelet-derived growth factor - faktor rasta iz trombocita

AMPK - adenosine monophosphate - activated protein kinase

eGFR - procijenjena glomerularna filtracija

PAI1 - inhibitor aktivatora plazminogena 1

1. UVOD

1.1. Prijelom proksimalnog femura

1.1.1. Anatomija proksimalnog femura

Proksimalni femur sastoji se od pet dijelova: glave, vrata, velikog i malog trohantera te subtrohanterne regije. S acetabulumom čini zglob kuka. Sam zglob obavijen je kapsulom, koja se proteže cirkularno od ruba acetabuluma zdjelice, obuhvaća glavu femura u cijelosti i hvata se na intertrohanternu liniju sprijeda, gore na bazu vrata, straga otprilike 12 mm iznad intertrohanterne kriste i inferiorno na donji dio vrata, blizu velikog trohantera. S obzirom na navedeno, cijela prednja strana i medijalne dvije trećine stražnje strane vrata femura smještene su intrakapsularno, a lateralna trećina vrata femura ekstrakapsularno.

Krvna opskrba proksimalnog femura odvija se preko arterije femoris profunde i njenih ogranaka. Lateralna i medijalna cirkumfleksna arterija okružuju vrat femura čineći ekstrakapsularni prsten i daju ascendentne femoralne arterije koje hrane vrat i glavu femura. Opturatorna arterija daje dodatnu granu za glavu femura. Područje velikog i malog trohantera opskrbljeno je transverznim, odnosno descendentnim granama cirkumfleksnih arterija.

Glava femura s vratom čini kut od 120 stupnjeva u odnosu na trup. Građeni su od spužvastog tkiva koje je pojačano u smjerovima najvećeg opterećenja, posebno u području donje strane vrata, gdje se prenosi težina s trupa na nogu. Subtrohanterna regija građena je uglavnom od kortikalne kosti.

1.1.2. Klasifikacija prijeloma proksimalnog femura

Fraktura proksimalnog femura, poznata još kao i fraktura kuka, definirana je kao prijelom femura koji se proteže od samog zgloba kuka sve do 5 cm distalno od malog trohantera (1). Obzirom na lokalizaciju, možemo ju podijeliti na intrakapsularne i ekstrakapsularne frakture.

Intrakapsularne frakture obuhvaćaju prijelom glave i vrata femura, dok se pod ekstrakapsularnim frakturama podrazumijevaju prijelomi intertrohanterne i subtrohanterne regije.

1.1.2.1. Intrakapsularni prijelomi

Glava i vrat femura imaju u usporedbi s pertrohanternom regijom manje trabekularne kosti, tanji periost i slabiju opskrbu krvlju. Prilikom ovih fraktura često dolazi do lezije vaskulature koja opskrbljuje glavu i vrat femura što može rezultirati otežanim cijeljenjem te razvojem avaskularne nekroze ili degenerativnih promjena glave. Također, sinovijalna tekućina koja oplakuje ulomke, može sa svojim inhibitorima angiogeneze otežavati cijeljenje.

Fraktura glave femura je najrjeđi tip frakture proksimalnog femura i obično je povezan sa stražnjom dislokacijom glave femura (2). Najčešće nastaje prilikom velikih trauma u mlađe populacije. U starije populacije isti mehanizam ozljede dovodi do frakture vrata femura.

Fraktura vrata femura javlja se u, otprilike, 37% slučajeva svih fraktura proksimalnog femura (3). Nastaje kao posljedica pada direktno na zglob kuka ili, rjeđe, torzije noge, uglavnom u starijih osoba koje uzimaju veliku količinu lijekova, s dokazanom osteoporozom, kroničnim bolestima i oslabljenim vidom (4). Ako se javlja u mlađih osoba, onda je obično posljedica teže traume s velikim prijenosom energije. Sama fraktura može dovesti do lezije krvnih žila koje opskrbljuju vrat i glavu femura, što u konačnici može rezultirati produljenim cijeljenjem frakturane pukotine ili razvojem avaskularne nekroze glave femura.

1.1.2.2. Ekstrakapsularni prijelomi

Pod ekstrakapsularne frakture spadaju intertrohanterna fraktura i subtrohanterna fraktura.

Intertrohanterna fraktura najčešći je tip frakture proksimalnog femura - s učestalosti oko 49% svih fraktura. Nastaje izvan zglobne kapsule, u području između velikog i malog trohantera. Obično se javlja u starijoj populaciji kao posljedica pada na kuk. U mlađoj populaciji znatno je rjeđa i obično je posljedica velikih trauma. Za razliku od područja glave i vrata femura, područje malog i velikog trohantera dobro je prokrvljeno zbog čega ove frakture dobro cijele, ako je fiksacija dobro učinjena. S druge strane, kod ovih fraktura može doći do dislokacije ulomaka zbog vlačnih sila mišića kuka, poglavito iliopsoasnog mišića, koji navlači mali trohanter, te

vanjskih rotatora i abduktora kuka koji vuku veliki trohanter. Posljedica toga može biti skraćivanje dužine samog femura ili srašćavanje pod krivim kutom.

Subtrohanterna fraktura nastaje distalno od područja velikog trohantera. Poput intertrohanternih fraktura, uglavnom nastaje u starijoj populaciji kao posljedica pada na kuk ili u mlađoj populaciji kod velikih trauma. I ovdje su frakturalni ulomci izloženi djelovanju mišićnih sila prilikom čega može doći do njihova razdvajanja prilikom cijeljenja i produljenog zarašćavanja. Javlja se u oko 14% svih prijeloma proksimalnog femura.

1.1.3. Lijećenje

Kao kod svih ostalih fraktura, lijećenje može biti konzervativno i kirurško. Idealno zarašćavanje frakture zbiva se kada su frakturalni ulomci položeni u anatomsku poziciju te dobro impaktirani jedan na drugog. Navedeno se može postići konzervativnim mjerama, unutarnjom ili vanjskom fiksacijom ili parcijalnom odnosno totalnom endoprotezom.

Intrakapsularni prijelomi

Fraktura glave femura uglavnom se liječi kirurški, najčešće unutarnjom fiksacijom ili artroplastikom uz prethodno odstranjenje frakturalnih fragmenata. Konzervativno lijećenje dolazi u obzir ako su ulomci zadovoljavajuće položeni, zglob kuka je stabilan ili ako je frakturalna pukotina ispod foveje (2).

Fraktura vrata femura najčešće se liječi kirurški - unutarnjom fiksacijom ili artroplastikom. Ako je riječ o frakturi bez pomaka, ulomci se obično stabiliziraju pomoću vijaka koji su postavljeni izvana kroz frakturalnu pukotinu te se potom usidre u glavu femura. Kod fraktura s pomakom, u mlađih aktivnih ljudi, obično se koristi također stabilizacija s vijcima ili kombinacija ploče s vijcima. Kod starijih ljudi s lošom kvalitetom kosti najbolji je izbor artroplastika tj. ugradnja totalne ili parcijalne endoproteze.

Konzervativni tip lijećenja dolazi u obzir kod stabilnih, impaktiranih fraktura bez pomaka ili u osoba sa značajnim komorbiditetom u kojih je operativni rizik vrlo visok (5).

Ekstrakapsularni prijelomi

Intertrohanterne frakture mogu se liječiti konzervativno bilo skeletalnom trakcijom ozlijeđene noge pomoću „tibijalnog pina“, odnosno kožnom trakcijom koristeći adhezivne trake ili zavoje (5). Ipak, najčešći način liječenja ovih fraktura je operativni. Osteosinteza može biti ekstramedularna pomoću tzv. „sliding hip screw-a“, odnosno njenih varijacija (DHS, Richards, Ambi), gdje se ulomci stabiliziraju implantatom koji je postavljen na površini i kroz samu glavu femura. Ako se koristi intramedularna osteosinteza (uglavnom kod nestabilnih fraktura) tada je dio implantata koji stabilizira ulomke postavljen u medularni kanal femura (gamma, pfna, super nail čavao). U slučaju preegzistirajućih degenerativnih promjena ili frakture osteoporotične kosti koja vjerojatno ne bi mogla nositi fiksaciju može se upotrijebiti artroplastika proksimalnog femura, bilo totalnu, bilo parcijalnu endoprotezu.

Subtrohanterne frakture mogu se liječiti konzervativno, uglavnom kod bolesnika s visokim operativnim rizikom ili, češće, operativno. Kod operativnog liječenja koristi se već spomenuta intramedularna osteosinteza ili sinteza pomoću kutnih ploča.

1.1.4. Epidemiologija prijeloma proksimalnog femura

Prijelom proksimalnog femura značajan je javno zdravstveni problem. Procjenjuje se da će na svjetskoj razini godine 2050. dosegnuti brojku od 6.26 milijuna godišnje (6). U Hrvatskoj je 2003. godine registriran 3261 slučaj prijeloma kuka među stanovnicima u dobi preko 65 godina, odnosno 4.7 na 1000 stanovnika, od čega na žene otpada 2556 ili 6,0 na 1000 stanovnika, a na muškarce 705 ili 2,66 na 1000 stanovnika (7). Ako se uzme u obzir i varijacije među regijama, učestalost prijeloma manja je u priobalnoj regiji (4.04 na 1000 stanovnika), nego u kontinentalnoj Hrvatskoj (5.01 na 1000 stanovnika). Spomenute razlike mogu se objasniti razlikama u prehrani (stanovnici priobalne regije konzumiraju više plave ribe bogate vitaminom D), jačoj izloženosti suncu i uvjetima s manje snijega i leda koji doprinose padovima (7). Uspoređujući podatke iz ostalih zemalja, može se zaključiti da je učestalost prijeloma u Hrvatskoj slična onoj u ostalim srednje europskim zemljama (8, 9, 10).

Tijekom posljednjih desetak godina, brojne studije ipak govore u prilog smanjenju učestalosti frakture kuka (11, 12, 13). Zašto je tako ne zna se točno, a kao moguće objašnjenje spominje se dolazak bisfosfonata na tržište, suplementacija kalcija i vitamina D, prestanak pušenja, smanjenje konzumacije alkohola te redovito vježbanje (11). Ipak, u budućnosti, obzirom na opće

starenje populacije, pojedine epidemiološke projekcije predviđaju daljnji porast incidencije fraktura kuka (12, 13, 14).

1.1.5. Faktori rizika za prijelom proksimalnog femura

Najvažniji faktori rizika za prijelom su osteoporoza, padovi, ženski spol i dob.

Osteoporoza

Osteoporoza je glavni i najčešće spominjani faktor rizika prijelom kuka (15). To je najčešća metabolička bolest kostiju, karakterizirana niskom koštanom masom, poremećajem mikroarhitekture kosti što na kraju rezultira smanjenom čvrstoćom kosti i povišenim rizikom prijeloma. Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) definirana je kao smanjenje koštane gustoće za više od 2.5 standardne devijacije vršne koštane mase u populaciji iste rase i spola. Gubitak koštane mase povezan je sa starijom životnom dobi i gubitkom funkcije jajnika s posljedičnom smanjenom sintezom estrogena.

Koštana je pregradnja glavni metabolički proces koji se zbiva u kosti. Njena uloga je dvojna - da popravlja mikrooštećenja skeleta kako bi održala koštanu čvrstoću te održavanje homeostaze kalcija u serumu. Sama koštana pregradnja regulirana je prvenstveno koncentracijom kalcija u serumu. Osim ovog mehanizma mnogi cirkulirajući hormoni također reguliraju pregradnju, između ostalih i estrogen, androgeni, vitamin D, PTH, adipocitokini, kao i lokalno stvoreni faktori rasta poput IGF-I i IGF-II, TGF β , PTH sličan protein, interleukini, prostaglandini te članovi TNF superfamilije.

Koštana pregradnja sastoji se od dvije faze: resorpcije kosti koja se zbiva od strane osteoklasta i formiranja nove kosti koju provode osteoblasti. Ova dva tipa stanica su međusobno ovisna jedno o drugom. Naime, osteoblasti, osim što sintetiziraju osteoid, utječu i na diferencijaciju osteoklasta te tako reguliraju samu resorpciju kosti. Citokin nazvan RANKL odgovoran je za komunikaciju između osteoblasta i osteoklasta. RANKL je sintetiziran od strane osteoblasta i aktiviranih T limfocita te se veže na RANK receptor na površini osteoklasta i njegovih prekursora. Spajanje RANKL-a s RANK-om dovodi do diferencijacija nezrelih osteoklasta, povećane aktivnosti zrelih osteoklasta te inhibicije njihove apoptoze što na kraju rezultira povećanom resorpcijom kosti. Prethodno faktor stimulacije kolonija makrofaga (M-CSF) povećava broj osteoklastičnih prekursora, djelujući tako komplementarno s RANKL-om. S

druge strane, molekula nazvana osteoprotegerin (OPG), pripadnik superfamilije TNF α receptora, čija je sinteza stimulirana estrogenom može se također vezati za RANKL. Ako dođe do vezanja OPG-a s RANKL-om, tada se ne može stvoriti kompleks RANK - RANKL na površini nezrelog osteoklasta koji bi potaknuo njegovu diferencijaciju odnosno aktivaciju ostalih zrelih osteoklasta. Drugim riječima OPG smanjuje resorpciju kosti (16).

U mladosti, resorpcija kosti i formiranje nove kosti su u ravnoteži. S godinama, a posebno s nastupom menopauze, ta se ravnoteža pomiče u korist resorpcije, što rezultira gubitkom koštane mase. Procjenjuje se da žene izgube do 40% kortikalne kosti i čak do 50% trabekularne kosti tijekom života. Glavni razlog tome je smanjena sinteza estrogena. Osteoblasti, osteociti i osteoklasti posjeduju receptore za estrogen. Kada je koncentracija estrogena niska, T limfociti potiču proizvodnju IL-1 β , IL-6, TNF α što pozitivno utječe na sintezu RANKL-a te na diferencijaciju i preživljenje samih osteoklasta. T limfociti također preko interleukina 7 inhibiraju diferencijaciju i aktivaciju osteoblasta te induciraju njihovu apoptozu. Manjak estrogena senzibilizira kost na djelovanje PTH, te također smanjuje sintezu OPG-a. Sve navedeno dovodi do povećane aktivnosti osteoklasta, smanjene aktivnosti osteoblasta i povećane resorpcije kosti.

Bez obzira na to što se osteoporoza uglavnom javlja kod žena, ni muškarci nisu pošteđeni.

Hannan i suradnici dokazali su da stariji muškarci prosječne dobi 74 godine gube godišnje čak i do 0.9 % BMD godišnje, odnosno do 20% kortikalne kosti i do 30% trabekularne kosti tijekom života (17). Glavni razlog tome je deficit androgena i estrogena. Poput estrogena u žena i testosteron u muškaraca ima važnu ulogu u formiranju i resorpciji kosti. Činjenica je da se u starosti smanjuje sinteza testosterona (koji je ujedno i prekursor estrogena) i povećava koncentracija SHBG (sex hormone binding globulin) koji veže testosteron i smanjuje njegovu slobodnu frakciju što na kraju dovodi do gubitka koštane mase. Osim navedenog, dokazana je povezanosti smanjenih razina IGF-I (insulin growth factora I) i vertebralnih fraktura te fraktura kuka u starijih muškaraca (18).

Padovi

Osim osteoporoze, padovi su također značajan rizičan faktor za prijelom kuka te ujedno i glavni razlog samog prijeloma. Procijenjeno je da između 30-60% starijeg stanovništva padne svake godine (19). Otprilike 90% fraktura proksimalnog femura u starijoj populaciji nastaje kao

posljedica običnog pada iz stojećeg ili sjedećeg položaja (19). Padovi se uglavnom javljaju u ljudi starijih od 65 godina, s općom slabosti, problemima ravnoteže, anamnezom ranijih padova, bolešću zglobova, ranijim preboljelim moždanim udarom, anamnezom uzimanja lijekova, ortostatskom hipotenzijom te oslabljenim vidom (20).

Dob

Starija životna dob povezana je s većim rizikom za prijelom kuka. Albrant i suradnici dokazali su u svojoj studiji na 672 ispitanica da su žene koje su doživjele prijelom u prosjeku bile starije devet godina od onih koje nisu imale prijelom (21). Nastupom menopauze s godinama dolazi do već spomenute smanjene razine estrogena i gubitka trabekularne kosti što rezultira smanjenom gustoćom kosti i posljedičnim rizikom za prijelom.

Spol

Ženski je spol rizični faktor za prijelom kuka. Navedeno je objašnjeno činjenicom da žene imaju veću stopu osteoporoze u usporedbi s muškarcima. Učestalost prijeloma kuka je dva do tri puta veća u žena nego u muškaraca. Otprilike 75% svih fraktura nastaje u ženskih osoba. Žene imaju rizik od čak 15% da tijekom života zadobiju frakturu kuka, za razliku od muškaraca kod kojih je ta brojka oko 5% (22). S obzirom na tip frakture, nema značajnije razlike među spolovima.

Ostali rizici za prijelom

Dokazano je da konzumacija alkohola, kave i cigareta povećavaju rizik za samu frakturu (23). Fizička neaktivnost, s obzirom da dovodi do slabosti i atrofije mišića, jedan je od rizičnih faktora (20). Također konzumacije nekih lijekova, na prvom mjestu antiepileptika, benzodiazepina, kortikosteroida, povezana je s većom učestalošću fraktura (20, 23). Smetnje vida, poglavito smanjena percepcija dubine, te mnoge kronične bolesti poput reumatoidnog artritisa, kronične bubrežne i jetrene bolesti, astma, KOPB, kao i anamneza prethodnih padova mogu se povezati s povećanim rizikom za frakturu (20). Uz sve navedeno, niske vrijednosti serumskih albumina i nizak BMI također doprinose povećanom riziku za prijelom kuka (24, 25).

1.1.6. Mortalitet i faktori rizika za mortalitet nakon prijeloma proksimalnog femura

Prijelom proksimalnog femura u značajnoj mjeri doprinosi, kako povećanoj smrtnosti, tako i gubitku samostalnosti i kvalitete života nakon frakture. Jednogodišnji mortalitet nakon prijeloma proksimalnog femura prema literaturi u svijetu iznosi oko 12-37% (11, 26-28), unatoč činjenici da se ta brojka u posljednje vrijeme smanjuje (11). Najveća stopa mortaliteta javlja se u prvih mjesec dana. Točni podaci za Hrvatsku nisu dostupni, iako se u jednom radu spominje da su 2005. godine u Hrvatskoj preminule čak 382 osobe od ukupno zabilježenih 5489 prijeloma kuka, od čega je među umrlima bilo 97,38% bolesnika starijih od 65 godina (29). Do sada su provedene brojne studije kako bi istražile najvažnije prediktivne čimbenike za smrtnost. Među njima se najčešće spominje dob, spol, nutritivni status, komorbiditet u trenutku prijeloma, tip frakture, tip anestezije, vrijeme od prijema do operacije te mineralna koštana gustoća.

Dob i spol

Starija je životna dob nezavisno povezana s mortalitetom u ovih bolesnika, bez obzira na spol (26, 30-32). Međutim, dokazano je da muškarci imaju znatno veću smrtnost u usporedbi sa ženama (32-37), iako žene mnogo češće zadobiju frakturu. Iako točno objašnjenje za to ne postoji, u literaturi se najčešće navodi češći razvoj postoperativnih komplikacija kod muškaraca u vidu kardijalne dekompenzacije i razvoja respiratornih infekcija (37), delirija, poremećaja srčanog ritma i plućne embolije (38) te općenito veća prevalencija komorbiditeta kod muškaraca u usporedbi sa ženama (26).

Uhranjenost

U kliničkoj praksi indeks tjelesne mase i albumini najčešće se koriste kao pokazatelji stupnja uhranjenosti. Stariji bolesnici s prijelomom kuka često su pothranjeni. Dokazano je da bolesnici koji su pretili odnosno imaju povišen indeks tjelesne mase imaju i bolje preživljenje u usporedbi s pothranjenim bolesnicima (39). Također, niske vrijednosti albumina, osim što su povezane s povećanim rizikom za sam prijelom (24), također nakon prijeloma doprinose povećanoj smrtnosti (40,41).

Komorbiditet

Komorbiditet u trenutku ozljede ima značajan utjecaj na daljnje preživljenje. Najčešće bolesti poznate prije ozljede povezane s povećanim rizikom za smrtnost bile su KOPB, kronična

bubrežna bolesti, koronarna bolest srca, kronično srčano zatajenje, stanje po preboljelom moždanom udaru, šećerna bolest te od ranije poznate maligne bolesti (26, 42-45). Neovisno o somatskom statusu, demencija i poremećaj kognitivnog statusa prije ili u trenutku prijeloma također doprinose smanjenom preživljenju nakon ozljede (45-48).

Tip frakture

Što se tiče tipa frakture, poznato je da bolesnici s pertrohanternom frakturom imaju lošije preživljenje u odnosu na ostale tipove frakture (30, 37, 43, 49, 50). Naime, bolesnici s pertrohanternom frakturom starije su životne dobi, lošijeg fizičkog i zdravstvenog stanja te imaju izraženiju osteoporozu (49).

Tip anestezije

Rezultati studija koje su istraživale utjecaj vrste anestezije na mortalitet u bolesnika s prijelomom kuka su inkonkluzivni. Pregledom literature većina studija nije našla povezanost vrste anestezije s konačnim ishodom nakon prijeloma proksimalnog femura (51, 52). Neke su studije ipak uspjele dokazati da opća anestezija donosi sa sobom povišen rizik od smrti u usporedbi sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom (53-55), što je objašnjeno kraćim postoperativnim oporavkom, ranijom mobilizacijom i kraćim trajanjem hospitalizacije.

Vrijeme od primitka do operacije

Utjecaj vremena proteklog od primitka do operacije kod bolesnika s prijelom kuka često je bio materijal istraživanja unatrag dva desetljeća bez jasnih zaključaka. Dok su neke studije jasno tvrdile da što ranije operativno liječenje doprinosi jasnom smanjenju mortaliteta (56, 57), druge studije nisu uspjele dokazati povezanosti između te dvije varijable (58, 59). Iz kliničke prakse poznato je da produljeno vrijeme čekanja na operacije može rezultirati produljenim trajanjem imobilizacije što je povezano s većim rizikom nastajanja dekubitalnih ulceracija kao i infekcijama respiratornog i urinarnog trakta.

Mineralna koštana gustoća

Poznato je da je smanjenje mineralne koštane gustoće u općoj populaciji važan prediktor smrtnosti (60), čak bolji od krvnog tlaka ili vrijednosti kolesterola prema nekim autorima (61). Također, među bolesnicima koji su doživjeli prijelom kuka, niže vrijednosti koštane gustoće

povezana su s povećanim mortalitetom (48). U prilog tome ide i činjenica da liječenje osteoporoze uzrokuje bolju stopu preživljenja nakon same frakture (62, 63).

1.2. Adipocitokini

Definicija

Pod adipocitokinima podrazumijeva se bilo koji protein koji se luči iz adipoznog tkiva (64). Djeluju kako na lokalnoj razini u organizmu, tako i na sistemskej te sudjeluju ne samo u interakciji između ostalih hormonskih mreža već i sa središnjim živčanim sustavom. U stanju pretilosti, prekomjeren prirast adipoznog tkiva rezultira promijenjenim profilom adipocitokina, što na kraju uzrokuje razne metaboličke poremećaje. Navedene promjene mogu dovesti do hiperglikemije, inzulinske rezistencije, dislipidemije i povećanog rizika od kardiovaskularne smrtnosti (65). Pod adipocitokine spadaju leptin, adiponektin, apelin, kimerin, visfatin, interleukin 6, molekula MCP-1 (engl. monocyte chemotactic protein 1), inhibitor aktivatora plazminogena 1, molekula RBP4 (retinol binding protein 4) te faktor nekroze tumora α .

1.2.1. Leptin

Leptin je polipeptid veličine 16 kDa i produkt je Ob gena 7. kromosoma. Ime je dobio po grčkoj riječi leptos, što znači mršav. Glavno mjesto njegove sinteze su adipociti subkutanog bijelog masnog tkiva. Osim navedenog, može se sintetizirati u smeđem masnom tkivu, koštanoj srži, placenti, želucu, jajnicima, skeletnim mišićima, hipofizi i jetri (66-68). Koncentracija leptina u krvi pokazuje cirkadijalni ritam s najvišim vrijednostima tijekom noći i najnižim vrijednostima rano popodne (69). Količine leptina u cirkulaciji izravno su proporcionalne s količinom masnog tkiva u organizmu (70). U odnosu na muškarce, žene imaju više vrijednosti leptina u cirkulaciji, što se objašnjava negativnim utjecajem androgena (71) i pozitivnim utjecajem estrogena (72,73) na sintezu leptina. Također, dokazano je da se leptin proizvodi značajno više u subkutanom masom tkivu kojeg žene imaju više u usporedbi s muškarcima (74).

Primarna je uloga leptina regulacija energetskeg metabolizma i tjelesne težine. Svoje učinke ostvaruje na mozgu i perifernim organima preko leptinskih receptora. Do sada je identificirano šest tipova leptinskih receptora: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob -Rc, OB-Rd, Ob-Re, Ob -Rf (75). Ob- Rb je jedina „duga izoforma“ leptinskog receptora koji pokazuje visok stupanj ekspresije u središnjem živčanom sustavu, posebno u hipotalamusu te je odgovoran za centralne učinke leptina poput regulacije energije i neuroendokrinih funkcija (76). Ostali tipovi poznati su kao „kratke izoforme“, od kojih se može istaknuti Ob-Re koji djeluje kao cirkulirajući plazmatski receptor i Ob-Ra za kojeg se smatra da sudjeluje u transportu leptina kroz krvno - moždanu barijeru (76).

1.2.1.1. Regulacija sekrecije leptina

Razine leptina u serumu reflektiraju količinu energije pohranjenu u masnom tkivu. Koncentracija leptina u krvi proporcionalna je količini masnog tkiva (70) i mijenja se s promjenama kalorijskog unosa. Tako je dokazano da gladovanje uzrokuje pad vrijednosti leptina, čak i bez promjene količine masnog tkiva, dok s druge strane, hranjenje i pretilost povećavaju razine leptina (77, 78). Dokazano je da fizička aktivnost također smanjuje razine leptina u cirkulaciji (78). S druge strane, emocionalni stres potiče proizvodnju leptina. Glukoza i inzulin potiču sintezu leptina (79), a slično djelovanje ima i deksametazon (80). Simpatički živčani sustav također ima ulogu u regulaciji leptina. Dokazano je da noradrenalin i aktivacija beta adrenergičnih receptora u adipoznom tkivu rezultira smanjenom proizvodnjom leptina (80). Akutna upala uzrokuje brz porast leptina, što je između ostalog, posredovano citokinima kao što su TNF α , IL-6 i IL-1 β (81). Uz sve navedeno, dokazano je da trijodtironin povećava sintezu leptina (82).

1.2.1.2. Fiziološke funkcije leptina

Leptin putem svojih receptora ispoljava mnoge učinke kako centralno, tako i na periferiji. Ima značajnu ulogu u potrošnji energije, metabolizmu glukoze i inzulinskoj rezistenciji, pubertetu, metabolizmu kosti, imunološkom sustavu, u trudnoći, laktaciji, ovulatornom ciklusu, razvoju fetalnih pluća, u neuroendokrinoj regulaciji osi hipotalamus-hipofiza-ciljna žlijezda te razvoju malignih bolesti. Od brojnih navedenih funkcija ovdje će biti istaknute samo one koje se direktno tiču teme ove disertacije.

1.2.1.2.1. Utjecaj na apetit, hranjenje i regulaciju energije

Utjecaj leptina na apetit i hranjenje ostvaruje se preko hipotalamusa. Naime, u nukleusu arkuatusu nalaze se dvije populacije neurona koje izražavaju leptinski receptor Rb (ObRb), a imaju suprotan učinak. To su, s jedne strane, neuroni koji luče neuropeptid Y (NPY) i AgRP (agouti related protein) koji simuliraju glad i potiču uzimanje hrane te, s druge strane, neuroni koji luče proopiomelanokortin (POMC) iz kojeg nastaje α melanocitni stimulirajući hormon (α MSH) i CART protein (cocaine and amphetamine regulated transcript) koji imaju snažno anoreksično djelovanje i daju osjećaj sitosti (83). Leptin, vežući se na svoje receptore na navedenim neuronima, potiče ekspresiju anoreksičnih gena za POMC i CART, a istodobno smanjuje ekspresiju oreksigenih gena za NPY i AgRP, i tako potiče osjećaj sitosti, smanjuje uzimanje hrane i regulira potrošnju energije (84). Također, u stanjima niskih vrijednosti leptina, smanjena je genska ekspresija za CART i POMC (85). Uz to, postoje dokazi da leptin djeluje sinergistički s molekulama koje daju osjećaj sitosti kao što su GLP-1 (glukagon like peptid 1) i kolecistokinin na razini nukleusa solitariusa (85) te s amilinom (86), hormonom kojeg luče beta stanice pankreasa i tako suprimira uzimanje hrane. Gladovanje ili niskokalorična dijeta uzrokuju pad vrijednosti leptina u serumu (84), dok nedostatak leptina ili njegovih receptora dovodi do nekontrolirane gladi i razvoja pretilosti (87).

1.2.1.2.2. Utjecaj na metabolizam glukoze i inzulina

Utjecaj leptina na metabolizam inzulina i glukoze najbolje je proučen na tzv. „leptin knockout“ miševima. Takve miševe karakterizirala je hiperglikemija, hiperinzulinemija praćena inzulinskom rezistencijom, hiperfagija i pretilost, koja se korigirala primjenom leptina (88). Kao što smo ranije spomenuli, inzulin i glukoza stimuliraju adipocite na produkciju leptina. Kao odgovor, leptin utječe na metabolizam inzulina kao i na metabolizam glukoze na dvije razine: centralnoj i perifernoj. Centralno leptin povisuje tonus simpatikusa (89). Na taj se način povećava simpatička inervacija beta stanica gušterače što dovodi do smanjene sinteze i lučenja inzulina (90). S druge strane, leptin može, povećavajući tonus simpatikusa, inhibirati proizvodnju osteokalcina u osteoblastima (91). S obzirom na to da je fiziološka funkcija osteokalcina, između ostalog i poticanje beta stanica pankreasa na lučenje inzulina, leptin na ovaj način smanjuje sekreciju inzulina. Što se tiče centralnog učinka leptina na jetru, on se može očitovati na dva suprotna načina - supresijom ili poticanjem glikogenolize i glukoneogeneze, što

ovisi o trenutnom metaboličkom stanju organizma i aktivaciji simpatikusa odnosno parasimpatikusa (92).

Periferno leptin djeluje putem svojih receptora direktno na gušteraču, adipocite i skeletni mišić. Na razini gušterače, leptin inhibira sintezu i sekreciju inzulina iz beta stanica (88), dok istodobno inhibira i sekreciju glukagona iz α stanica (93). U skeletnim mišićima leptin povećava mišićno iskorištavanje glukoze i oksidaciju masnih kiselina (94). Na razini adipocita leptin također potiče lipolizu i oksidaciju glukoze i masnih kiselina (95).

Osim navedenih centralnih i perifernih mehanizama, leptin regulira glikemiju modulirajući razine drugih hormona koji mogu utjecati na razinu glukoze u krvi. Dokazano je da leptin smanjuje razinu glukokortikoida (96, 97) te da povećava razine GLP-1 molekule (glucagon like peptide- 1) (98). Također leptin podiže razinu IGF-1 čime se postiže slično djelovanje inzulinu na perifernim tkivima (99). Navedenim učincima leptin pozitivno utječe na inzulinsku osjetljivost.

1.2.1.2.3. Utjecaj na imunosne funkcije i upalu

Leptin ima značajnu ulogu u regulaciji imunih funkcija. Dokazano je da u ljudi kongenitalni nedostatak leptina ili mutacija leptinskog receptora rezultira povećanom sklonosti infekcijama i povišenom riziku od smrti tijekom djetinjstva (100, 101). Brojne studije dokazale su da leptin pojačava fagocitnu aktivnost makrofaga, potiče sintezu proinflammatoryh citokina poput, TNF α , IL-6, IL-12, usmjerava diferencijaciju limfocita u Th1 smjeru te potiče kemotaksiju polimorfonukleara (76).

Akutna upala uzrokuje brz porast leptina što je između ostalog posredovano citokinima kao što su TNF α , IL-6 i IL-1 β (81). U sepsi su povišene vrijednosti leptina prediktivne za težinu sepse kao i za preživljenje (102). Kako u akutnih, tako i u kroničnim bolestima razine leptina su povišene. Dokazano je da u ljudi leptin povećava rizik za aterosklerozu te djeluje kao nezavisni rizični faktor za koronarnu bolest te da njegove razine koreliraju s visinom C reaktivnog proteina, triglicerida i vrijednosti glukoze na tašte (103). Osim toga povišene razine leptina dokazane su u pretilosti, dijabetesu tip 1 i 2, arterijskoj hipertenziji, astmi, psorijazi, KOPB-u, multiploj sklerozi te mnogim drugim bolestima (75). Zaključno, može se ustvrditi da leptin ima proinflammatoryu ulogu (104).

1.2.1.2.4. Utjecaj na metabolizam kosti i na rizik od prijeloma

Utjecaj leptina na metabolizam kosti za sada nije sasvim jasan. Brojne studije *in vitro* pokazale su da leptin pozitivno utječe na proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta uz supresiju osteoklastične aktivnosti (105). S druge strane, studije *in vivo* pokazale su oprečne rezultate po pitanju djelovanja leptina na metabolizam kosti. Poznato je da osteoblasti putem β_2 adrenergičnog receptora reagiraju na simpatičku stimulaciju smanjenom formacijom kosti i povećanom resorpcijom. Opisani se učinak zbiva putem RANK-RANKL-OPG sustava. Leptin suprimira centralno sintezu serotonina u moždanom deblu i tako potiče negativno djelovanje simpatikusa na izgradnju kosti (106).

Djelovanja leptina na kost na periferiji drugačija su od onog centralnog. Naime, dokazano je da leptin potiče proliferaciju osteoblasta, *de novo* sintezu kolagena i mineralizaciju kosti (107). Utječe na stromalne stanice na njihovu pojačanu sintezu osteoprotegerina i smanjenje RANKL-a suprimirajući tako osteoklastogenezu (108) te usmjerava stromalne stanice na diferencijaciju u smjeru koštanih stanica (109). Može se reći da leptin periferno djeluje pozitivno na koštanu masu.

Brojne kliničke studije ispitivale su utjecaj leptina na mineralnu koštanu gustoću. U većini studija postojala je pozitivna korelacija između leptina i koštane gustoće, ali se ta povezanost nakon korekcija za dob, spol, razine hormona, količinu masnog tkiva, omjer struk-kukova izgubila (110-115). Zaključno može se ustanoviti da jasna povezanost između leptina i mineralne koštane gustoće ne postoji.

Što se tiče povezanosti leptina i koštane frakture, prema do sada dostupnim podacima, čini se da postoji negativna povezanost između cirkulirajućih razina leptina i rizika za prijelom. Yamauchi je dokazao da žene u postmenopauzi s vertebralnom fakturom imaju niže vrijednosti leptina (116), dok je Schett primijetio da povišene vrijednosti leptina znače manji rizik za netraumatsku frakturu (117). Slična zapažanja imao je i Barbour u čijoj su studiji povišene vrijednosti leptina značile i manji rizik za prijelom, ali je povezanost nestala nakon korekcije za dob, spol i BMI (118).

1.2.1.3. Leptin u patološkim stanjima

U brojnim bolestima i patološkim stanjima razine leptina su alterirane. Ovdje će biti istaknuta razina leptina u pretilosti, šećernoj bolesti, kardiovaskularnim i malignim bolestima.

1.2.1.3.1. Leptin u pretilosti i u šećernoj bolesti

Poznato je da je pretilost povezana s inzulinskom rezistencijom, razvojem šećerne bolesti te s povišenim vrijednostima triglicerida i kolesterola. U pretilih ljudi, suprotno očekivanjima razine leptina nisu niske, već naprotiv, visoke (70), što ukazuje da u njih postoji rezistencija na djelovanje leptina. Heymsfield i suradnici dokazali su da dodatak rekombinantnog leptina pretilim ispitanicima nije doveo do očekivanog gubitka tjelesne težine (119). Hukshorn je napravio sličnu studiju s dodatkom pegiliranog leptina, ali je i ovdje izostala povezanost između primjene leptina i gubitka tjelesne težine (120). Navedeno je objašnjeno pojmom leptinske rezistencije. Riječ je o smanjenoj osjetljivosti organizma na leptin, što se očituje povišenim vrijednosti cirkulirajućeg leptina u kombinaciji s hiperfagijom i adipozitetom (121). Točan patofiziološki mehanizam nije poznat. Iako se na početku smatralo da je riječ o grešci na razini u leptinskih receptora, danas se najčešće spominje defektni transport leptina preko krvno-moždane barijere odnosno poremećaj u prijenosu signala između neurona i ostalih stanica u središnjem živčanom sustavu (104), te povećana ekspresija molekula koje mogu dovesti do inhibicije signalnog puta leptina (76).

1.2.1.3.2. Leptin u kardiovaskularnim bolestima

Hiperleptinemija je u generalnoj populaciji povezana s aterosklerozom, hipertenzijom i metaboličkim sindromom. Leptin djeluje proaterogeno. Igra važnu ulogu u ranim stadijima ateroskleroze, s obzirom na to da potiče kemotaksiju makrofaga i leukocita prema endotelnom zidu, hipertrofiju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica kao i njihovu produkciju metaloproteinaza (122). Uz navedeno, leptin potiče sintezu proliferativnih citokina, potiče agregaciju trombocita i sekreciju proaterogene lipoprotein lipaze uzrokujući oksidativni stres i endotelnu disfunkciju (123). Karakteristika je leptina da može uzrokovati i ekspresiju CPR-a u endotelnim stanicama koronarnih arterija čime pridonosi razvoju i progresiji aterosklerotskog plaka (124).

Osim toga, povećana koncentracija leptina povezana je s povećanim rizikom za infarkt miokarda i moždanog udara, neovisno o pretilosti i ostalim kardiovaskularnim rizicima (125). To se može objasniti činjenicom da povišene vrijednosti leptina, kao što je već navedeno, dovode do inzulinske rezistencije, poremećaja u hemostazi i vaskularne upale (122). Naime, kliničke studije dokazale su pozitivne korelacije između leptina i PAII, vWF, tkivnog aktivatora plazminogena, fibrinogena i negativnu povezanost s proteinom C i inhibitorom tkivnog puta koagulacije(126). Na osnovi toga može se zaključiti da postoji snažna povezanost između cirkulirajućeg leptina i povećane aktivacije trombocita u bolesnika s metaboličkim sindromom.

Mnoge studije dokazale su pozitivnu korelaciju između leptina i povišenih vrijednosti krvnog tlaka, čak sugerirajući da bi leptin mogao i uzrokovati hipertenziju (127-131). S druge strane, pojedini autori dokazali su da leptin uzrokuje produkciju i oslobađanje dušičnog oksida (132) te djeluje kao nezavisni koronarni vazodilatator (133). Navedeno je objašnjeno činjenicom da akutna hiperleptinemia uzrokuje vazodilataciju, dok s druge strane kronična hiperleptinemija povećava srčanu frekvenciju i srednji arterijski tlak putem aktivacije simpatikusa i povećanim otpuštanjem katekolamina (134-136).

Leptin se proizvodi i u srcu, zbog čega se može pretpostaviti da igra ulogu i u srčanoj fiziologiji. Na razini kardiomiocita, leptin djeluje negativno inotropno i smanjuje udarni volumen (137). Nakon infarkta miokarda zabilježene su povišene razine cirkulirajućeg leptina u serumu (138). Slično tome, razine leptina povišene su u bolesnika sa srčanim zatajenjem (139). S druge strane, WOSCOPS studija identificirala je leptin kao nezavisni rizični čimbenik za razvoj koronarne bolesti (103).

1.2.1.3.3. Leptin u malignim bolestima

Poznato je da su povećana tjelesna težina i pretilost povezani s povećanom stopom smrtnosti od karcinoma (140). Postoji mišljenje da povišene razine leptina mogu doprinijeti ovom fenomenu. Ekspresija gena za leptin povećava se uslijed hipoksije (141), a upravo se rast solidnih tumora odvija u uvjetima hipoksije. Leptin ima važnu ulogu u neoangiogenezi, može utjecati na rast endotelnih stanica (142,143) te, također, može suprimirati apoptozu preko Bcl-2 puta (144). Također, leptin može djelovati kao mitogen, transformirajući faktor i migracijski faktor za mnoge stanice uključujući glatke mišićne stanice (145), normalne (146) i neoplastične stanice kolona (147) kao i za normalne (148) i maligne epitelne stanice dojki (149). Brojne su studije

dokazale povišene razine leptina u bolesnica s karcinomom dojke (150), u bolesnika s karcinomom pluća (151), multiplog mijeloma (152) i endometrija (153). Osim vrijednosti leptina, razine leptinskih receptora utječu na sam rast tumora i njegovu progresiju. Uddin i suradnici dokazali su da povećana ekspresija OBR leptinskog receptora u žena s karcinomom ovarije korelira s povećanom smrtnosti (154), dok su Ishikawa i suradnici dokazali povećanu ekspresiju leptina i leptinskih receptora u malignih stanica karcinoma dojke te povezanost između ekspresije leptina i udaljenih metastaza (155).

1.2.2. Adiponektin

Adiponektin je polipeptidni hormon veličine 30 kDa koji se sastoji od 244 aminokiselina, a kodira ga ADIPOQ gen 3. kromosoma. Glavno mjesto njegove sinteze su adipociti bijelog masnog tkiva. U zdravih ljudi, njegove su koncentracije u plazmi relativno visoke, čineći tako 0,01% ukupnih proteina plazme. Tijekom dana postoje tek manje varijacije u njegovoj koncentraciji u krvi, pokazujući tako blaže smanjenje tijekom noći s najnižim vrijednostima rano ujutro (156). Navedene su varijacije izraženije u žena i mogu bit naglašenije uslijed značajnijeg gubitka tjelesne težine (157,158). Njegove razine u krvi ovise o spolu i količini masnog tkiva u organizmu. Naime, pretili osobe imaju znatno manje razine adiponektina u odnosu na mršave, stoga je prihvaćeno mišljenje da se vrijednosti adiponektina smanjuju s pretilošću (159). S druge strane, dokazano je da žene imaju više razine adiponektina u plazmi od muškaraca (160), što je iznenađujuće, s obzirom na to da žene imaju veći postotak masnog tkiva. Navedeno je objašnjeno suprimirajućim utjecajem androgena na sekreciju adiponektina (161).

Strukturalno, molekula adiponektina sastoji se od C terminalnog dijela, na čijem se kraju nalazi „signalizirajuća peptidna domena“ (engl. signalling peptide region), koja je specifična za svaku vrstu te N terminalnog dijela, uz koji se nalazi globularna domena koja pokazuje visoku razinu sličnosti s C1 komponentom komplementa, s TNF α , s globularnim domenama kolagena VIII i X, te s proteinima plućnog surfaktanta A i D (162). Upravo se preko potonje domene adiponektin veže za svoje receptore. U serumu se adiponektin prezentira u tri izomorfe: trimer, heksamer i visokomolekularni multimer. Do sada monomeri nisu pronađeni u cirkulaciji i čini se da postoje samo u adipocitima. Osim navedenih izoformi, postoji i takozvani globularni adiponektin, koji nastaje proteolitičkim cijepanjem adiponektinskog monomera pune duljine (163). U plazmi adiponektin cirkulira uglavnom kao heksamer ili kao viskomolekularni

multimer. Upravo visokomolekularni adiponektin pokazuje najizraženiju aktivnost u homeostazi glukoze i inzulinske osjetljivosti.

Do sada su izolirane tri vrste adiponektinskih receptora: AdipoR1, AdipoR2 i T kaderin. AdipoR1 izražen je primarno u skeletnoj muskulaturi te je povezan s aktiviranjem AMP aktivirane kinaze (164). Za razliku od njega, Adipo R2 primarno je izražen u jetri te je povezan s aktivacijom PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) preko kojeg utječe na metabolizam glukoze, lipida, oksidativni stres i na upalne procese (165). Dok AdipoR1 ima visok afinitet za globularni adiponektin i nizak afinitet za adiponektin pune dužine, AdipoR2 ima srednji afinitet za oba tipa molekule (166). Treći tip receptora je T kaderin koji je izražen uglavnom na vaskularnom endotelu i u manjoj mjeri na stanicama glatkog mišićja (167). Njegova je uloga povezana sa zaštitom vaskularnog endotela od oksidativnog stresa (168). Također, dokazano je da se na njega vežu heksameri i multimeri adiponektina (169).

1.2.2.1. Regulacija sekrecije adiponektina

Iako točan mehanizam regulacije lučenja i sinteze adiponektina još nije poznat, može se reći da je jedan od glavnih faktora koji regulira njegovu sintezu količina masnog tkiva. Naime, kako je ranije spomenuto, koncentracije adiponektina negativno koreliraju s količinom visceralnog masnog tkiva, a povećanje masnog tkiva rezultira sa smanjenjem adiponektina u cirkulaciji (159). Postoje dokazi da i adiponektin može također negativnom povratnom spregom sam inhibirati svoju produkciju (170).

Utjecaj inzulina na sekreciju adiponektina još je uvijek nejasan. *In vitro* studije dokazale su stimulirajući efekt inzulina kako na gensku ekspresiju tako i na povećano lučenje adiponektina u kulturi 3T3-L1 adipocita (171, 172). S druge strane, *in vivo* studije govore u prilog negativnoj korelaciji između inzulina i adiponektina, povezujući tako hiperinzulinemiju sa značajnim smanjenjem razina adiponektina (173, 174). Uz to, dokazano je da bolesnici s dijabetesom tip 2 imaju smanjene razine inzulina (175). Za razliku od njih, bolesnici s dijabetesom tip 1 imaju povišene vrijednosti adiponektina, jednako kao i bolesnici s genetskim defektom inzulinskih receptora (176). Navedene razlike u regulaciji *in vivo* i *in vitro* objašnjavaju se mogućim inzulinskom aktivacijom pojedinih signalizirajućih puteva koji indirektno suprimiraju sintezu ili sekreciju adiponektina.

PPAR gamma spada u grupu nuklearnih receptora koji funkcioniraju kao transkripcijski faktori te reguliraju ekspresiju gena važnih za metabolizam masti i ugljikohidrata. Dokazano je da delecija PPAR gama u adipoznom tkivu uzrokuje smanjen broj adipocita te smanjene razine adiponektina (177). Brojne su studije dokazale da aktivacija PPAR gamma povećava sekreciju adiponektina povećavajući ekspresiju proteina koji su uključeni u njegovu sintezu i formiranje multimeri kao npr Erol-L α i DsbA-L (178, 179).

Kao je već istaknuto, androgeni imaju negativan učinak na lučenje adiponektina, čime se objašnjavaju niže vrijednosti adiponektina u muškaraca. Dokazano je da testosteron inhibira sekreciju visokomolekularnog adiponektina iz adipocita, vjerojatno na posttranskripcijskoj razini (180). Utjecaj kortikosteroida također nije do kraja sasvim jasan. Većina kliničkih studija ukazuje da kortikosteroidi povećavaju sintezu i lučenje adiponektina (181-183), iako pojedini autori navode i negativan učinak (184, 185) ili ne nalaze promjene u koncentracijama adiponektina (186, 187). Što se tiče farmakoloških agenasa, dokazano je da ACE inhibitori kao i blokatori angiotenzinskih receptora 1 stimuliraju ekspresiju adiponektina (188, 189). Simpatički živčani sustav također modulira sintezu i sekreciju adiponektina. Naime, dokazano je da β adrenergični agonisti, posebno beta 3 agonisti, smanjuju sintezu adiponektina i njegovu koncentraciju u plazmi (190).

Kao što adiponektin utječe na metabolizam kosti, dokazan je utjecaj kosti na lučenje adiponektina. Studije su dokazale da koštani hormon osteokalcin kojeg luče osteoblasti, osim što potiče beta stanice gušterače na sekreciju inzulina, također potiče i adipocite na sekreciju adiponektina (191). Od ostalih hormonskih utjecaja može se izdvojiti i negativni utjecaj hormona rasta i prolaktina na sekreciju adiponektina (192).

U stanjima upale razine adiponektina su smanjene. Pokazalo se da razni upalni medijatori poput CRP-a, TNF α , IL-6, IL-18 osim što interferiraju s inzulinskim signalnim putevima, još i negativno utječu na sekreciju adiponektina, što su potvrdile brojne studije (193-198).

1.2.2.2. Fiziološke funkcije adiponektina

Jasna uloga adiponektina u humanoj fiziologiji nije do kraja razjašnjena. Knockout miševi za adiponektin razvijali su intoleranciju za glukozu, inzulinsku rezistenciju, hiperlipidemiju kao i tendenciju razvoju malignih bolesti. Čini se da adiponektin nije neophodan za preživljenje s obzirom na to da knockout miševi za adiponektin pokazuju uredno preživljenje s minimalnim

letalitetom. S obzirom na dosadašnja istraživanja, možemo reći da su njegove glavne uloge povezane s metabolizmom glukoze i inzulina, metabolizmom lipida, vaskularnom protekcijom, antiaterogenim kao i protuupalnim svojstvima.

1.2.2.2.1. Utjecaj na inzulinsku osjetljivost

Jedna od najvažnijih uloga adiponektina je povećavanje osjetljivosti na inzulin s posljedičnim smanjenjem inzulinske rezistencije. Navedeno se objašnjava aktivacijom AMPK kinaze i PPAR α u jetri i skeletnom mišiću. AMPK (5'adenozin monofosfat-aktivirana protein kinaza) stanični je enzim koji stimulira oksidaciju masnih kiselina i ketogenezu u jetri, inhibira sintezu kolesterola i triglicerida, potiče oksidaciju masnih kiselina kao i „uptake“ glukoze u mišiću. PPAR α (peroksisome proliferator-activated receptor alpha) nuklearni je receptor i transkripcijski faktor koji regulira metabolizam lipida i ketogenezu.

Na razini skeletnog mišića, globularni adiponektin kao i adiponektin pune dužine aktiviraju AMPK te tako stimuliraju fosforilaciju acetil koenzim A karboksilaze, povećavaju oksidaciju masnih kiselina i „uptake“ glukoze te produkciju laktata u miocitima (199). Kada adiponektin aktivira PPAR α , smanjuju se razine triglicerida u mišiću te također dolazi do povećane oksidacije masnih kiselina (200). Na razini jetre, samo adiponektin pune dužine može aktivirati AMPK, što za rezultat ima smanjivanje glukoneogeneze, dovodeći do već spomenute fosforilacije acetil koenzim A karboksilaze i s posljedičnom oksidacijom masnih kiselina. Aktivacija PPAR α dovodi do istih posljedica kao i skeletnom mišiću - oksidacije masnih kiselina i smanjivanja sadržaja triglicerida u jetri. S obzirom na to da povećan sadržaj triglicerida u mišiću dovodi do inzulinske rezistencije (201), adiponektin tako poboljšava transdukciju inzulinskog signala na razini stanice i smanjenje inzulinske rezistencije.

1.2.2.2.2. Utjecaj na aterosklerozu

Brojne studije dokazale su da adiponektin ima anti-aterogeni učinak. Adiponektin snažno inhibira ekspresiju adhezijskih molekula, uključujući molekule ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) i E selektin (202). Također, adiponektin inhibira aktivaciju TNF α induciranog nuklearnog faktora kappa B (203), što se smatra glavnim mehanizmom inhibicije adhezije monocita na endotel.

S druge strane adiponektin inhibira ekspresiju „receptora čistača“ (engl. scavenger receptors) skupine A1 na makrofazima, što dovodi do smanjenog odlaganja LDL lipoproteina i inhibicijom formiranja pjenastih stanica (204).

Aktivirani trombociti i pjenaste stanice luče molekulu PDGF (engl. platelet derived growth factor) koja ima važnu ulogu u proliferaciji glatkih mišićnih stanica i nastavku ateroskleroze. Dokazano je da adiponektin inhibira PDGF-om induciranu proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila (205).

Kobayashi i suradnici dokazali su da adiponektin inhibira vezanje LDL kolesterola na biglikan, koji je vaskularni proteoglikan, što je rezultiralo manjim nakupljanjem lipida u subendotelnom prostoru (206).

1.2.2.2.3. Utjecaj na upalu

Adiponektin ima protuupalno djelovanje koje ostvaruje putem sva svoja tri receptora. U literaturi između mnogih opisanih mehanizama, najčešće se spominju sljedeća tri: direktan učinak na upalne stanice, aktivacija NF- κ B i interakcija s TNF α .

Direktan učinak na upalne stanice

Poznato je da periferni mononukleari na svojoj površini izražavaju adiponektinske receptore tip 1 i 2 (207). Preko njih adiponektin inhibira rast mijelomonocitnih progenitora kao i funkcioniranje zrelih makrofaga (208), suprimira transformaciju makrofaga u pjenaste stanice, stimulira makrofage na produkciju antiinflamatornog citokina IL-10 (209), inhibira adheziju monocita i već spomenutu ekspresiju adhezijskih molekula (VCAM 1, ICAM 1, E Selektin) na površini endotelnih stanica (202) te inhibira NF κ B aktivaciju na makrofazima (210). Uz sve navedeno, adiponektin inhibira i produkciju reaktivnih kisikovih spojeva u neutrofilima (211).

Utjecaj na NF κ B

NF κ B je brzodjelujući primarni faktor transkripcije. Ima značajnu ulogu u regulaciji upalnog odgovora kao i staničnih funkcija, uključujući i stanični odgovor na stres. Utjecaj adiponektina na NF κ B je dvojak; aktivacijski i inhibicijski. Visoko molekularni adiponektin može aktivirati NF κ B u miocitima (212), u stanicama vaskularnog endotela (213), u fibroblastima (214) i hepatocitima (215), što će rezultirati lučenjem protektivnih kemokina.

S druge strane, adiponektin može i inhibirati NF κ B u NK stanicama što dovodi do smanjenog lučenja IL2 s posljedičnom smanjenom citotoksičnom aktivnosti NK stanica (216).

Interakcija s TNF α

TNF α je citokin koji djeluje proinflamatorno. Čini se da adiponektin može smanjiti upalni odgovor povezan s TNF α . Naime, osim što TNF α negativno utječe na koncentracije adiponektina u serumu, adiponektin može i smanjiti koncentraciju TNF α , smanjujući tako upalni odgovor (208, 217).

1.2.2.2.4. Utjecaj na metabolizam kosti i na rizik od prijeloma

Dokazano je da ljudski osteoblasti sintetiziraju adiponektin kao i njegove receptore Adipo R1 i AdipoR2 (218, 219). Međutim, njegov jasan učinak na koštani metabolizam za sada još nije sasvim razjašnjen.

Većina studija *in vitro* dokazala je da adiponektin stimulira diferencijaciju i mineralizaciju osteoblasta kao i ekspresiju osteokalcina (218-220). Također, dokazan je i inhibicijski učinak adiponektina na resorpciju kosti i osteoklastogenezu (221, 222). Za razliku od spomenutog, pojedini autori uspjeli su dokazati pozitivan utjecaj adiponektina na razvoj osteoklasta stimulirajući RANKL i inhibirajući sintezu OPGa u osteoblastima (223). Studije *in vivo* na miševima također su dale inkonzistentne rezultate, prikazujući tako s jedne strane pozitivan utjecaj adiponektina na formiranje kosti i inhibiciju koštane resorpcije (224, 225), a s druge strane negativan utjecaj na koštanu gustoću (226). Pojedine studije nisu uopće našle povezanost adiponektina s koštanom masom i koštanom razgradnjom (227). Zanimljiva je studija Kajimure i suradnika u kojoj je dokazano da je u mladih miševa dominantni efekt adiponektina inhibicija proliferacije osteoblasta i indukcija njihove apoptoze, dok u starijih miševa adiponektin djeluje centralno te putem FOX O1 signalnog puta inhibira aktivnost simpatikusa (228). S obzirom da simpatikus, kako je već ranije spomenuto, negativno utječe na metabolizam kostiju, adiponektin na taj način potiče koštanu formaciju i povećava koštanu masu.

S druge strane, većina kliničkih studija dokazale su da je serumski adiponektin negativno povezan s mineralnom koštanom gustoćom i pozitivno s markerima koštane razgradnje govoreći

u prilog adiponektinu kao negativnom regulatorom koštane mase (118, 229-231). Također, povišene vrijednosti adiponektina povezane su s povećanim rizikom od frakture u muškaraca, ali ne i u žena (118, 220, 231).

Navedena opservacija može se objasniti kao kompenzacijski mehanizam. Naime, pretpostavka je da osobe s osteoporozom kompenzacijski luče povišene vrijednosti adiponektina kako bi se prevenirao daljnji gubitak kosti (228). U prilog tome ide i činjenica da serumski osteoprotegerin negativno korelira s koštanom gustoćom, iako je njegova fiziološka uloga da sprečava osteoklastogenezu (232).

Također, dokazano je postojanje receptora za adiponektin u ljudskom mozgu (162). Razine adiponektina u cerebrospinalnom likvoru su, u usporedbi s onima u cirkulaciji, oko 1000 puta manje. Adiponektin može centralno, putem FOX 01 signalnog puta inhibirati aktivnost simpatikusa. S obzrom da simpatikus, kako je već ranije spomenuto, negativno utječe na metabolizam kostiju, adiponektin na taj način potiče koštanu formaciju i povećava koštanu masu. Tako se adiponektin suprotstavlja djelovanju leptina na simpatičku aktivnost i na njegove fiziološke uloge.

Što se tiče utjecaja adiponektina na moguću frakturu kuka, a s obzirom na navedeno negativno djelovanje na koštani metabolizam, za pretpostaviti je da bi adiponektin mogao pozitivno korelirati s rizikom od frakture kuka. Barbour je dokazao da su povišene vrijednosti adiponektina povezane s povećanim rizikom od prijeloma u starijih muškaraca (118). Kanazava i suradnici dokazali su postojanje povezanosti adiponektina i vertebralnih fraktura u muškaraca (230). Araneta i suradnici također su dokazali povezanost vertebralnih fraktura i adiponektina u muškaraca (231). S druge strane, ostale studije nisu uspjele dokazati adiponektin kao rizični faktor za prijelom (112).

1.2.2.3. Adiponektin u patološkim stanjima

Razine adiponektina su, baš kao i razine leptina, u raznim patološkim stanjima alterirane.

1.2.2.3.1. Adiponektin u pretilosti i šećernoj bolesti

Razine adiponektina su u cirkulaciji, za razliku od ostalih adipocitokina, paradoksnno smanjene u pretilosti, te se može reći da koncentracije adiponektina negativno koreliraju s količinom

visceralne masti (233). Navedeno se objašnjava inhibicijom transkripcije gena za adiponektin od strane upalnih i angiogenih faktora koje luči hipertrofični adipociti (234, 235). Također, ekspresija adiponektinskih receptora s R1 i R2 smanjena je za oko 30% u potkožnom tkivu pretilih ljudi, a navedene razine normaliziraju se s gubitkom težine (236).

Kao je ranije spomenuto, jedna je od najvažnijih uloga adiponektina utjecaj na inzulinsku osjetljivosti. Šećernu bolest tip 2 upravo karakterizira smanjena osjetljivost na inzulin. Razine adiponektina u dijabetičara smanjene su u usporedbi s razinama u zdravoj populaciji (175). Također, dokazano je da smanjene vrijednosti adiponektina znače i povišen rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 (237). Osim navedenog, adiponektin negativno korelira s razinom glikemije kao i s koncentracijom inzulina u serumu (238). Ukupni adiponektin, visoko molekularni adiponektin kao i omjer visokomolekularnog i niskomolekularnog adiponektina negativno koreliraju s HOMA (homeostasis model assessment) indeksom inzulinske rezistencije. Upravo navedeni omjer, a ne apsolutna koncentracija adiponektina smatra se mnogo boljim pokazateljem inzulinske rezistencije (239). To dovodi do zaključka da mutacije gena koji sudjeluju u formiranju adiponektinskih multimera mogu također dovesti do povećanog rizika za dijabetes (240).

Utjecaj adiponektina na inzulinsku osjetljivost dokazan je na eksperimentima na knockout miševima. Takvi miševi imali su normalnu razinu inzulina u serumu, ali nisu mogli zadovoljavajuće regulirati glikemiju (241). Slično tome, u miševima s lipoatrofijom i posljedičnim manjkom adiponektina dokazana je hiperglikemija i hiperinzulinemija koja se mogla korigirati parenteralnom primjenom adiponektina.

1.2.2.3.2. Adiponektin u kardiovaskularnim bolestima

Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti kako u općoj populaciji, tako i u bolesnika s prijelomom kuka. Za adiponektin se može reći da ima kardioprotektivno i antiaterogeno djelovanje.

Smanjene vrijednosti adiponektina smatraju se nezavisnim čimbenicima za razvoj koronarne bolesti (242). Štoviše, sama težina koronarne bolesti dokazana angiografski negativno korelira sa serumskim adiponektinom (243). Nadalje, u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom razine adiponektina značajno su niže nego u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (244). Uz to, hipoadiponektinemija povezuje se s povišenim rizikom za razvoj infarkta miokarda (245).

Navedeno se pokušalo objasniti na primjeru knockout miševa za adiponektin kod kojih je dokazano da ishemijsko reperfuzijska ozljeda uzrokuje veću zonu infarkta, veći broj apoptoza miocita kao i veću ekspresiju TNF α u usporedbi s običnim miševima (246).

Adiponektin ima svoju ulogu i u hipertenziji. Dokazano je da hipertoničari imaju manje vrijednosti adiponektina u usporedbi s normotenzivnim pojedincima. Također, niže vrijednosti adiponektina pozitivno koreliraju s rizikom od razvoja hipertenzije u budućnosti (247). Navedeno se objašnjava činjenicom da adiponektin potiče sintezu dušičnog oksida (NO) (248, 249) koji ima vazodilatatorno djelovanje. S druge strane, adiponektin može na centralnoj razini smanjiti i hiperreaktivnost simpatikusa (250), koji između ostalog uzrokuje hipertenziju i tako regulirati tlak. Uz sve navedeno, potrebno je još napomenuti i supresivni učinak angiotenzina II na adiponektin (251). Blokatori angiotenzinskih receptora pokazuju između ostalog i stimulacijski učinak na lučenja adiponektina što je vjerojatno još jedan mehanizam njihovog antihipertenzivnog učinka.

1.2.2.3.3. Utjecaj na maligne bolesti

Dokazano je da su cirkulirajuće vrijednosti adiponektina smanjene u ljudi s verificiranim malignitetima čija je etiologija povezana s prekomjernom tjelesnom težinom. Brojne studije povezuju niže vrijednosti adiponektina s povećanim rizikom od razvoja karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma, karcinoma endometrija, karcinoma prostate, karcinoma bubrega, karcinoma želuca, mijelodisplastičnih sindroma i preleukemija (252)

Adiponektin preko svojih receptora djeluje na signalne putove, i to uglavnom na AMPK, ali i na PPAR α , MAPK i NF κ B (253). Aktivacija AMPK regulira staničnu proliferaciju, smanjuje ekspresiju transkripcijskih regulatora i pozitivno utječe na proteine važnije za apoptozu te zastoj u staničnom ciklusu kao što su p21 i p53. Pretpostavlja se da adiponektin regulira rast tumorskih stanica direktno inhibirajući faktore važne za angiogenezu poput faktora rasta fibroblasta i interleukina-8 koje luče tumorske stanice i PDGF kojeg luče endotelne stanice (213).

2. HIPOTEZA

Osnovna pretpostavka ovog istraživanja zasniva se na opservaciji da poremećene razine leptina i adiponektina u cirkulaciji reflektiraju određene patofiziološke i metaboličko-upalne poremećaje koji u stanju traume još više dolaze do izražaja.

Ako se uzme u obzir da se povišene vrijednosti leptina povezuju s razvojem arterijske hipertenzije, inzulinske rezistencije, šećerne bolesti, koronarne bolesti te razvojem upale, a pritom imajući na umu činjenicu da navedena stanja doprinose povećanoj smrtnosti u općoj populaciji, moglo bi se pretpostaviti da će isto tako povišene vrijednosti leptina u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura rezultirati također s povećanom smrtnosti.

Analogno tome, s obzirom na to da je uloga adiponektina u humanoj fiziologiji povezana s poboljšanjem inzulinske osjetljivosti, antiaterogenim i protuupalnim djelovanjem, pretpostavlja se da će smanjene razine adiponektina u populaciji s prijelomom proksimalnog femura značiti njegovu reduciranu fiziološku funkciju što bi moglo povećati rizik od smrti.

Na temelju navedenih opservacija, postavljena je sljedeća hipoteza:

Povišene koncentracija leptina i smanjene koncentracije adiponektina pozitivno koreliraju s jednogodišnjom smrtnosti u bolesnika s osteoporotskim prijelomom proksimalnog femura.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je odrediti i povezanost serumskih koncentracija leptina i adiponektina s jednogodišnjim mortalitetom u bolesnika s osteoporotskim prijelomom proksimalnog femura.

Specifični ciljevi istraživanja su:

1. Istražiti povezanost jednogodišnje smrtnost u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura i laboratorijskih parametara po primitku u bolnicu (kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, koagulogram, vrijednosti glukoze u serumu, vrijednosti serumskog natrija, kalija, klorida, ukupnog kalcija, fosfora, ureje, kreatinina, C-reaktivnog proteina, glikoziliranog hemoglobina, triglicerida, kolesterola, ukupnih proteina, albumina, osteokalcina, beta-crosslapsa, inzulina i HOMA indeksa te nalaza urina), vrijednosti krvnog tlaka i nalaza EKG-a.
2. Istražiti povezanost spola, dobi te indeksa tjelesne mase i jednogodišnjeg preživljenja.

4. ISPITANICI I METODE

U istraživanje je uključeno ukupno 260 bolesnika koji su bili hospitalizirani na Klinici za traumatologiju KBC Sestre milosrdnice, na Zavodu za kirurgiju zdjelice i Zavodu za endoprotetiku u razdoblju od lipnja 2008. do srpnja 2011. godine. Obuhvaćeni su samo oni bolesnici kojima je radiološki verificirana fraktura proksimalnog femura, a kojoj je prethodio pad u razini, koji se zbio 72 sata ili manje pred prijem u bolnicu. Iz istraživanja su bili isključeni svi oni bolesnici s anamnezom maligne bolesti dijagnosticirane unutar pet godina i svi bolesnici s radiološkim znakovima periprotetskog prijeloma.

Istraživanje je prethodno dobilo suglasnost etičkog povjerenstva Klinike za traumatologiju, kao i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te usmenu dozvolu voditelja navedenih Zavoda. Svim sudionicima je, na njima razumljiv način, objašnjena svrha istraživanja nakon čega su dali pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Nakon što su bolesnici bili pregledani u hitnoj ambulanti te im je radiološki verificirana fraktura proksimalnog femura, po primitku na odjel izmjeren im je tlak, snimljen elektrokardiogram te je učinjen set laboratorijskih pretraga, što je obuhvaćalo kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju eritrocita, serumske vrijednosti natrija, kalija, klorida, kalcija, fosfata, ureje, kreatinina, albumina, C- reaktivnog proteina, ukupnih proteina, ukupne vrijednosti kolesterola, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceride, osteokalcin, beta-crosslaps, glukozu i glikozilirani hemoglobin te mikroskopski pregled i pregled sedimenta urina. Aritmija je elektrokardiografski definirana kao fibrilacija atrijska, undulacija atrijska, ritam elektrostimulatora i sve supraventrikularne tahikardije koje nisu imale ishodište u sinusatrijskom čvoru. Za procjenu glomerularne filtracije korištena je Cockcroft-Gault-ova formula. HOMA indeks izračunat je tako da je umnožak glukoze i inzulina podijeljen s 22.5. Za korigirane vrijednosti kalcija korištena je formula: $(0.8 \times (40 - \text{serumska vrijednost albumina})) + \text{serumski kalcij}$. Tijekom hospitalizacije, bolesnicima je izmjerena visina i težina te im je određen indeks tjelesne mase (BMI). Ujedno im je zabilježen broj telefona (mobitela i/ili broj kućanstva gdje žive) na koji će kasnije biti kontaktirani. Svi biokemijski i hematološki parametri koji su rađeni tijekom hospitalizacije određeni su u Kliničkom zavodu za kemiju, u Kliničkoj jedinici za medicinsku biokemiju u traumatologiji i ortopediji Klinike za traumatologiju. U analizama su korištene standardne preporučene

biokemijske metode, automatizirane ili poluautomatizirane, a provedene prema uputi proizvođača, uz primjenu pravila dobre laboratorijske prakse. Za određivanje koncentracije osteokalcina korišten je reagens N-MID Osteocalcin, a za beta-crosslaps reagens β -Crosslaps/serum, oba reagensa od tvrtke Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka.

Zadnji dan hospitalizacije, pred otpust kući, bolesnicima je na tašte ujutro uzet uzorak krvi iz koje je određena razina glukoze, a iz ostatka je odijeljen serum koji je pohranjen i zaleđen na -80°C . Glavni ishod studije bila je smrtnost godinu dana nakon prijeloma. Točno nakon godinu dana od primitka u bolnicu bolesnici, odnosno njihove obitelji, telefonski su kontaktirani kako bi se provjerilo njihovo preživljenje, odnosno datum smrti. Na osnovi toga bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: preživjeli i preminuli, koji su kasnije analizirani. Od ukupno 260 bolesnika, koliko je ušlo u istraživanje, uspješno je kontaktirano njih 236 te je dobivena povratna informacija s obzirom na preživljenje. Dvadeset bolesnika nije bilo moguće kontaktirati telefonom (nisu se javljali na kontakt broj ili je broj bio pogrešan). Četvero bolesnika je tijekom hospitalizacije odustalo od sudjelovanja u istraživanju. U konačnici je na raspolaganju za analizu bilo 236 ispitanika.

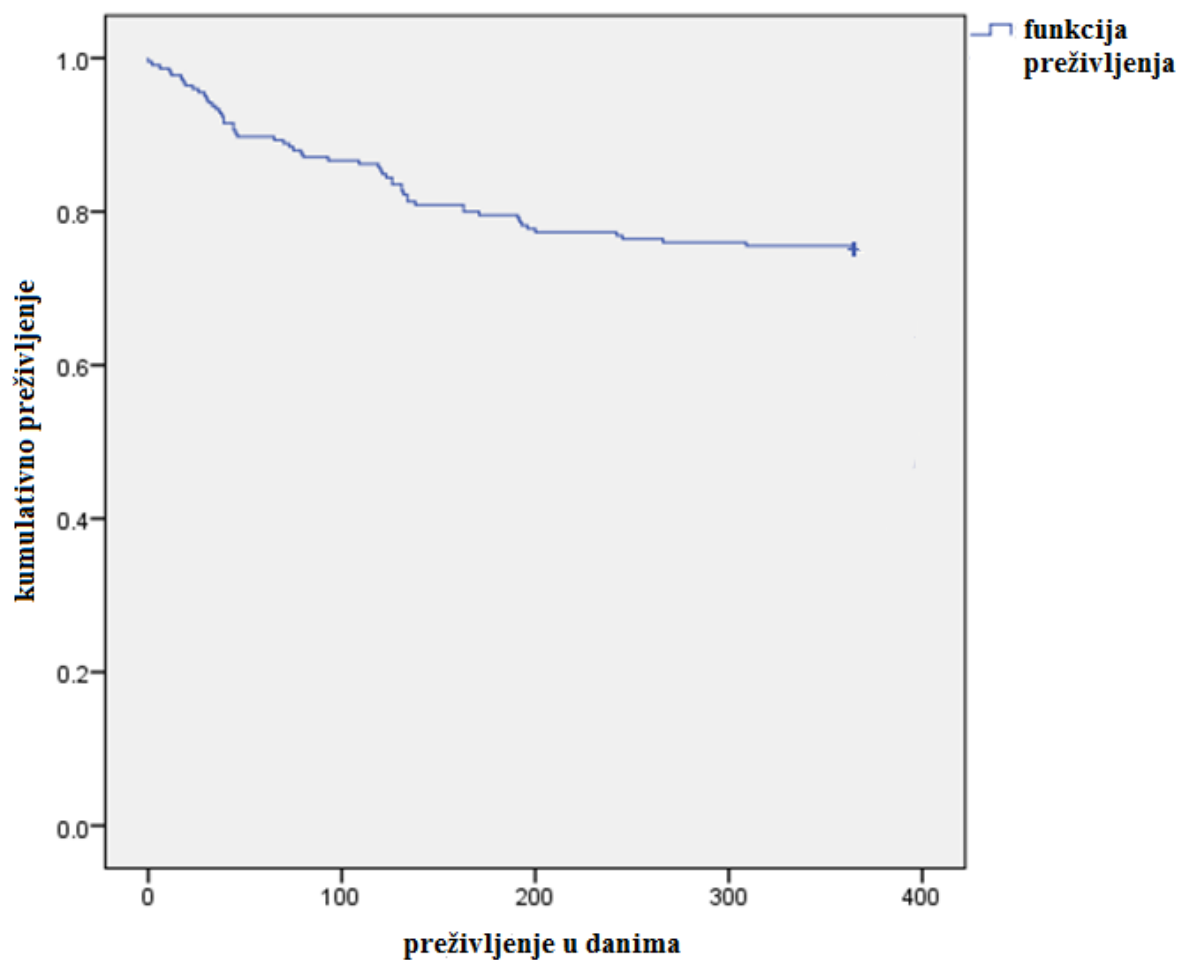
U svibnju 2014. godine iz pohranjenih uzoraka u isto su vrijeme određene vrijednosti leptina, adiponektina i inzulina koristeći komercijalne reagense. Za određivanje leptina korištena je imunoenzimetrijska metoda, uz korištenje reagensa DIASource Leptin-EASIA kit, od proizvođača DIASource ImmunoAssays S.A, Louvain-la-Neuve, Belgija. Dobivene vrijednosti izražene su u ng/mL. Adiponektin je određivan koristeći reagense Adiponectin ELISA proizvođača Mediagnost, Reutlingen, Njemačka. Dobivene vrijednosti izražene su u $\mu\text{g/ml}$. Inzulin je određivan kemiluminiscentnom imunometrijskom metodom na sustavu IMMULITE 2000 xpi, Siemens, Erlangen, Njemačka.

Statistička analiza učinjena je uz programsku podršku SPSS verzija 2.0. Prosječne vrijednosti numeričkih podataka izražene su medijanom i interkvartilnim rasponom. Kategoričke varijable uspoređene su Chi-kvadrat testom uz Yatesovu korekciju, dok su kontinuirane varijable uspoređene Mann-Whitneyevim testom. Učinjena je binarna logistička regresija uz korekcije za dob, spol i tjelesnu masu, kojom je analizirana povezanost pojedinih parametara i ishoda nakon 12 mjeseci kao zavisne varijable. Za parametre koji imaju više varijabli (vrsta operacije, tip frakture i vrijeme do operacije) korištena je multinominalna logistička regresija u kojoj je ispitivani parameter bio zavisna varijabla, a ishod jedna od nezavisnih varijabli (uz korekciju za dob). Dodatno, učinjena je i Coxova regresijska analiza svih parametara uz korekciju za sve

ometajuće čimbenike. Konačno, kada su nađeni parametri koji su povezani s preživljenjem, korištena je hijerarhijska Coxova regresija kako bi se odredila mjera kojom parametri utječu na predikciju preživljenja. Odnosi između pojedinih parametara procijenjeni su testom Personove korelacije i prikazani grafom. Za parametre u kojih je dokazana njihova neovisna predikcija preživljenja, učinjena je *Receiver operating characteristic* (ROC) analiza, kojom su određene granične vrijednosti i njihova osjetljivost i specifičnost u predviđanju preživljenja. Za granicu statističke značajnosti određena je vrijednost $p = 0,05$.

5. REZULTATI

Sveukupno je 236 ispitanika srednje dobi 82 godine (75-87) bilo uključeno u studiju. Najmlađi ispitanik imao je 44 godine, a najstariji 101. Bilo je 59 muškaraca (25%) srednje dobi 78 godina (70.3-83.8) i 177 žena srednje dobi 83 (76-87). Muškarci su bili značajno mlađi od žena ($P < 0.001$). Mortalitet u prvih mjesec dana iznosio je 5.1%, nakon tri mjeseca 12.3%, a nakon 12 mjeseci 28.4% (Slika 5.1).



Slika 5. 1. Kaplan-Meierova krivulja prikazuje smrtnost ispitanika u studiji.

5.1. Analiza antropometrijskih karakteristika

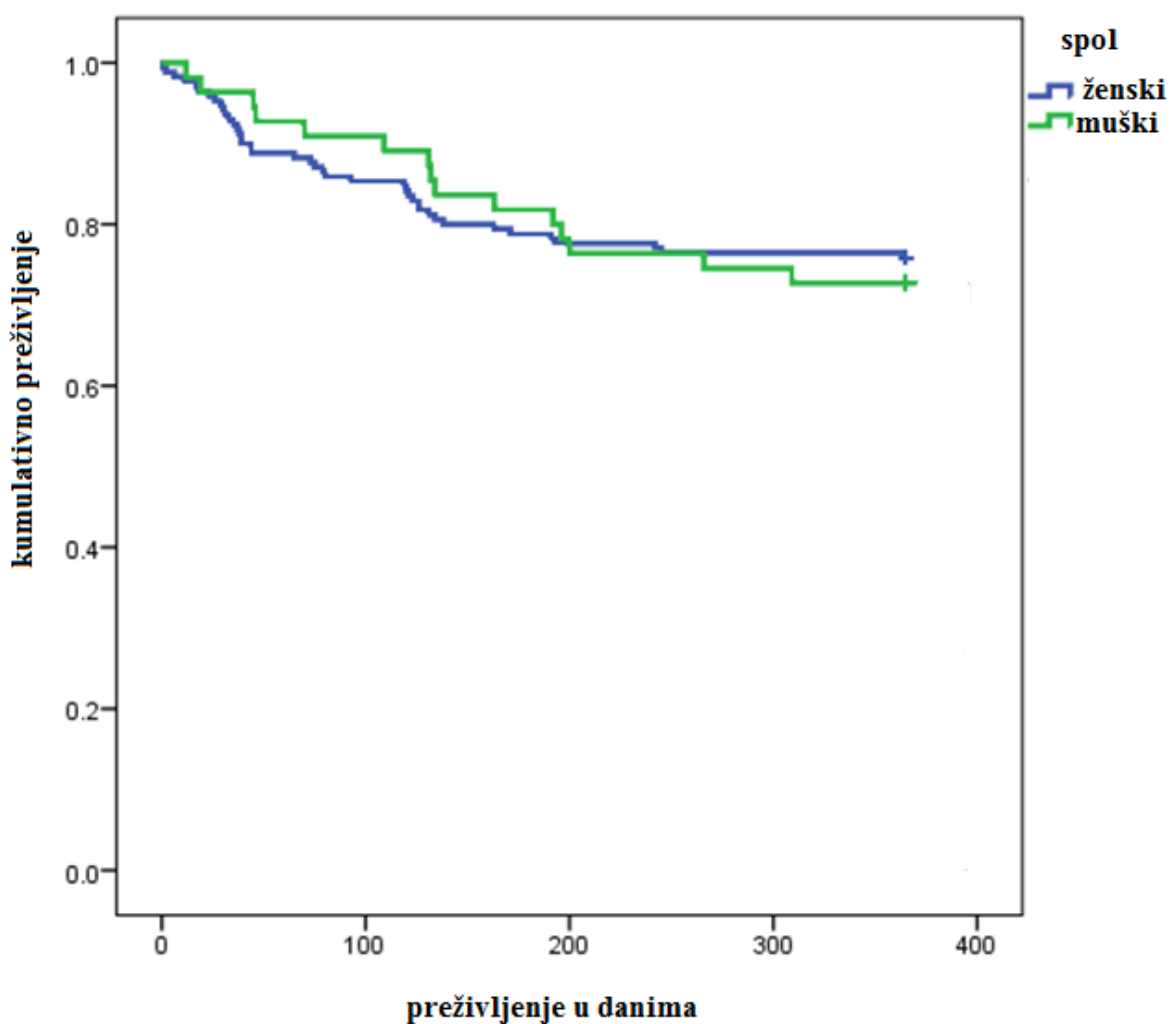
Univarijantnom analizom antropometrijskih karakteristika nađeno je da su ispitanici koji su u razdoblju od 12 mjeseci preminuli, bili značajno stariji te da su imali manju tjelesnu masu i BMI (Tablica 5.1.). Nije nađena razlika prema spolu, vrsti anestezije, krvnom tlaku prilikom prijema niti prema prisustvu aritmije u elektrokardiogramu između bolesnika koji su preminuli unutar 12 mjeseci od prijema i preživjelih.

Tablica 5.1. Antropometrijski parametri u bolesnika koji su umrli nakon 12 mjeseci i preživjelih.

	Umrli N=67	Preživjeli N=169	P*
Dob	86.0 (82.0 - 89.0)	79.0 (73.0 - 85.3)	<0.001
Spol			
Muški N (%)	20 (29.8)	39 (23.1)	0.359
Opća anestezija N (%)	25 (37.3)	34 (20.1)	0.101
Sistolički tlak (mmHg)	150.0 (140.0-170.0)	160.0 (140.0-170.0)	0.148
Dijastolički tlak (mmHg)	90.0 (80.0 - 100.0)	90.0 (80.0 - 100.0)	0.164
Tjelesna visina(cm)	160.0 (155.0 - 170.0)	163.0 (158.0 - 170.0)	0.312
Tjelesna masa(kg)	62.5 (57.0 - 70.0)	70.0 (60.0 - 82.0)	0.012
BMI	23.6 (22.04 - 26.22)	25.95 (23.00 - 28.88)	0.013
Aritmija N (%)	16 (9.5)	10 (5.9)	0.3879

* Mann-Whitney test

Potom je učinjena univarijatna Coxova regresija kojom je nađena značajna pozitivna korelacija smrtnosti i dobi (HR 1.111, 95% CI 1.07 – 1.16, $P < 0.001$). Koristeći multivarijatnu logističku regresiju kojom je učinjena korekcija za dob, nađena je veća smrtnost u muškaraca nego u žena nakon 12 mjeseci (OR 2.88, 95% CI 1.35-6.11, $P = 0.006$). No u Coxovoj regresijskoj analizi, koja je uzela u obzir i vrijeme preživljenja, taj trend više nije bio značajan (HR 1.62, $P = 0.106$) (Tablica 5.2.)



Slika 5.2. Kaplan-Meierove krivulje prikazuju preživljenje u muškaraca i žena.

Nakon korekcije za dob više nije nađena značajna povezanost tjelesne mase i BMI s preživljenjem niti u modelu binarne logističke analize niti Coxove regresije. Personovom korelacijom je potom nađeno da su stariji ispitanici imali značajno manju tjelesnu masu ($r = -$

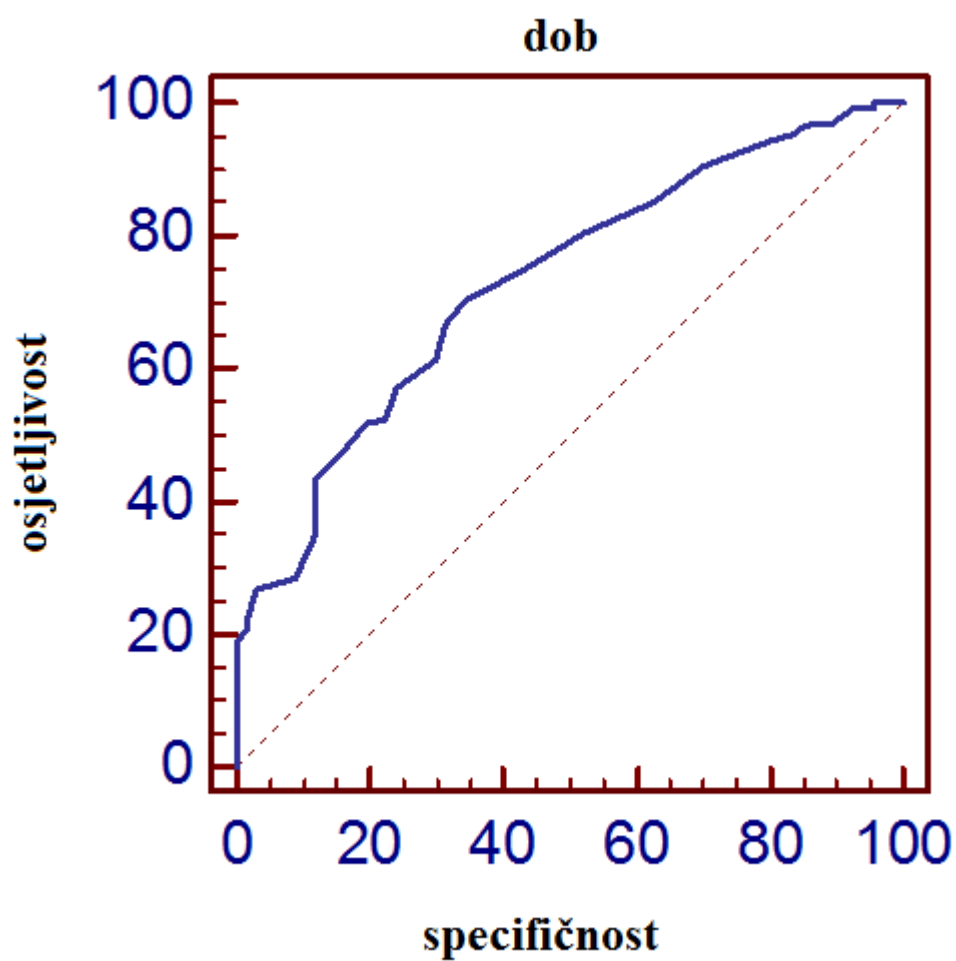
0.233, P=0.002). U modelu multivarijatne Coxove regresije za dob, spol i tjelesnu masu, samo je dob ostala povezana s preživljenjem (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Multivarijatna Coxova regresija povezanosti dobi, spola i tjelesne mase preživljenjem.

	B	SE	Wald	df	P	HR	95.0% CI for HR	
							Lower	Upper
Dob	.109	.025	18.808	1	.000	1.115	1.062	1.171
Tjelesna masa	-.003	.009	.108	1	.743	.997	.979	1.015
Spol	.540	.380	2.018	1	.155	1.716	.815	3.616

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); df – stupnjevi slobode, HR – hazard ratio; CI – interval pouzdanosti

Potom je učinjena ROC analiza za dob kako bi se odredila osjetljivost i specifičnost pojedinih vrijednosti dobi. Prema Youdenovu indeksu, dob od 84 godine najbolje je predviđala smrtnost uz osjetljivost 70.2% i specifičnost 65.7% (AUC 0.730) (Slika 5.3 i Tablica 5.3). Bolesnici stariji od 84 godine imali su gotovo tri puta veći mortalitet (RR 2.86, 95% CI 1.83 - 4.47, P<0.001). Radi slikovitog prikaza, ispitanici su prema dobi podijeljeni u skupinu mlađih i starijih od 84 godine te prikazani Kaplan-Meirovim krivuljama na slici 5.4.

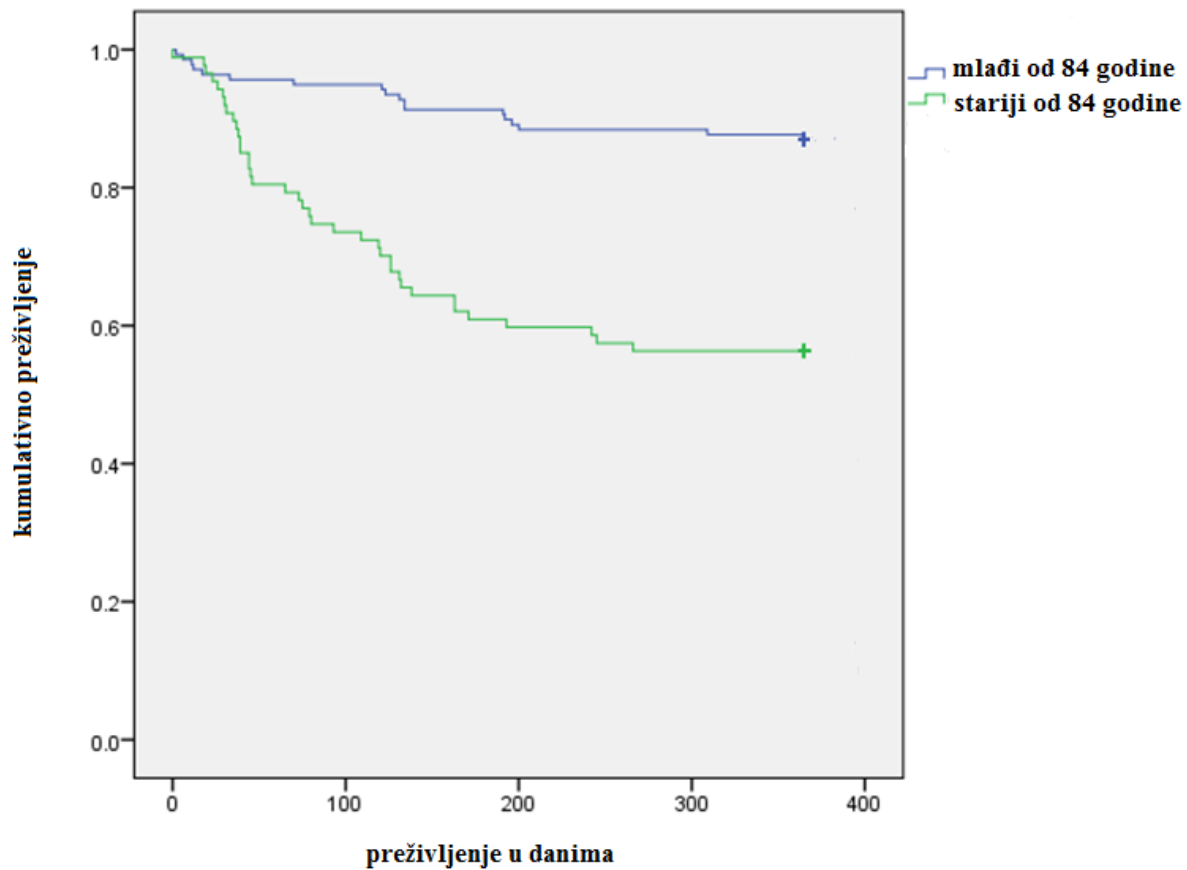


Slika 5.3. ROC krivulja za dob

Tablica 5.3. Osjetljivost i specifičnost pojedinih vrijednosti dobi u predikciji smrtnosti.

Dob (godine)	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI
≤70	19.05	13.4 - 25.8	100.00	94.6 - 100.0
≤84	70.24	62.7 - 77.0	65.67	53.1 - 76.8
≤94	99.40	96.7 - 100.0	7.46	2.5 - 16.6

CI – interval pouzdanosti



Slika 5.4. Kaplan-Meirove krivulje za bolesnike starije i mlađe od 84 godine.

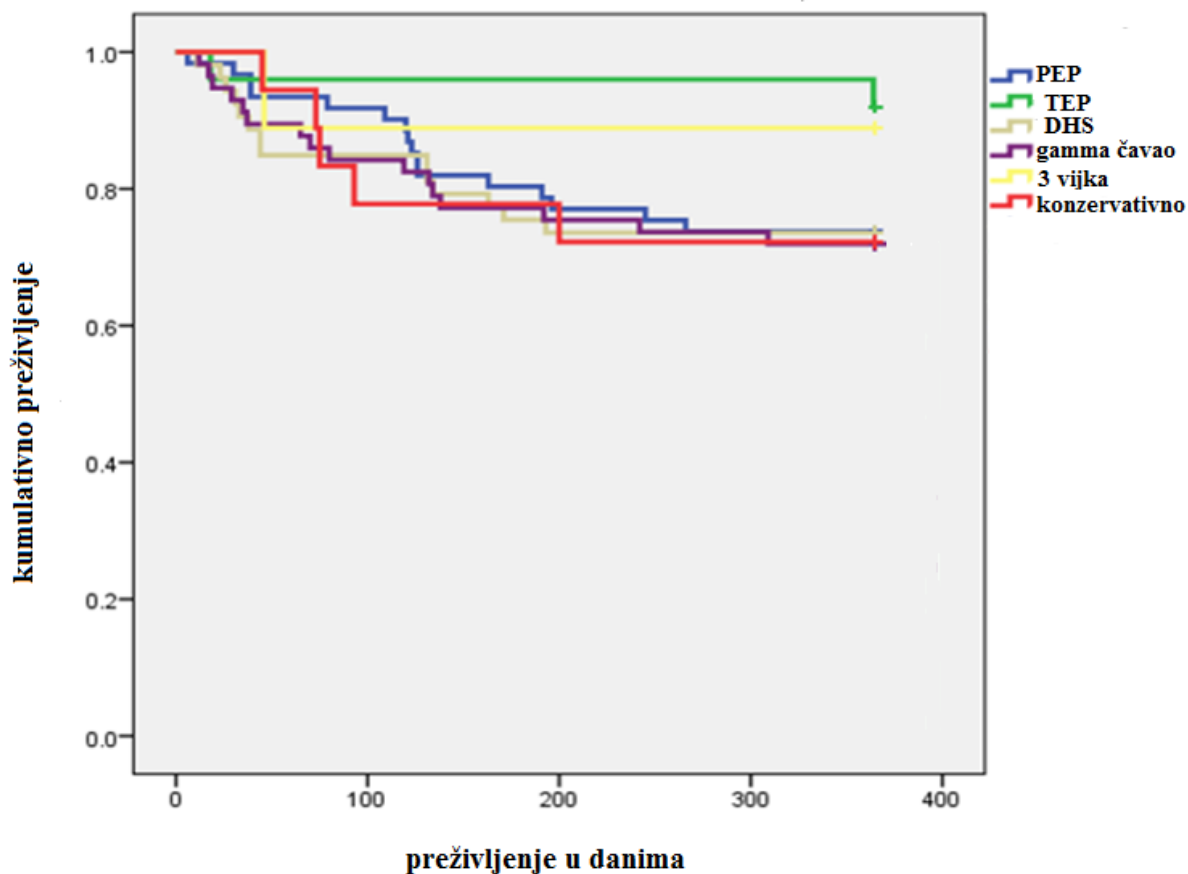
5.2. Povezanost vrste liječenja s preživljenjem

Ukupno 18 bolesnika liječeno je konzervativno (7.8%), dok je u ostalih učinjen operativni zahvat. Šezdeset četiri bolesnika liječena su PEP (27.6%), 25 bolesnika s TEP (10.8%), 55 s DHS (23.7%), gama čavlom 61 (26.3%) te devet bolesnika metodom tri vijka (3.9%). Nakon korekcije za dob, nije nađena značajna povezanost tipa operativnog zahvata s preživljenjem niti u modelu multinominalne logističke regresije (Tablica 5.4) niti u Coxovoj regresiji, iako je nađen trend boljeg preživljenja u bolesnika liječenih TEP-om (Slika 5.5.). No postojala je značajna razlika u dobi s obzirom na odabir liječenja. Bolesnici koji su liječeni gamma-nailom i TEP-om bili su mlađi od bolesnika liječenih ostalim metodama.

Tablica 5.4. Multinomialna logistička regresija ovisnosti vrste liječenja o preživljenju nakon 12 mjeseci uz korekciju za dob. Pojedine vrste liječenja su uspoređene s PEP.

Vrsta operacije		B	SE	P	OR	95% CI	
						Lower	Upper
TEP	Intercept	6.069	2.054	.003			
	Dob	-.087	.027	.001	.916	.870	.965
	Smrt	-.912	.819	.266	.402	.081	2.001
DHS	Intercept	-.883	2.005	.660			
	Dob	.009	.025	.710	1.009	.962	1.059
	Smrt	-.082	.428	.848	.921	.398	2.133
Gama čavao	Intercept	4.171	1.792	.020			
	Dob	-.055	.023	.016	.947	.906	.990
	Smrt	.589	.418	.159	1.802	.795	4.086
3 vijka	Intercept	7.084	2.586	.006			
	Dob	-.117	.035	.001	.890	.830	.954
	Smrt	-.207	1.168	.859	.813	.082	8.028
Konzervativno	Intercept	-1.054	2.831	.710			
	Dob	-.002	.035	.947	.998	.932	1.068
	Smrt	-.079	.629	.899	.924	.269	3.166

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; OR – omjer rizika; CI – interval pouzdanosti



Slika 5.5. Kaplan-Meierove krivulje za ispitanike podijeljene u skupine prema vrsti liječenja.

Od ispitanika koji su liječeni kirurški, u 139 (65%) ispitanika operacija je učinjena unutar 24 sata od prijema, u 22 (10.3%) u razdoblju 24-48 sati od prijema, a u 53 (24.8%) nakon 48 sati od prijema. Vrijeme od prijema do kirurškog liječenja nije utjecalo na preživljenje nakon korekcije za dob (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Multinomialna logistička regresija vremena od operacije i preživljenja uz korekciju za dob. Usporedba s ispitanicima liječenim nakon 48 sati od prijema.

Vrijeme do operacije		B	SE	P	OR	95% CI	
						Lower	Upper
0-24 sata	Intercept	-1.575	1.573	.317			
	Dob	.029	.017	.086	1.030	.996	1.065
	Egzitus	.001	.001	.704	1.001	.998	1.004
24-48 sati	Intercept	-2.264	2.450	.355			
	Dob	.017	.027	.515	1.018	.966	1.072
	Egzitus	.000	.002	.961	1.000	.996	1.005

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; OR – omjer rizika; CI – interval pouzdanosti

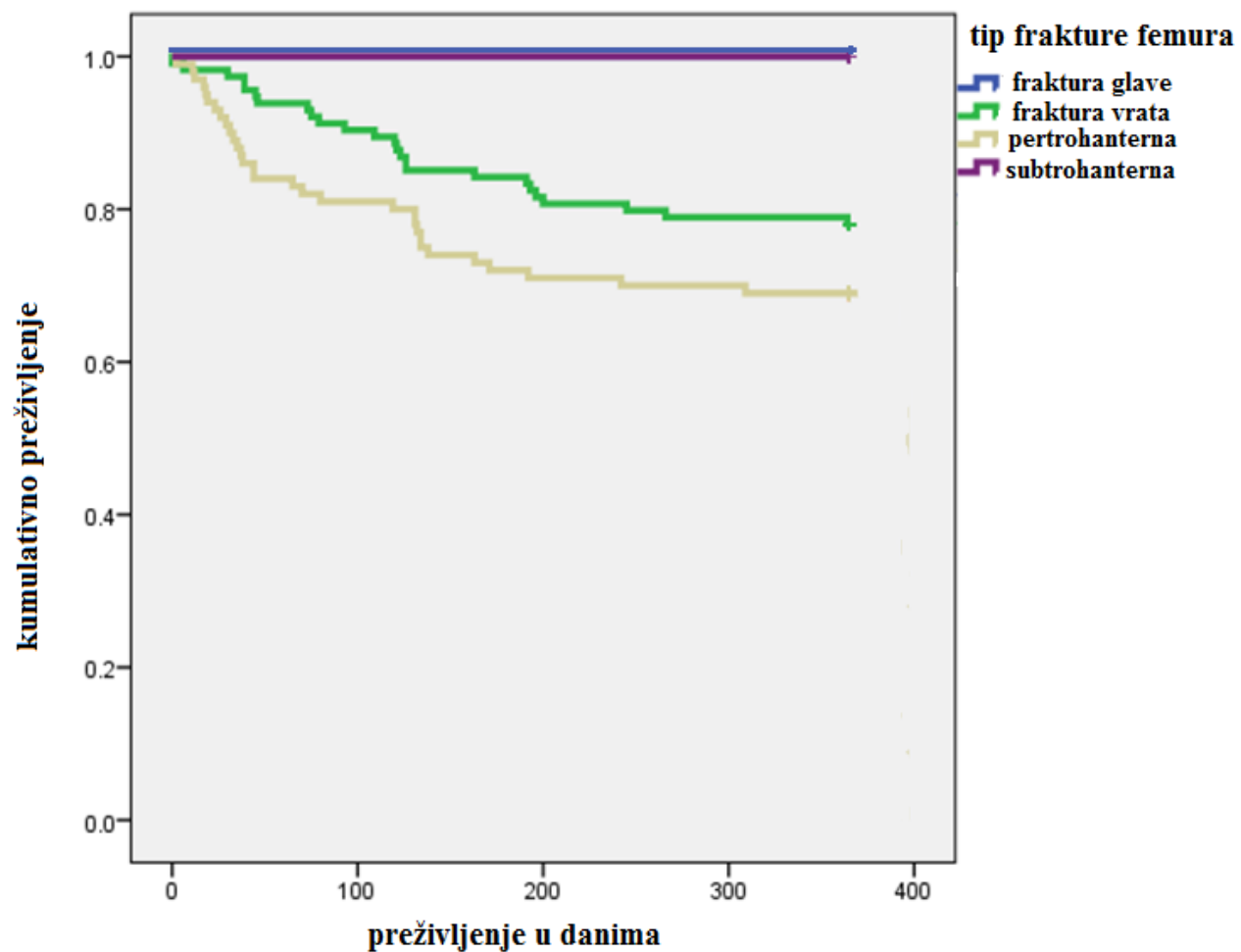
5.3. Utjecaj tipa prijeloma na preživljenje

Od 236 ispitanika, jedan je imao frakturu glave (0.4%), 119 frakturu vrata (51.1%), 104 pertrohanternu frakturu (44.6%) i devet subtrohanternu frakturu (3.9%). Nakon korekcije za dob, nije nađena značajna povezanost preživljenja i tipa frakture (Tablica 5.6.), iako je postojao trend manjeg mortaliteta u ispitanika sa subtrohanternom frakturom (Slika 5.6.). Nije nađena povezanost tipa frakture s ostalim ispitanim parametrima.

Tablica 5.6. Multinomialna logistička regresija vremena, vrste frakture i preživljenja uz korekciju za dob. Usporedba s ispitanicima koji su zadobili subtrohanternu frakturu.

Vrsta frakture ^a		B	SE	P	OR
Glava	Intercept	-19.686	15.326	.199	
	Dob	.216	.177	.221	1.241
	Smrt	-18.300	.000	.	1.128E-008
Vrat	Intercept	-1.034	2.269	.649	
	Dob	.046	.031	.136	1.047
	Smrt	.566	1.133	.617	1.761
Pertrohanterna	Intercept	-2.385	2.353	.311	
	Dob	.060	.032	.060	1.062
	Smrt	.917	1.132	.418	2.501

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; OR – omjer rizika; CI – interval pouzdanosti



Slika 5.6. Kaplan-Meierove krivulje za ispitanike podijeljene prema tipu frakture.

5. 4. Utjecaj laboratorijskih parametara na preživljenje

Univarijatne analize

Bolesnici koji su umrli unutar 12 mjeseci imali su manje koncentracije albumina, MCHC i inzulina, manju procijenjenu glomerularnu filtraciju i HOMA indeks, te veće koncentracije beta-crosslapsa te adiponektina (Tablica 5.7. i Tablica 5.8.). Potom je učinjena univarijatna binarna logistička regresija i Coxova regresija za sve parametre. Povezanost preživljenja s CRP, MCHC, inzulinom i HOMA indeksom nestala je već u modelu univarijatne regresijske analize, dok je povezanost procijenjene glomerularne filtracije nestala nakon korekcije za dob. Nađena je negativna korelacija procijenjene glomerularne filtracije i dobi ($r=-0.655$, $P<0.001$). Iako je nađena značajna povezanost albumina ($r=-0.286$, $P<0.001$), beta-crosslapsa ($r=0.372$, $P<0.001$) i adiponektina ($r=0.347$, $P<0.001$) s dobi, postojala je i neovisna povezanost navedenih parametara u modelu Coxove regresije.

Tablica 5.7. Usporedba hematoloških parametara, bubrežne funkcije, elektrolita i serumskih bjelančevina između preživjelih i umrlih ispitanika.

	Umrli N=67	Preživjeli N=169	P
Leukociti	12.0 (9.3-14.5)	9.1 (8.0-13.6)	0.113
Eritrociti	4.28 (3.84-4.61)	4.29 (3.86-4.64)	0.765
Hemoglobin	128.0 (113.3-136.0)	128.0 (115.0-137.0)	0.703
MCV	90.200 (86.375- 93.000)	90.3 (86.7-94.0)	0.689
MCHC	327.0 (322.0-335.0)	331.0 (325.0-338.0)	0.015
Trombociti	189.0 (160.0-251.5)	204.0 (168.75-240.0)	0.368
Neutrofili (%)	83.0 (75.35 - 87.00)	80.000 (72.400- 85.000)	0.053
Sedimentacija	20.00 (12.00 - 34.75)	20.00 (12.00 - 30.00)	0.595
CRP	9.60 (2.80 - 26.10)	4.25 (1.90 - 19.10)	0.023
Fibrinogen	3.50 (2.900 - 4.200)	3.65 (3.100- 4.440)	0.367
D-dimeri	2.25 (1.300- 4.300)	2.90 (1.200 - 5.425)	0.557
Urea	7.20 (5.800 - 9.575)	6.80 (5.30 - 9.20)	0.181
kreatinin	90.0 (75.0 - 113.0)	85.0 (71.0 - 108.0)	0.262
eGFR	41.39 (33.32 - 52.215)	51.23 (38.88 - 71.85)	<0.001
Natrij	140.0 (137.0-141.0)	140.0 (138.0 - 141.0)	0.600
Kalij	4.30 (3.925 - 4.675)	4.20 (3.90 - 4.600)	0.756
Kloridi	100.0 (97.0 - 102.0)	100.5 (98.0 - 102.0)	0.698
Ukupni proteini	67.0 (63.75 - 72.25)	70.0 (67.0 - 73.0)	0.007
Albumini	41.0 (39.0-43.8)	43.0 (41.0 - 45.1)	<0.001

Tablica 5.8. Usporedba biljega koštane pregradnje, metaboličkih parametara i adipocitokina između preživjelih i umrlih ispitanika.

	Umrli N=67	Preživjeli N=169	P
osteokalcin	22.0 (15.5 - 36.5)	22.0 (15.0 - 29.8)	0.327
Beta-cross laps	0.457 (0.321 - 0.732)	0.325 (0.231- 0.472)	<0.001
Korigirani kalcij	2.19 (2.13 - 2.25)	2.19 (2.14 - 2.26)	0.840
Fosfati	0.99 (0.86 - 1.08)	0.94 (0.82 - 1.09)	0.346
Kolesterol	4.60 (3.73 - 5.64)	4.90 (4.00 - 5.65)	0.395
HDL	1.30 (1.00 - 1.60)	1.30 (1.00 - 1.70)	0.486
LDL	2.70 (2.05 - 3.52)	2.90 (2.20 - 3.66)	0.661
Trigliceridi	1.10 (0.900 - 1.40)	1.30 (0.90 - 1.60)	0.099
HbA1c	6.200 (5.725 - 6.575)	6.200 (5.800 - 6.700)	0.559
Glukoza	7.800 (6.375 - 9.125)	7.300 (6.200 - 9.025)	0.328
inzulin	6.960 (4.530 - 12.550)	10.200 (5.922 - 18.250)	0.047
HOMA-IR	0.952 (0.000 - 2.128)	1.748 (0.000 - 3.838)	0.017
leptin	2.100 (1.200 - 4.150)	2.700 (1.600-5.725)	0.110
adiponektin	16.290 (9.340 - 24.875)	10.760 (6.905 - 18.280)	0.003

Multivarijatne regresijske analize

Potom je analizirana povezanost preživljenja svakog pojedinog parametra u multivarijatnoj binarnoj logističkoj regresiji (zavisna varijabla ishod nakon 12 mjeseci) i multivarijatnoj Coxovoj regresiji (u obzir je uzeto i vrijeme preživljenja) pomoću kojih je povezanost pojedinog parametra korigirana za dob, spol i BMI.

U modelu logističke regresije, na razini statističke značajnost zadržala se samo povezanost s beta-crosslaps (P=0.005) (Tablica 5.9.).

Tablica 5.9. Multivarijatna binarna logistička regresija ishoda i svih laboratorijskih parametara uz korekciju za dob, spol i tjelesnu masu.

	B	SE	Wald	P	OR	95% interval pouzdanosti	
Leukociti	-.003	.048	.005	.945	.997	.907	1.095
Neutrofili	.004	.012	.095	.758	1.004	.981	1.027
Eritrociti	.033	.191	.030	.862	1.034	.712	1.502
Hemoglobin	-.004	.012	.145	.703	.996	.973	1.018
MCHC	.002	.005	.148	.700	1.002	.993	1.011
Trombociti	.001	.002	.130	.719	1.001	.997	1.005
CRP	.006	.006	.826	.363	1.006	.994	1.018
Sedimentacija	-.006	.010	.305	.581	.994	.974	1.015
Fibrinogen	.226	.168	1.810	.179	1.254	.902	1.744
D-dimeri	.089	.070	1.581	.209	1.093	.952	1.255
Proteini	.022	.024	.857	.355	1.022	.975	1.072
Albumini	.061	.036	2.896	.089	1.063	.991	1.141
Na	.035	.059	.340	.560	1.035	.922	1.163
K	-.223	.333	.449	.503	.800	.417	1.536
Cl	.010	.009	1.209	.272	1.010	.992	1.029
Korigirani kalcij	-.087	.729	.014	.905	.917	.220	3.826
Osteokalcin	-.013	.013	.900	.343	.987	.962	1.014
Beta-crosslaps	-2.090	.752	7.717	.005	.124	.028	.540
Kolesterol	-.077	.134	.328	.567	.926	.713	1.204

HDL	.392	.350	1.257	.262	1.480	.746	2.936
Trigliceridi	.194	.345	.316	.574	1.214	.617	2.388
Glukoza	-.015	.070	.044	.834	.985	.859	1.130
HbA1c	.063	.103	.371	.542	1.065	.871	1.302
Inzulin	.007	.019	.132	.717	1.007	.969	1.046
HOMA-IR	.015	.048	.102	.750	1.015	.924	1.115
Leptin	-.023	.061	.143	.705	.977	.868	1.101
Adiponektin	-.057	.031	3.394	.065	.945	.889	1.004

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); OR – odds ratio (omjer rizika); CI – interval pouzdanosti

Multivarijatna Coxova regresija

Coxovom regresijom nađena je značajna pozitivna korelacija smrtnosti i beta-crosslapsa (P=0.001), adiponektina (P=0.022), te negativna korelacija s albuminima (P=0.046) (tablica 5.10.). Naj snažnija povezanost nađena je za beta-crosslaps (HR 4.632, Wald 11.022).

Tablica 5.10. Multivarijatna Coxova regresija pojedinih parametara uz korekciju za dob, spol i tjelesnu masu.

	B	SE	Wald	P	HR	95% interval pouzdanosti	
Leukociti	-.012	.043	.081	.776	.988	.909	1.074
Neutrofili	-.008	.009	.799	.371	.992	.974	1.010
Eritrociti	-.115	.299	.147	.701	.892	.497	1.602
Hemoglobin	.001	.010	.012	.913	1.001	.982	1.020
MCHC	-.002	.003	.300	.584	.998	.992	1.004
Trombociti	.000	.002	.040	.842	1.000	.996	1.003
CRP	-.006	.005	1.478	.224	.994	.984	1.004
Sedimentacija	.005	.009	.321	.571	1.005	.987	1.023
Fibrinogen	-.204	.138	2.181	.140	.816	.623	1.069
D-dimeri	-.081	.063	1.659	.198	.922	.815	1.043
Proteini	-.015	.018	.723	.395	.985	.951	1.020
Albumini	-.052	.026	3.999	.046	.949	.902	.999
Na	-.025	.053	.212	.645	.976	.879	1.083
K	.203	.288	.499	.480	1.225	.697	2.153
Cl	-.002	.010	.039	.843	.998	.979	1.018
Korigirani kalcij	-.209	.796	.069	.792	.811	.170	3.860
Osteokalcin	.015	.011	1.957	.162	1.015	.994	1.036
Beta-crosslaps	1.533	.462	11.022	.001	4.632	1.874	11.452
Kolesterol	-.033	.112	.086	.769	.968	.777	1.205

HDL	-.441	.327	1.816	.178	.644	.339	1.222
Trigliceridi	-.408	.353	1.340	.247	.665	.333	1.327
Glukoza	-.049	.070	.491	.483	.952	.830	1.092
HbA1c	-.308	.230	1.796	.180	.735	.469	1.153
Inzulin	.000	.017	.000	.992	1.000	.968	1.033
HOMA-IR	-.009	.044	.045	.832	.991	.909	1.080
Leptin	.026	.049	.284	.594	1.026	.933	1.129
Adiponektin	.061	.027	5.216	.022	1.063	1.009	1.120

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); HR – hazard ratio; CI – interval pouzdanosti

Potvrđeno je da su adiponektin, beta-crosslaps i albumini tri faktora, koja su neovisna o dobi, spolu i tjelesnoj masi povezani s preživljenjem. Modelom hijerarhijske Coxove regresije pokušalo se ustanoviti kolika je dodatna prediktivna moć navedenih varijabli. U jednom bloku bili su uvršteni dob, spol i tjelesna masa, dok su u drugom bili zajedno sva tri parametra. Prediktivna moć je značajno porasla (promjena Chi kvadrata 11.945, 3 stupnja slobode, P=0.008). Kada su u drugi blok pojedinačno uvršteni pojedini parametri, dodatak adiponektina (promjena Chi kvadrata od 4.988, P=.026) i dodatak beta-crosslaps (promjena Chi kvadrata 8.801, P=.003) značajno su povećali prediktivnu vrijednost modela, dok to nije bio slučaj s dodatkom albumina (promjena Chi kvadrata 3.02 P=.082). U modelu u kojem su zajedno uvršteni beta-crosslaps i albumini, nestala je značajna povezanost albumina i preživljenja (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Multivarijatna Coxova regresija u kojoj su albumini i beta-crosslaps uvršteni kao nezavisne varijable.

	B	SE	Wald	df	Sig.	HR	95.0% CI	
							Lower	Upper
Dob	.079	.026	9.037	1	.003	1.082	1.028	1.139
Spol	.874	.405	4.644	1	.031	2.396	1.082	5.303
BMI	.003	.007	.165	1	.684	1.003	.989	1.018
Albumini	-.048	.028	2.843	1	.092	.953	.902	1.008
Beta-crosslaps	1.466	.474	9.552	1	.002	4.330	1.709	10.970

B – nestandardizirani koeficijent; SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); HR – hazard ratio; CI – interval pouzdanosti

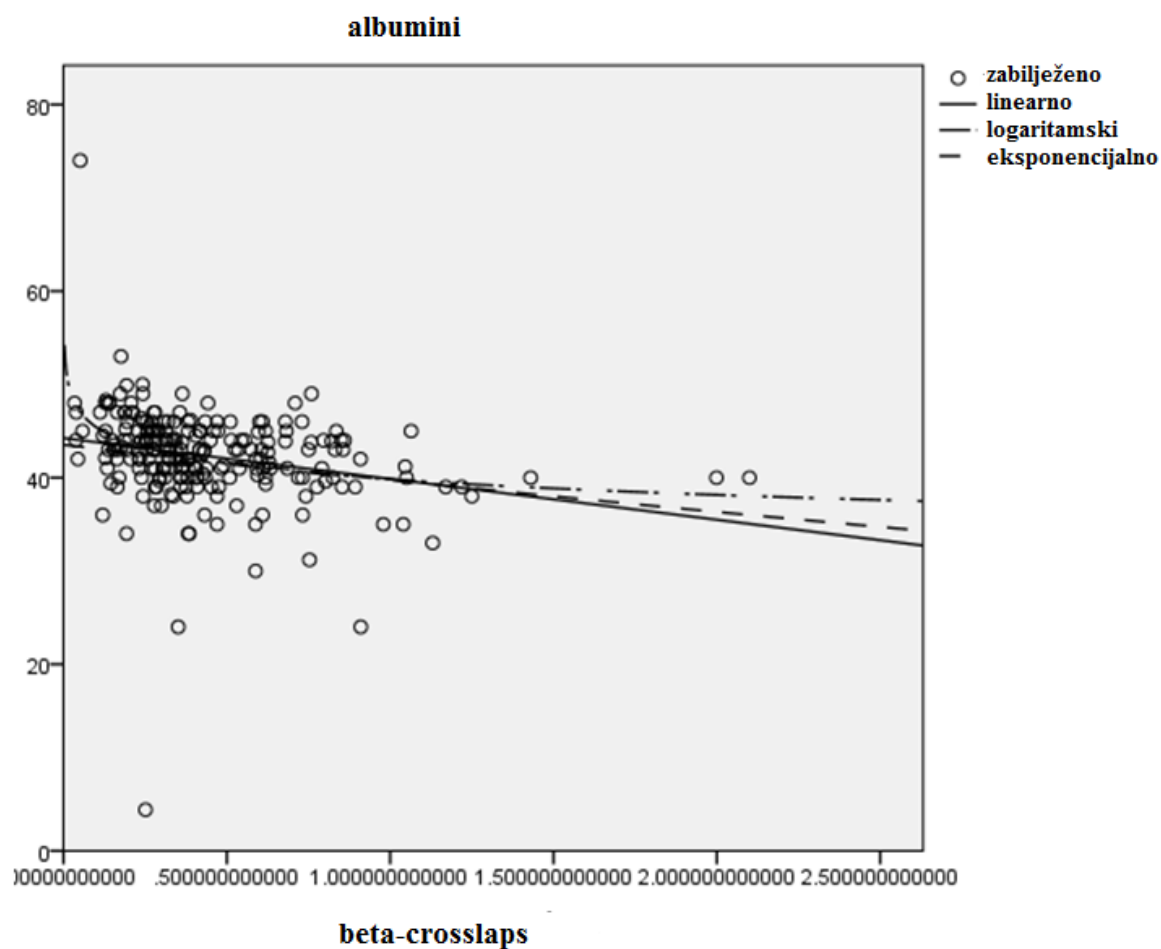
Povezanost beta-crosslapsa, adiponektina i albumina s drugim parametrima

Nakon korekcije za dob, spol i BMI, nađena je povezanost albumina s beta-crosslaps-om ($r = -0.175$, $P = 0.024$), hemoglobinom ($r = 0.192$, $P = 0.01$), CRP ($r = -0.156$, $P = 0.033$), te HOMA indeksom ($r = 0.190$, $P = 0.01$) (Slike 5.7.–5.10.). U multivarijatnoj Coxovoj regresiji, povezanost albumina s preživljenjem ostala je značajna nakon korekcije za vrijednosti hemoglobina ($P = 0.025$, HR 0.946, 95% CI 0.901-0.993), CRP ($P = 0.02$, HR 0.943, 95% CI 0.897- 0.991) i HOMA indeksa ($P = 0.034$, HR 0.947, 0.90 - 0.996), no ne i nakon korekcije za vrijednost betacross lapsa ($P = 0.092$, HR 0.953, 95% CI 0.902 - 1.008).

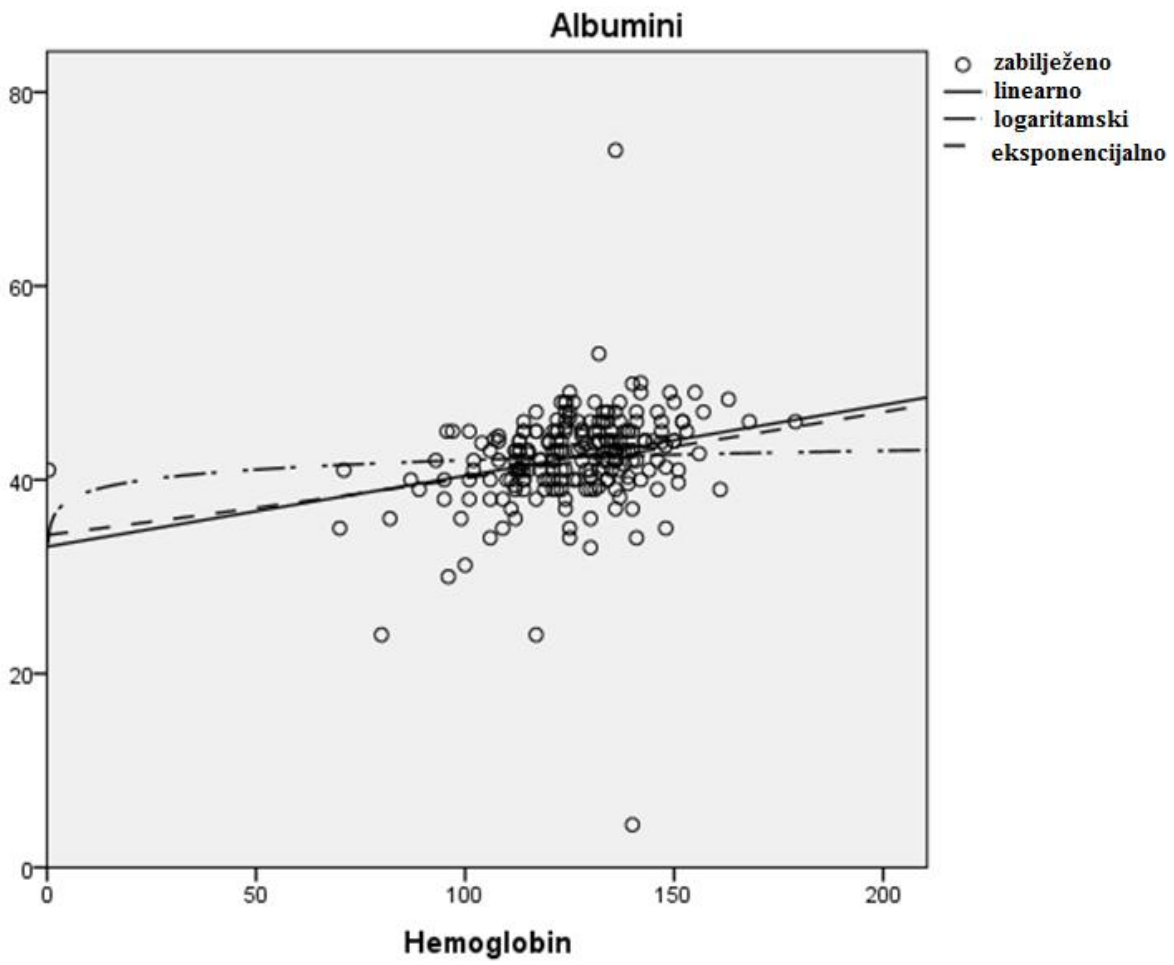
Nađena je povezanost beta-crosslapsa s osteokalcinom ($r = 0.579$, $P < 0.001$), kreatininom ($r = 0.186$, $P = 0.012$) i hemoglobinom ($r = -0.157$, $P = 0.03$). Povezanost beta-crosslapsa ostala je značajna nakon korekcije za vrijednosti osteokalcina ($P = 0.002$, HR 4.781, 95% CI 1.739 - 13.150), hemoglobina ($P = 0.001$, HR 5.017, 95% CI 1.963-12.824) i kreatinina ($P = 0.002$, HR 4.298, 95% CI 1.728 - 10.693).

Nađena je povezanost adiponektina i sistoličkog tlaka ($r = -0.200$, $P = 0.009$), osteokalcina ($r = 0.165$, $P = 0,037$) i leptina ($r = -0.276$, $P = 0.001$). Nađen je trend pozitivne korelacije adiponektina i beta-cross lapsa, no on nije postigao statističku značajnost ($r = 0.151$, $P = 0.071$).

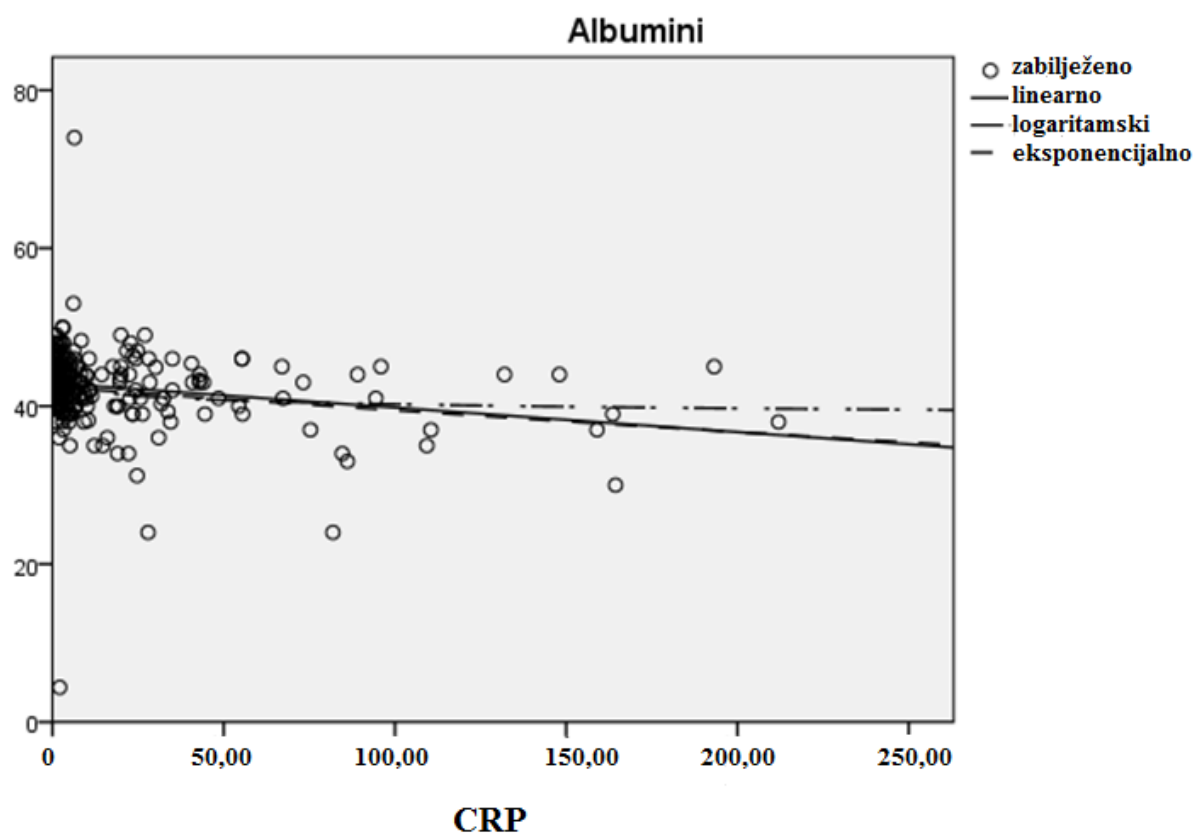
Povezanost adiponektina s preživljenjem ostala je značajna i nakon korekcije za vrijednosti sistoličkog tlaka (P=0.015, HR 1.073, 95% CI 1.014-1.136), osteokalcina (P=0.019, HR 1.069, 95% CI 1.011 - 1.129) i leptina (P=0.007, HR 1.084, 95% CI 1.022 - 1.150).



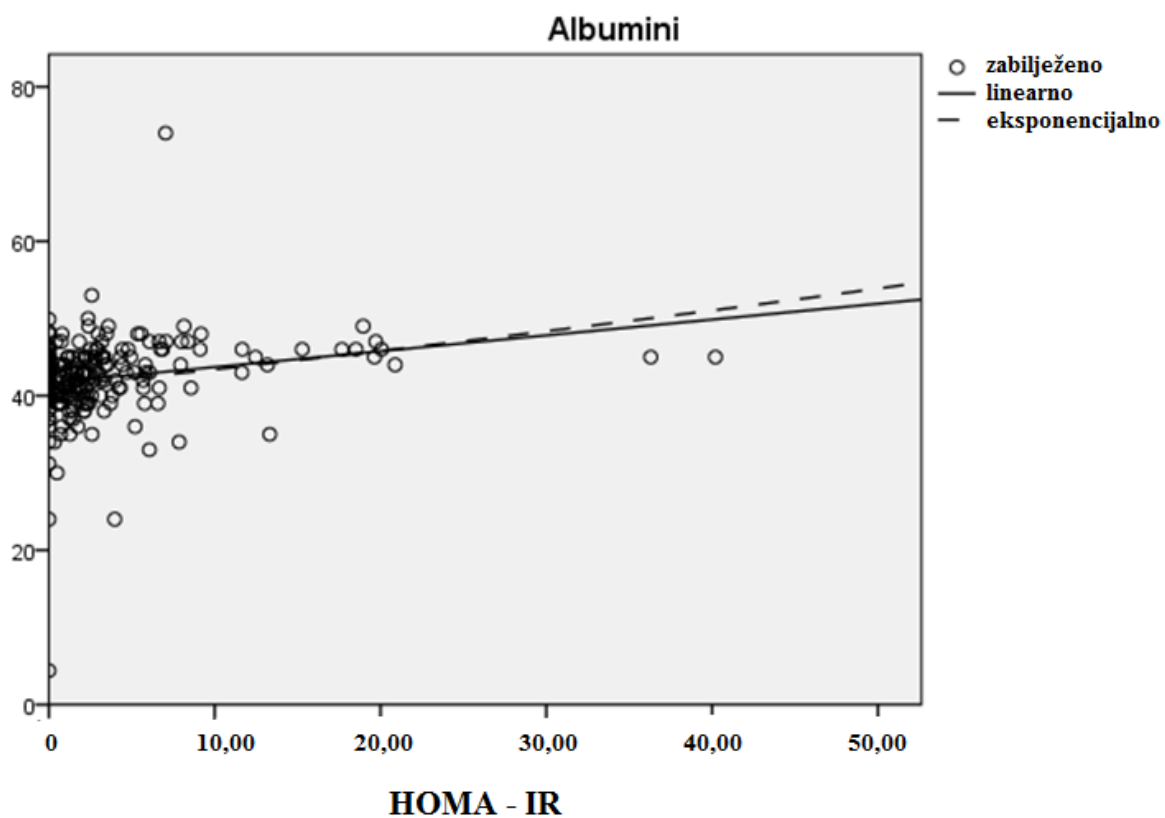
Slika 5.7. Linearna povezanost albumina i beta-crosslapsa



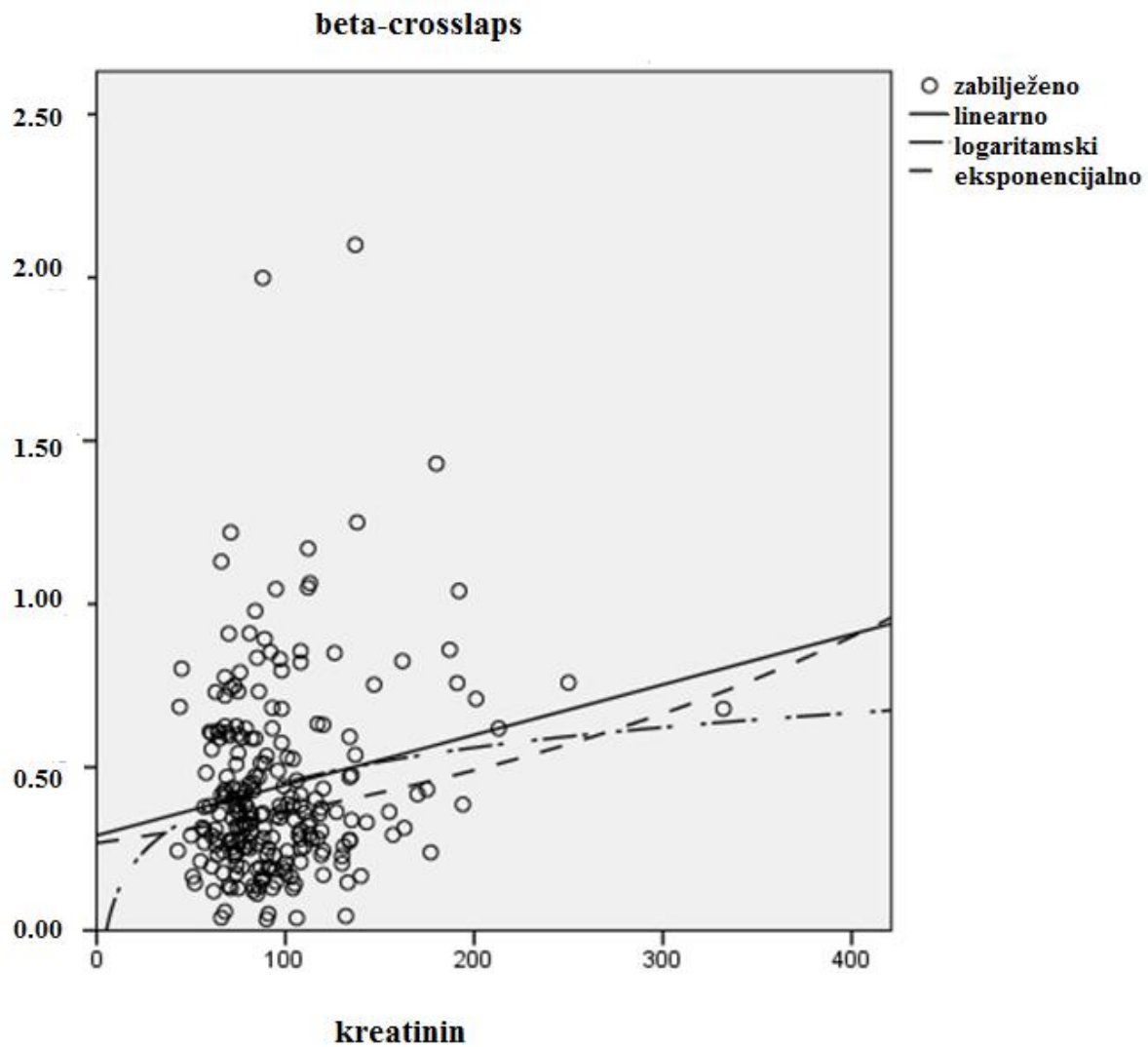
Slika 5.8. Linearna povezanost albumina i hemoglobina.



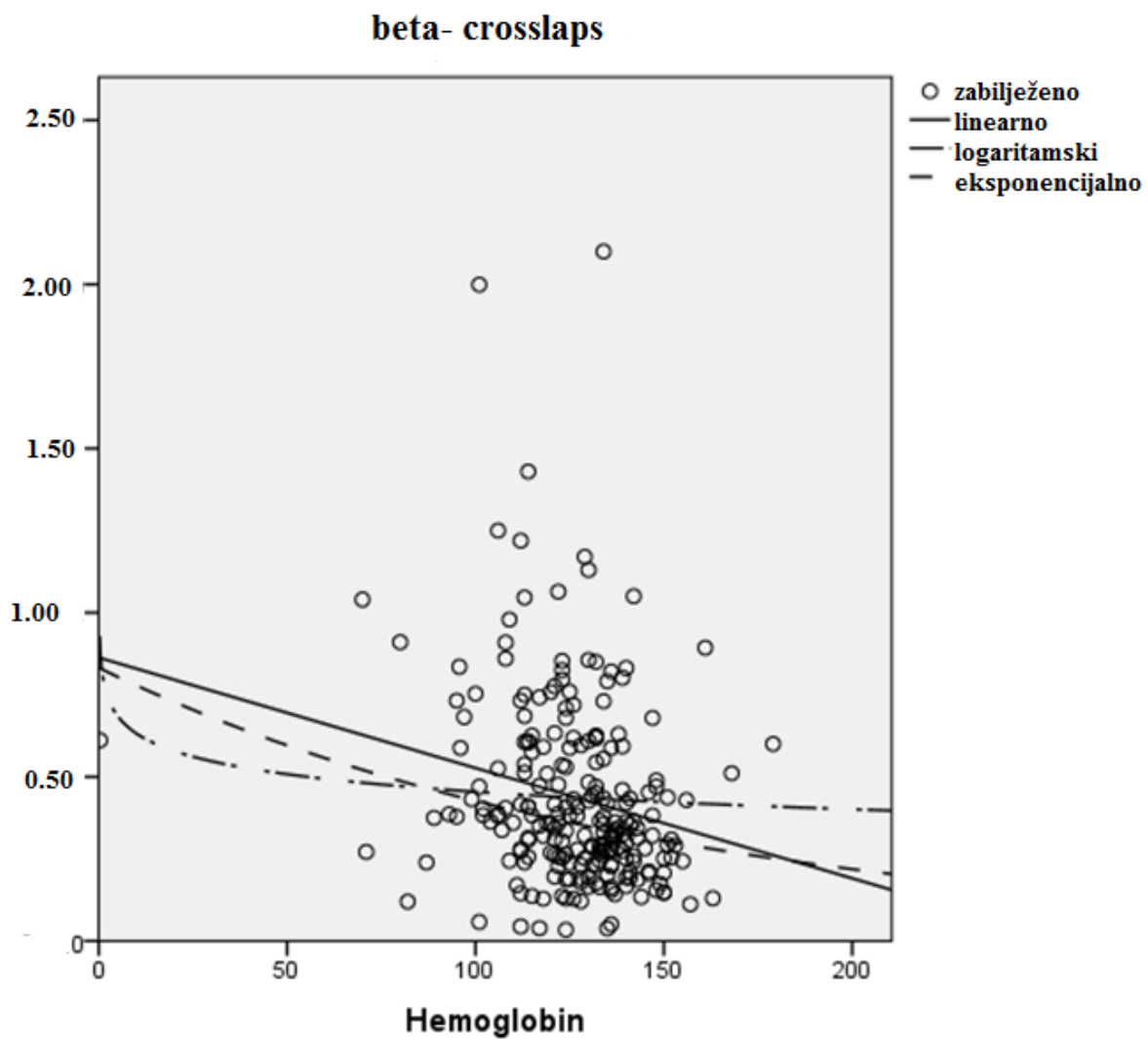
Slika 5.9. Linearna povezanost albumina i CRP.



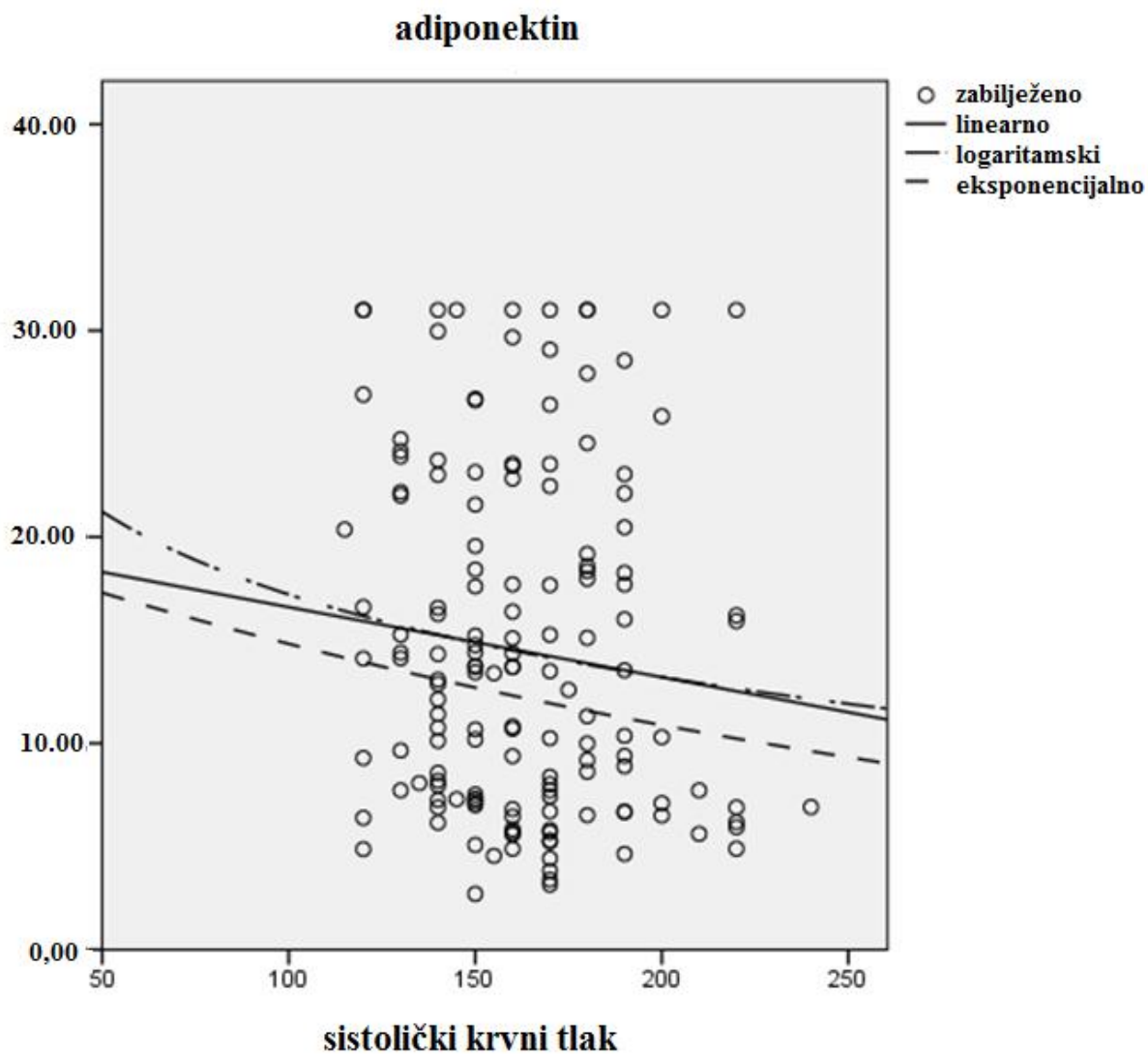
Slika 5.10. Linearna povezanost albumina i HOMA-IR.



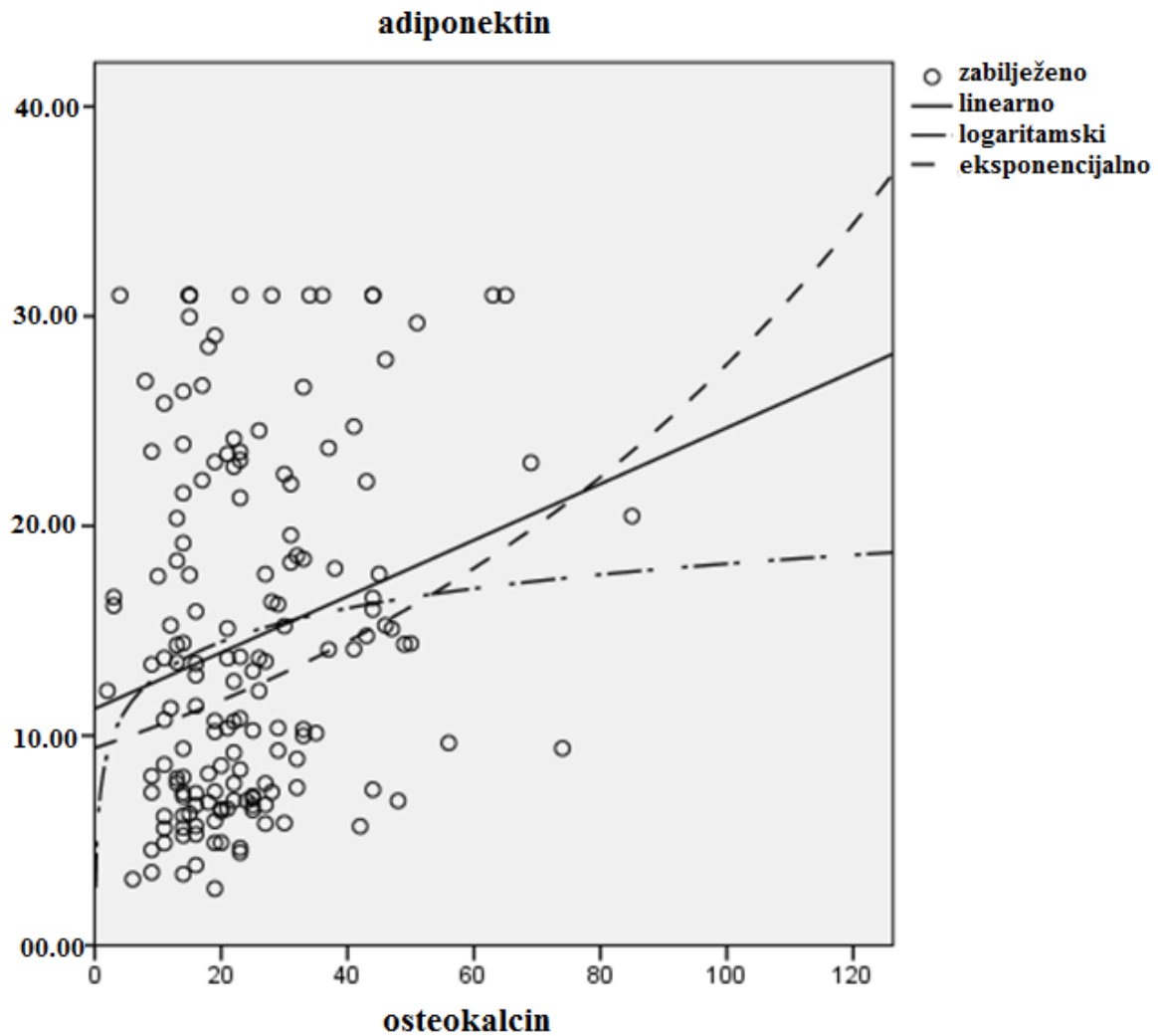
Slika 5.11. Linearna povezanost beta-crosslaps i kreatinina.



Slika 5.12. Linearna povezanost beta-crosslapsa i hemoglobina.



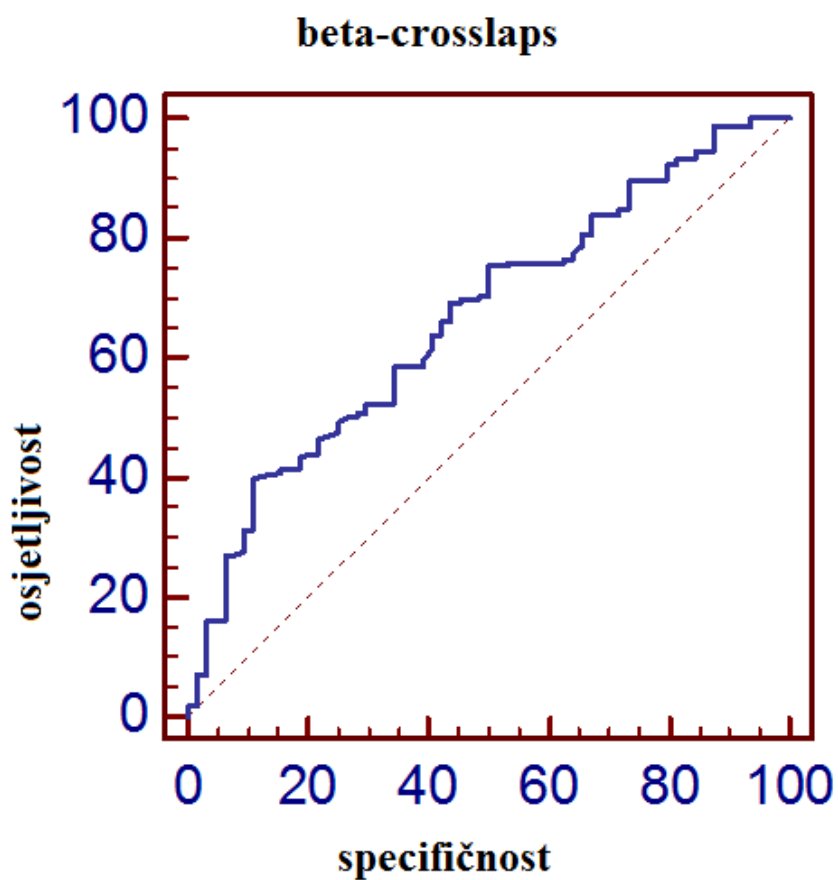
Slika 5.13. Povezanost sistoličkog tlaka i adiponektina.



Slika 5.14. Linearna povezanost adiponektina i osteokalcina.

ROC analiza povezanosti adiponektina i beta-cross laps s preživljenjem

Potom je učinjena ROC analiza kako bi se odredile granične vrijednosti adiponektina i beta-cross laps koje najoptimalnije predviđaju smrtnost. Područje ispod krivulje (AUC) za betaross-laps iznosilo je 0.667 (Slika 5.15). Koncentracija beta-crosslapsa veća od 0.276 $\mu\text{g/L}$ predviđala je smrtnost uz osjetljivost od 39.76% i specifičnost 89.06%. Oko 98% bolesnika s beta-crosslapsa većim od 1.04 $\mu\text{g/L}$ preminulo je nakon godinu dana, za razliku od samo 2% onih koji imaju beta-crosslaps manji od 0.13 $\mu\text{g/L}$ (Tablica 5.12.).

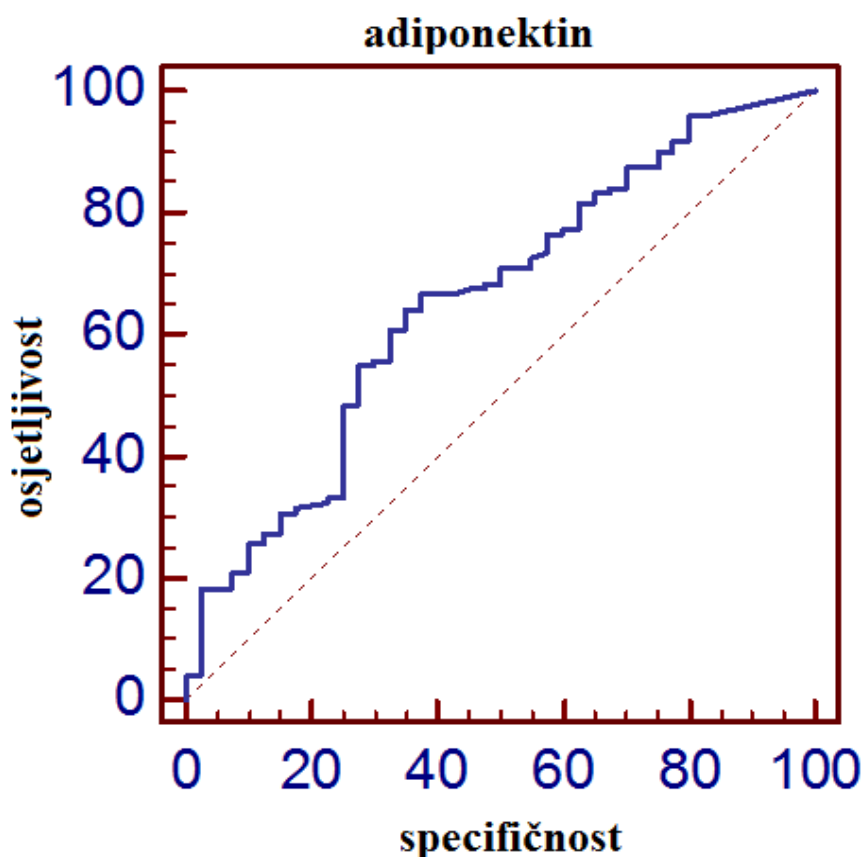


Slika 5.15. ROC krivulja za betacross laps.

Tablica 5.12. Osjetljivost i specifičnost pojedinih koncentracija beta-crosslapsa u predikciji smrtnosti.

beta-crosslaps μg/L	osjetljivost	95% CI	specifičnost	95% CI
≤0.13	7.23	3.8 - 12.3	98.44	91.6 - 100.0
≤0.276	39.76	32.3 - 47.6	89.06	78.8 - 95.5
≤1.04	98.80	95.7 - 99.9	12.50	5.6 - 23.2

AUC za adiponektin iznosio je 0.655 (Slika 5.16.). Koncentracija adiponektina veća od 14.36 $\mu\text{g/mL}$ predviđala je smrtnost uz osjetljivost od 64.17% i specifičnost 65.00%. Oko 96% bolesnika s adiponektinom $>29.68 \mu\text{g/mL}$ preminulo je nakon godinu dana, za razliku od samo 3% onih koji imaju adiponektin manji od 6.18 $\mu\text{g/mL}$ (Tablica 5.13.).

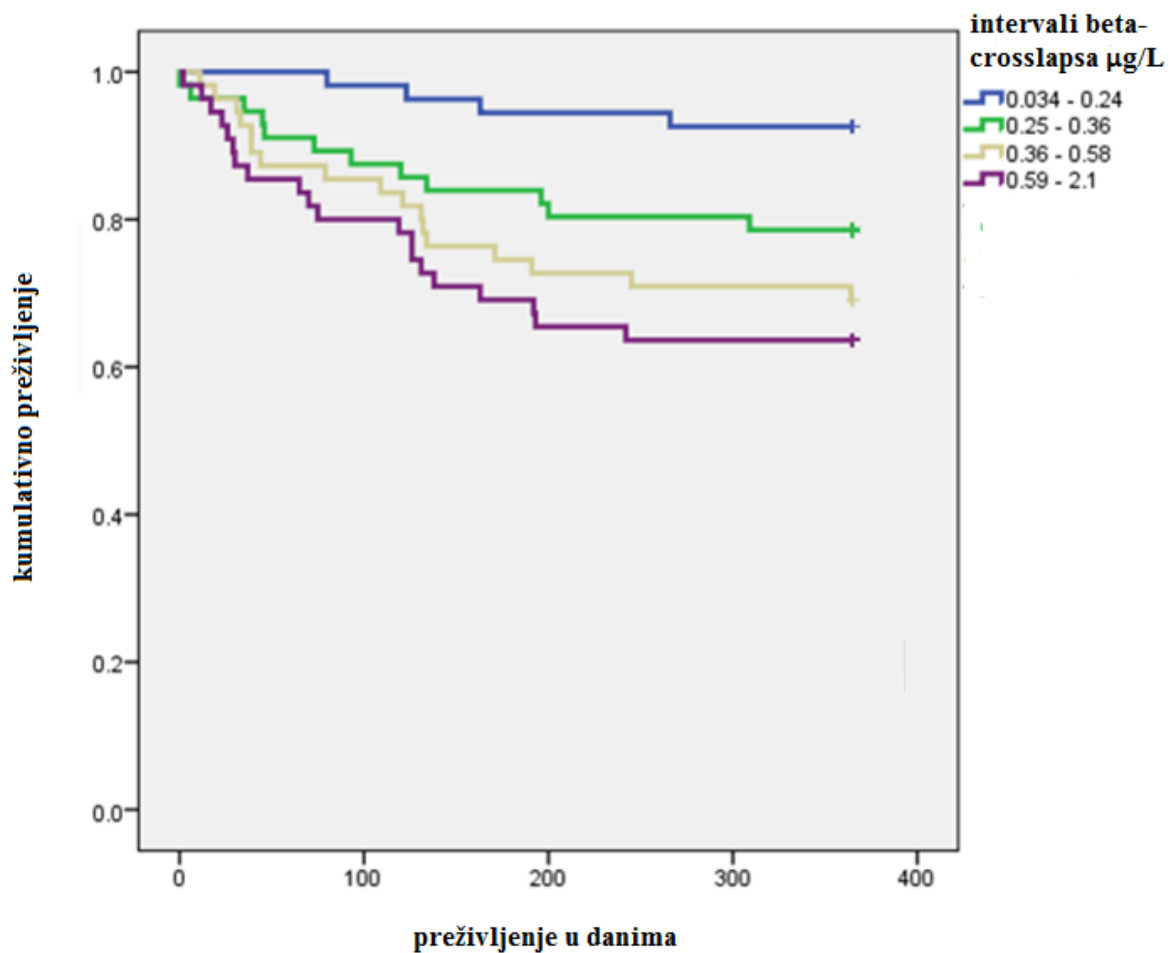


Slika 5.16. ROC krivulja za adiponektin.

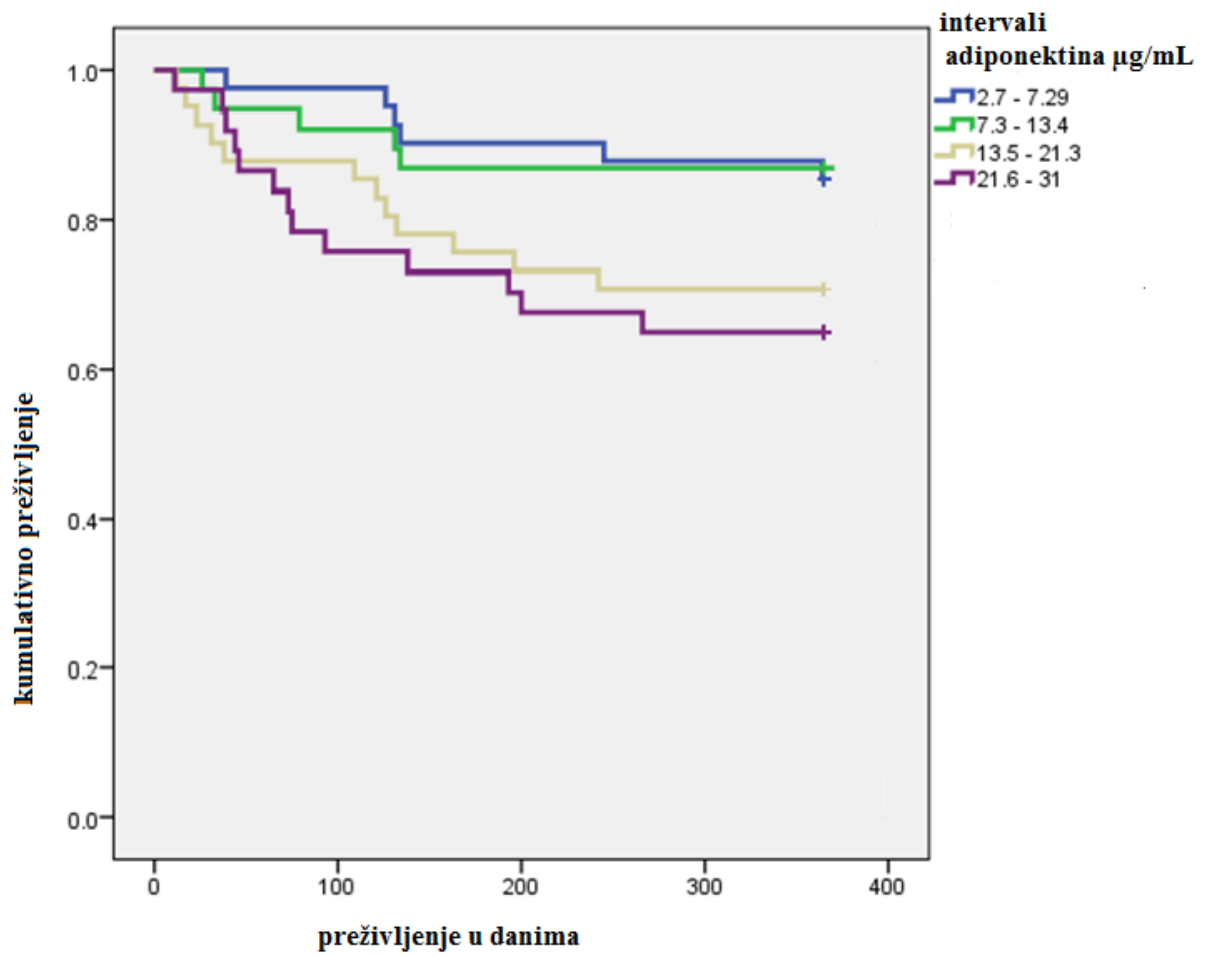
Tablica 5.13. Osjetljivost i specifičnost pojedinih koncentracija adiponektina u predikciji smrtnosti.

Adiponektin $\mu\text{g/mL}$	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
≤ 6.18	18.33	11.9 - 26.4	97.50	86.8 - 99.9
≤ 14.36	64.17	54.9 - 72.7	65.00	48.3 - 79.4
≤ 29.68	95.83	90.5 - 98.6	20.00	9.1 - 35.6

Očita je razlika preživljenja kada se adiponektin i beta-crosslaps podijele u kvartile (Slike 5.17. i 5.18.).



Slika 5.17. Kaplan-Meierove krivulje za beta-crosslaps u ispitanika podijeljenih u kvartile.



Slika 5.18. Kaplan-Meierove krivulje za adiponektin u ispitanika podijeljenih u kvartile.

6. RASPRAVA

U ovoj studiji ispitan je utjecaj leptina i adiponektina te ostalih rutinskih preoperativnih laboratorijskih nalaza na jednogodišnju smrtnost u bolesnika s osteoporotskim prijelomom proksimalnog femura. Dokazano je da je preživljenje u bolesnika s prijelom kuka ovisno o dobi, albuminima, adiponektinu, beta-crosslapsu. Nije nađena povezanost preživljenja s razinama leptina.

Studija je obuhvatila ukupno 236 nasumična bolesnika s prijelomom proksimalnog femura neovisno o starosnoj dobi, od čega su većina bile žene. Smrtnost nakon prvih mjesec dana iznosila je 5.1%, što je nešto niže u usporedbi s podacima iz literature, gdje se navode brojke čak i do 13% od (32). S obzirom na činjenicu da su dob, spol, komorbiditet kao i komplikacije zbog komorbiditeta faktori na koje se ne može utjecati kod ovih bolesnika, za pretpostaviti je da je dobra medicinska skrb doprinijela smanjenoj stopi mortaliteta u prvih mjesec dana. S druge strane, jednogodišnji mortalitet iznosio je 28.4%. što se uklapa u podatke o mortalitetu u svjetskoj literaturi koji se kreću od 12-37% tijekom prve godine dana (11, 26-28).

Važan prediktor mortaliteta za oba spola bila je dob. Zanimljivo je za istaknuti da je granična vrijednosti od 84 godine najbolje predviđala rizik smrti te da su bolesnici stariji od 84 godine imali skoro tri puta veći mortalitet u usporedbi s ostalima. Iz toga se može zaključiti da je starija populacija najosjetljivija na komplikacije vezane uz samu frakturu i liječenje frakture, što je vjerojatno uzrokovano pratećim komorbiditetom. Dob kao prediktor mortaliteta još više dobiva na snazi s obzirom na činjenicu da u Hrvatskoj ima sve više stanovništva starije životne dobi.

Što se spola tiče, mortalitet je bio veći u muškaraca nego u žena, čak i nakon korekcije za dob, s obzirom na multivarijantnu logističku regresiju. Međutim nakon Coxove regresije koja je uzela u obzir i vrijeme preživljenja, ta se povezanost gubi. Brojne studije dokazale su da muškarci imaju veću smrtnost u usporedbi sa ženama (32-37), iako žene imaju puno veći rizik za samu frakturu. Točni razlozi za to nisu sasvim razjašnjeni, iako se najčešće spominje razvoj postoperativnih komplikacija kod muškaraca u vidu kardijalne dekompenzacije i razvoja respiratornih infekcija (37), delirija, poremećaja srčanog ritma i plućne embolije (38) te općenito veću prevalenciju komorbiditeta kod muškaraca u usporedbi s ženama (26). Navedenoj opservaciji ide u prilog i

činjenica da u skoro svim razvijenim zemljama žene žive u prosjeku duže od muškaraca. Međutim, u ovoj studiji žene su u prva tri mjeseca imale veći mortalitet u usporedbi s muškarcima, a kasnije se ta razlika gubi na štetu muškaraca, što je vidljivo iz slike 5.2.

Analizirajući rutinske laboratorijske parametre, izuzev albumina, nije nađena njihova eventualna povezanost s preživljenjem. U literaturi, pojedine sporadične studije uspjele su dokazati povezanost pojedinih preoperativnih parametara s ishodom. Bombaci i suradnici dokazali su povezanost povišenih vrijednosti kreatinina s povećanim mortalitetom (254). O' Daly, Ozturk i Koval dokazali su povezanost niskih limfocita s povećanom smrtnosti u bolesnika s prijelomom kuka (40, 255, 256). Anemija je također povezana, prema pojedinim studijama, s lošijim preživljenjem (257, 258).

U ovoj studiji vrijeme od primitka do operacije nije bilo povezano s preživljenjem. Ako se pregleda literatura koja se bavi ovom tematikom, jasno je da nema definitivnog stajališta po tom pitanju. Meta-analiza od Simunovic i suradnika, a koja je obuhvatila 13478 bolesnika s prijelomom kuka pokazala je da je ranije operativno liječenje povezano s manjom smrtnosti i manjim rizikom od pneumonije (259). Isti su zaključci doneseni u studijama od Daugaard i Leung (56, 57). S druge strane, studije od Librera i Majumdar nisu dokazale spomenutu povezanost (58, 59).

Što ranije operativno liječenje povezuje se sa smanjenim trajanjem imobilizacije i, posljedično, s manjom incidencijom tromboembolizma i razvoja dekubitalnih ulceracija kao i infekcija respiratornog te urinarnog trakta. Međutim, iskustvo iz kliničke prakse ukazuje na činjenicu da pojedini bolesnici imaju značajno narušeno opće stanje i da takvi nisu podobni za urgentni kirurški zahvat, nego inicijalno zahtijevaju stabilizaciju, tek nakon koje mogu pristupiti operativnom liječenju.

Tip frakture u ovoj studiji također nije imao utjecaja na preživljenje, po čemu prikazani rezultati odudaraju od podataka iz literature. Kannegaard je dokazao da bolesnici s frakturom vrata femura imaju bolje preživljenje u usporedbi s ostalim tipovima frakture (37). Karagiannis je dokazao da bolesnici s prijelomom vrata femura imaju bolje petogodišnje i desetogodišnje preživljenje od bolesnika s intertrohanternim frakturama, iako navedena povezanost nije postojala unutar prve dvije godine od prijeloma (30). Ranije studije također su identificirale pertrohanterni tip prijeloma kao prediktor povećanog mortaliteta (43, 49). Navedeno je objašnjeno činjenicom da su bolesnici s intertrohanternom frakturom obično stariji, lošijeg

zdravstvenog stanja i funkcionalnog kapaciteta prije same frakture, imaju izraženije osteoporotske promjene te produljen boravak u bolnici (49). Također, pertrohanterna je fraktura povezana s konzumacijom alkoholnih pića (43) što implicira dodatne komorbiditete.

6.1. Utjecaj albumina i uhranjenosti na smrtnost

U ovom istraživanju dokazana je povezanost jednogodišnjeg mortaliteta sa smanjenim vrijednostima serumskih albumina. Povezanost je postojala i nakon Coxove regresije uz korekciju za dob, spol i tjelesnu masu. Dobiveni rezultati sukladni su onima iz literature. Brojni autori dokazali su povezanost hipoalbuminemije i povećanog mortaliteta u bolesnika s prijelomom kuka. U Pilmotovoj studiji provedenoj na 583 bolesnika s frakturom kuka starijih od 65 godina niske vrijednosti albumina bile su povezane s povećanim mortalitetom (260). Burness je dokazao povećanu smrtnost među bolesnicima s prijelomom kuka koji su imali niske serumske albumine (261). Kieffer, Koval i O'Daly također su imali slične rezultate (40, 256, 262). U suprotnosti s navedenim, Mizrahi i suradnici, iako nisu ispitivali utjecaj albumina na preživljenje, pokazali su da razina serumskih albumina nije povezana s boljim funkcionalnim oporavkom (263).

Niske vrijednosti serumskih albumina smatraju se prediktorom lošeg ishoda u mnogim bolestima (264-267). Hipoalbuminemija je pokazatelj proteinsko energetske deplecije i marker lošeg nutritivnog statusa. Brojne studije povezuju je s produženom hospitalizacijom, otežanim cijeljenjem rana, povećanim rizikom od infekcije rane, razvojem pneumonije i sepse i općenito povećanim rizikom od razvoja postoperativnih komplikacija (256, 268-270).

Što se tiče indeksa tjelesne mase (BMI), univarijantnom analizom dokazana je povezanost mortaliteta i nižeg BMI-a, međutim nakon korekcija za dob i spol ta se povezanost gubi. Mnoge studije su dokazale da snižene vrijednosti BMI-a pozitivno koreliraju s mortalitetom u bolesnika s prijelomom kuka (271-273).

U kliničkoj praksi, serumske vrijednosti albumina i BMI-a glavni su pokazatelji nutritivnog statusa. Općenito, smatra se da je loš nutritivni status u bolesnika s prijelomom kuka povezan sa

slabijim mišićnim i kognitivnim funkcijama, ovisnošću o drugima, smanjenom kvalitetom života, produljenim vremenom rehabilitacije kao i povećanim mortalitetom (273).

S obzirom na navedeno, jasno je da se upravo u tom segmentu otvaraju dodatne terapijske mogućnosti. Jednostavnom mjerom dohrane neuhranjenih bolesnika može se značajno poboljšati kvaliteta života u bolesnika nakon prijeloma kula i povećati im šansa za preživljenjem.

6.2. Utjecaj beta-crosslapsa i osteokalcina na smrtnost

Beta-crosslaps je degradacijski produkt kolagena tipa I i služi kao marker resorpcije kosti. Njegove povišene vrijednosti u krvi znače povećanu razgradnju kosti, te je dokazano da koreliraju s rizikom kako za vertebralne frakture (274), tako i za frakture kuka (275).

U ovom istraživanju nađeno je da povišene razine beta-crosslapsa negativno koreliraju s preživljenjem u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura i ta je povezanost najснаžnija u usporedbi s ostalim prediktorima preživljenja (HR 4.632, Wald 22.02). Navedena opservacija ide u prilog dosadašnjim istraživanjima povezanosti koštane resorpcije s mortalitetom. Szulc je dokazao da je povećana koštana resorpcija definirana vrijednostima beta-crosslapsa povezana s povećanim mortalitetom u općoj populaciji (276). Sambrook je također dokazao značajnu povezanost smrtnosti srčane etiologije i beta-crosslaps u starijih ispitanika (277). Postoji i još jedna studija koja je ispitivala povezanosti beta-crosslaps s mortalitetom u muškaraca, a kojima je rađena koronarografija (278). U navedenoj studiji dokazali su povezanost niskih i visokih vrijednosti β -crosslaps s mortalitetom (povezanost u obliku U krivulje).

S obzirom na činjenicu da se kardiovaskularne bolesti najčešće spominju kao uzrok smrtnosti u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura (27, 42, 47, 279, 280), tada bi objašnjenje za navedenu povezanost u ovoj studiji mogla dati studija od Wu-a i suradnika (281). Taj rad je dokazao povezanost povišenih vrijednosti beta-crosslapsa s uznapredovalim srčanim popuštanjem. Navedeno je objašnjeno oštećenom bubrežnom funkcijom uslijed srčanog popuštanja te razvojem sekundarnog hiperparatireoidizma s posljedičnom pojačanom resorpcijom kosti. Iako u ovoj studiji ispitanici nisu imali podatak o srčanom popuštanju, može se

pretpostaviti da su povišene vrijednosti markera koštane resorpcije bile u sklopu kardiovaskularnih bolesti koje su na kraju dovele do srčanog popuštanja što je pridonijelo povećanom mortalitetu. To potvrđuje i činjenica da su vrijednosti beta-crosslapsa značajno pozitivno korelirale s vrijednostima kreatinina.

U prilog navedenoj povezanosti između mortaliteta i resorpcije kosti idu i studije koje su dokazale da anti-resorptivna terapija bisfosfonatima smanjuje smrtnost u bolesnika koji su imali prijelom kuka (63, 282, 283). Jedan od mehanizama koji navedeno opisuje je da bisfosfonati moduliraju upalnu, angiogenu i imunološku komponentu uslijed frakture kuka (284). S druge strane, smanjenje smrtnosti može se i pripisati smanjenjem novih fraktura nakon inicijalnog prijeloma kuka (63).

Nadalje, određeni citokini kao što su interleukin 1β , interleukin-6 i TNF α snažno potiču resorpciju kost (285). Također, imaju i značajnu ulogu u regulaciji metaboličkih procesa u kardiovaskularnom, respiratornom i u središnjem živčanom sustavu (286). Dokazano je da njihove povećane koncentracije pozitivno s koreliraju s mortalitetom (287, 288). S obzirom na povećanu resorpciju kosti u ispitanika u ovo radu, a koji su preminuli, može se pretpostaviti da su i ovi citokini povezani s većom smrtnosti.

U istraživanju nije dokazana povezanost osteokalcina kao markera koštane formacije s preživljenjem. Pregledom literature nisu nađene studije koje su ispitivale povezanost osteokalcina s preživljenjem u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura. Druge studije provedene na općoj populaciji dokazale su povezanost osteokalcina s općim kao i kardiovaskularnim mortalitetom u muškaraca (289), odnosno povezanost visokih i niskih vrijednosti osteokalcina (u obliku U krivulje) s preživljenjem u bolesnika koji su bili koronarografirani (282). S druge strane, Confavreux je dokazao negativnu povezanost osteokalcina s mortalitetom u bolesnika s kalcifikacijama abdominalne aorte (290). Nejasno je zašto markeri koštane resorpcije bolje predviđaju mortalitet u usporedbi s markerima koštane formacije. Resorpcija kosti možda je više uvjetovana sistemskim faktorima koji utječu i reflektiraju opće stanje organizma, za razliku od formiranja kosti koje je pod utjecajem faktora koji reguliraju koštanu formaciju i ranije resorpcije kosti .

6.3. Utjecaj leptina na smrtnost

U ovoj studiji nije nađena korelacija između serumskih vrijednosti leptina s jednogodišnjom smrtnosti u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura. Poznato je da je leptin čimbenik ateroskleroze, tromboze i proliferacije glatkih mišićnih stanica (291). Brojne studije dokazale su da je leptin rizičan faktor za razvoj hipertenzije, hiperlipidemije, poremećene fibrinolize, kronične upale i inzulinske rezistencije te prediktor koronarne bolesti, infarkta miokarda i moždanog udara (75, 76, 103, 129, 292). S obzirom na navedeno, u ovom je istraživanju pretpostavka bila da bi povećane razine leptina mogle biti rizičan faktor za smrtnost.

Do sada, prema dostupnoj literaturi postoji samo jedna studija koja je proučavala utjecaj leptina na ishod u bolesnika s frakturom proksimalnog femura (293). U njoj je dokazano da su snižene, a ne povišene vrijednosti leptina prediktivni čimbenik za smrtnost tijekom hospitalizacije u bolesnika s frakturom vrata proksimalnog femura, odnosno da leptin ima protektivnu ulogu s obzirom na preživljenje.

Pregledom literature mogu se dobiti raznoliki rezultati po pitanju utjecaja leptina na mortalitet. Wolk i suradnici dokazali su da među ispitanicima s angiografski verificiranom koronarnom bolesti, povišene vrijednosti leptina pozitivno koreliraju sa značajnim kardiovaskularnim događajima, u koje su bili ubrojani infarkt miokarda, moždani udar i srčana smrt (294). Amrock je dokazao povezanost visokih vrijednosti leptina s povećanim općim mortalitetom u muškog spola te je također prema nekim analizama dokazao povezanost leptina i kardiovaskularnog mortaliteta (295). Söderberg je dokazao da je plazmatski leptin značajan i nezavisan prediktor kardiovaskularnih događaja među kojima se podrazumijevala kardiovaskularna smrt, moždani udar i nefatalni infarkt miokarda (292). Zanimljiva je studija Kocha koji je dokazao povezanost povišenih vrijednosti serumskog leptinskog receptora, ali ne i samog leptina s trogodišnjim mortalitetom kod bolesnika koji su bili primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja zbog sepse (296).

Nadalje, recentna prospektivna studija od Wannamethee ispitala je između ostalog utjecaj leptina na preživljenje u muškaraca ovisno o prisutnosti koronarne bolesti i srčanog zatajenja (297). Dokazali su da leptin pozitivno korelira sa smrtnosti u ispitanika bez srčanog zatajenja te bez koronarne bolesti kao i u ljudi samo s koronarnom bolesti. Međutim, u ispitanika sa srčanim

zatajenjem postojala je negativna korelacija leptina i smrtnosti, što je objašnjeno protektivnim efektom leptina uslijed kardijalne dekompenzacije putem neutralizacije štetnog utjecaja TNF α na miokard. S druge strane, niske razine leptina u ispitanika s kardijalnom dekompenzacijom su mogle biti posljedica kardijalne kaheksije i redukcije masnog tkiva. Poznato je da je kardijalna kaheksija snažan prediktor mortaliteta u bolesnika sa srčanim popuštanjem (298).

U suprotnosti s navedenim, druge pak studije navode negativnu korelaciju vrijednosti leptina i mortaliteta. Bornstein je dokazao povezanost između povišenih vrijednosti leptina i preživljenja u septičnih bolesnika (299). Slične je rezultate dobio i Arnalich u bolesnika sa sepsom i septičkim šokom (300). Bracho-Riquelme je dokazao povezanost smrtnosti u bolesnika sa sekundarnim peritonitisom i niskih vrijednosti serumskog leptina (301). S obzirom na rezultate navedenih studija sa septičnim bolesnicama, moglo bi se zaključiti da leptin ima protektivnu ulogu na organizam tijekom upalnih zbivanja i sepse.

U bolesnika na kroničnom programu hemodijalize, Bian je dokazao da smanjene razine leptina koreliraju s povećanim općim mortalitetom, ali ne i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti (302). Analogno tome, Sholtze je dokazao povezanost smanjenih vrijednosti leptina i povišenog mortaliteta u bolesnika s preterminalnom fazom bubrežne bolesti (303). Tonelli je dokazao da su niske vrijednosti leptina povezane s povećanim mortalitetom u bolesnika s plućnom hipertenzijom (304).

Nadalje, Piemonti je dokazao da su niske vrijednosti leptina nezavisni čimbenik za mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u žena (305), što se pokušalo objasniti činjenicom da je među ispitanicima bilo osoba s intolerancijom glukoze i šećernom bolesti od kojih su neke uzimale metformin. Poznato je da navedena stanja dovode do pada vrijednosti leptina, kada su osobe na tašte prije vađenja uzoraka krvi.

U Heart and Soul studiji (306) dokazano je da su niske vrijednosti leptina povezane s povećanom stopom mortaliteta u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, iako su osobe s niskim leptinom imale manje komorbiditeta te bolje metabolički i upalni profil. Navedena opservacija uklapa se u koncept obrnute epidemiologije (*engl. reverse epidemiology*), gdje je asocijacija između prediktora i incidencije bolesti u općoj populaciji obrnuta u bolesnika s poznatom bolesti. Primjer toga je povećan rizik pretilih bolesnika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (arterijske hipertenzije, kardijalne dekompenzacije i koronarne bolesti), ali paradokсни

protektivni učinak pretilosti u osoba s postojećim navedenim bolestima. Slično objašnjenje je dato s obzirom na povezanost adiponektina i koronarne bolesti (307).

Drugo objašnjenje moglo bi biti da leptin nema tako izražen negativni utjecaj na kardiovaskularni sustav kao što se misli. U prilog tome govori studija u kojima smanjeno ili odsutno signaliziranje leptina može povećati kardijalnu apoptozu i upalu te da leptin u kroničnoj ishemiji srca može imati protektivnu ulogu ograničavajući područje apoptoze smanjujući aktivnost kaspaze 3 (309).

Rezultati ove studije idu u bok s autorima koji nisu našli povezanost leptina i smrtnosti, poput Lehtonenove studije provedenoj u starijoj populaciji (309), Brennanove studije među ženama s dijabetesom (310), Liebove studije među starijim ispitanicima koji su sudjelovali u Framingham Heart Study (311) te Diezove studije među bolesnicima na programu kronične hemodijalize(312).

Očito je da, iako je prošlo preko 20 godina od otkrića leptina, njegova jasna uloga u humanoj fiziologiji i patofiziologiji još uvijek nije sasvim jasna.

6.4. Utjecaj adiponektina na smrtnost

U ovoj studiji dokazana je korelacija između povišenih vrijednosti adiponektina i mortaliteta, što je u suprotnosti s postavljenom hipotezom.

Adiponektin je polipeptidni hormon koji ima protuupalno i antiaterogeno djelovanje, poboljšava osjetljivost na inzulin te je povezan sa smanjenom incidencijom kardiovaskularnih bolesti. Na osnovi toga, pretpostavka je bila da će smanjene vrijednosti adiponektina uzrokovati povećani mortalitet. Prema dostupnoj literaturi postoji samo jedna studija koja je analizirala utjecaj adiponektina na mortalitet kod bolesnika s prijelomom kuka (293), u kojoj nije dokazana korelacija adiponektina i smrtnosti.

S obzirom na nepostojanje sličnih studija, u nastavku su prokomentirane ostale studije koje su ispitivale adiponektin i mortalitet.

Studije koje su bile provedene na bolesnicima s postojećim kardiovaskularnim bolestima paradoksnu su dokazale povezanost povišenih vrijednosti adiponektina i smrtnosti. Hascoet je dokazao da je adiponektin prediktor smrtnosti među ispitanicima s dokazanom koronarnom bolesti, ali i među zdravim ispitanicima koji su služili kao kontrola (313). Slični rezultati su dobiveni u već spomenutoj Heart and Soul studiji na ispitanicima sa stabilnom ishemičnom bolesti srca (314). Kistrop i George su dokazali povezanost povišenog adiponektina i mortaliteta u bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem (315, 316).

U literaturi se spominju još brojne studije sa sličnim ishodom (317-322).

Navedeni paradoks da je adiponektin prediktor kardiovaskularne smrtnosti, iako sam smanjuje njihovu incidenciju objašnjeno je na dva načina. Prvi zastupa već spomenutu reverznu epidemiologiju. Za pretpostaviti je da je adiponektin marker „težine“ kardiovaskularnih bolesti. U tom slučaju, organizam će s težom kardiovaskularnom bolesti lučiti i veće količine adiponektina kako bi kompenzirao samu bolest i osigurao zaštitu krvnih žila i srca od daljnje ateroskleroze, upale te ishemično perfuzijskih lezija (313).

Drugi mehanizam objašnjen je rezistencijom na adiponektin. Naime, kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, usprkos povećanoj ukupnoj i lokalnoj ekspresiji adiponektina na razini srca i mišića, nađena je smanjena ekspresija gena za adiponektinski receptora AdipoR1 na skeletnim mišićima (323).

Zbog svega navedenog, može se pretpostaviti da povišene razine adiponektina zapravo kompenzatorne i djeluju protektivno na novonastale metaboličke poremećaje i smanjeni broj receptora.

Daljnijim pregledom literature mogu se naći studije provedene na dijabetičarima koje su dale slične rezultate. Singer i suradnici dokazali su povezanost ukupnog i visokomolekularnog adiponektina sa svim uzrocima smrtnosti u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 (324), dok je Menzhagi također pokazala korelaciju adiponektina s kardiovaskularnim mortalitetom u muškaraca s tipom 2 šećerne bolesti (325).

Slični rezultati dobiveni su i u studijama s dijabetičarima tip 1 (326). Istraživanja provedena na općoj populaciji također su povezivale visoke vrijednosti adiponektina s općim mortalitetom (327, 328)

Što se tiče korelacije s upalnim zbivanjima i posljedičnim mortalitetom, Koch i suradnici su dokazali da su smanjene vrijednosti adiponektina u serumu prognostički faktor za preživljenje prilikom primitka bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja (329).

Analogno tome, Walkey i suradnici dokazali su povezanost mortaliteta i povećanih vrijednosti adiponektina u bolesnika s akutnom respiratornom insuficijencijom mjerenih unutar 48 sata od početka mehaničke ventilacije (330). Također, dokazali su da u preživjelih vrijednosti adiponektina značajno rastu nakon šest dana od početka ventilacije. Zbog toga su pretpostavili da na početku akutne bolesti, kada dominira korisna protuupalna komponenta uz visoke koncentracije TNF α i IL-6, razine adiponektina padaju. Kasnije, u fazi oporavka kada dolazi do rezolucije upale i ravnoteža se pomiče prema protuupalnoj komponenti, razine adiponektina kompenzatorno rastu. Navedenu povezanost visokih vrijednosti adiponektina unutar prvih 48 sata i mortaliteta objasnili su kao neadekvatan odgovor adiponektina na akutnu bolest.

Kasnije, ista skupina autora dokazala je povezanost mortaliteta i koncentracije adiponektina u plazmi kod bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom ekstrapulmonalne etiologije, ali ne i kod bolesnika s akutnim respiratornim distresom pulmonalne etiologije (331).

Ovdje se može povući paralela s našom studijom, s obzirom na to da je uzorak krvi za adiponektin uzet na dan otpusta (prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 13.2 dana), a u Walkyevoj studiji šesti dan od početka liječenja. Međutim, naši bolesnici koji su preživjeli imali su niže vrijednosti adiponektina u odnosu na preminule, što je u suprotnosti s Walkyevom studijom, iz čega se može zaključiti da su ipak imali fiziološki odgovor na akutnu bolest. Očito su po završetku bolničkog liječenja povišene razine adiponektina reflektirale kompenzatorno povišene vrijednosti adiponektina u svrhu zaštite organizma od kardiovaskularnih bolesti.

Dizajn ove studije bio je takav da je uzorak za adiponektin vađen zadnji dan hospitalizacije kako bi se eliminirao utjecaj upalnih zbivanja i stresa na same njegove vrijednosti.

S obzirom na to da se kardiovaskularne bolesti spominju kao najčešći uzrok mortaliteta kod bolesnika s prijelomom kuka (27, 42, 47, 279, 280) vjerojatno su povišene razine adiponektina prezentirale težinu samih bolesti.

S druge strane postoji i još jedno moguće objašnjenje veze adiponektina i mortaliteta. Naime, studije na bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolesti dokazale su da su povišene vrijednosti adiponektina povezane s proteinsko energetska malnutricijom (332). Steinwinkel je čak

prepostavio da proteinsko energetska malnutricija može uzrokovati povišene vrijednosti adiponektina (333). Kao što je ranije navedeno, bolesnici s proteinsko energetske malnutricijom i posljedičnom hipoalbuminemijom imaju slabije preživljenje nakon frakture kuka. Ta se činjenicu može hipotetski primijeniti na ovu disertaciju, tumačeći povišene vrijednosti adiponektina kao uzrok ili posljedicu proteinske energetske malnutricije s posljedičnim ishodom na mortalitet. Univarijatna analiza pokazala je da su u ovoj studiji preminuli bolesnici imali manju tjelesnu masu i BMI od preživjelih, te da albumini kao pokazatelji nutritivnog statusa negativno koreliraju s adiponektinom. Međutim, nakon regresijske analize navedena se povezanost gubi, zbog čega su potrebne studije na većem broju ispitanika kako bi potvrdile ovu hipotezu.

7. ZAKLJUČAK

1. Mortalitet nakon prijeloma proksimalnog femura u prvih godinu dana iznosio je 28.4%.
2. Dob je bila značajan nezavisan prediktor mortaliteta. Stariji ispitanici imali su veću smrtnost neovisno o svim drugim parametrima (HR 1.111, 95% CI 1.07 – 1.16.). Dob od 84 godine najbolje je predviđala smrtnost uz osjetljivost 70.2% i specifičnost 65.7% (AUC 0.730).
3. Muškarci su imali veću smrtnost od žena unutar 12 mjeseci od prijeloma (OR 2.88, 95% CI 1.35-6.11).
4. Vrsta frakture, vrijeme proteklo od prijema do operativnog zahvata i vrsta operativnog zahvata nisu utjecali na preživljenje.
5. Koncentracija albumina bila je nezavisan prediktor mortaliteta. Smanjene vrijednosti albumina pozitivno koreliraju s jednogodišnjom smrtnosti (HR 0,949, 95% CI 0,902-0,999).
6. Koncentracija adiponektina bila je nezavisan prediktor mortaliteta. Povišene vrijednosti adiponektina pozitivno koreliraju s jednogodišnjom smrtnosti (HR 1,063, 95 % CI 1.009-1.120). Koncentracija adiponektina veća od 14.36 µg/mL predviđala je smrtnost uz osjetljivost od 64.17% i specifičnost 65.00%.
7. Koncentracija beta-crosslapsa bila je nezavisan prediktor mortaliteta. Povišene vrijednosti pozitivno koreliraju s jednogodišnjim mortalitetom (HR 4,632, 95% CI 1.874-1.452). Koncentracija beta-crosslapsa veća od 0.276 µg/L predviđala je smrtnost uz osjetljivost od 39.76% i specifičnost 89.06%.
8. Nije postojala korelacija između koncentracija leptina, inzulina i HOMA indeksa s jednogodišnjom smrtnosti u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura.

8. SAŽETAK

Osteoporotska fraktura proksimalnog femura ozbiljna je ozljeda koja rezultira značajnim oštećenjem funkcionalnog statusa i smanjenjem očekivanog trajanja života. Podaci iz literature govore da smrtnost nakon prijeloma kuka unutar prve godine dana iznosi između 12-37%. S obzirom na opće starenje populacije, broj fraktura u budućnosti će se vjerojatno povećati.

Leptin i adiponektin spadaju u skupinu adipocitokina - hormona koje luče adipociti. Do sada je utvrđeno da imaju značajnu ulogu u metabolizmu glukoze, lipida, kostiju, regulaciju upale kao i u patogenezi kardiovaskularnih bolesti. Brojne studije ispitivale su njihov utjecaj na smrtnost kako u općoj, tako i u specifičnim populacijama, međutim, dobiveni rezultati su kontradiktorni.

Svrha ovog istraživanja bila je definirati utjecaj leptina i adiponektina, te ostalih rutinskih laboratorijskih i antropometrijskih parametara na mortalitet tijekom prve godine u bolesnika s osteoporotskim prijelomom proksimalnog femura.

Provedena je prospektivna studija koja je obuhvatila ukupno 236 bolesnika neovisno o spolu i dobi s radiološki definiranim prijelomom proksimalnog femura. Glavni ishod istraživanja bila je smrtnost godinu dana nakon prijeloma. Prilikom primitka na odjel, bolesnicima su iz uzorka krvi određeni rutinski laboratorijski parametri (kompletna krvna slika, serumske vrijednosti elektrolita uključujući Ca i P, ureje, kreatinina, ukupnih proteina i albumina, C reaktivnog proteina, lipidogram, glukoza i HbA1c, osteokalcin i beta-crosslaps, urin mikroskopski i sediment urina), snimljen je EKG te izmjerena visina i težina iz čega je bio izračunat indeks tjelesne mase. Zadnji dan hospitalizacije bolesnicima je uzet uzorak krvi iz koje je odijeljen serum koji je pohranjen na -80 °C iz kojeg su kasnije određene koncentracije adiponektina, inzulina i leptina.

Mortalitet unutar godinu dana iznosio je 28.4%. Stariji ispitanici imali su veću smrtnost neovisno o drugim parametrima (HR 1.111, 95% CI 1.07 – 1.16, P<0.001). Muški spol bio je rizični faktor za smrtnost (OR 2.88, 95% CI 1.35-6.11, P=0.006). Dokazano je da su smanjene koncentracije albumina (P=0.46, HR 0,949, 95% CI 0,902-0,999) te povišene koncentracije adiponektina (P=0,022, HR 1,063, 95 % CI 1.009-1.120) i β -crosslaps-a (P=0,001, HR 4,632, 95%CI 1.874-11.452) nezavisni prediktori smrtnosti unutar prve godine dana od prijeloma. Nije dokazana ni povezanost leptina i jednogodišnjeg mortaliteta. U zaključku, istraživanje je

pokazalo da su dob, muški spol, albumini, adiponektin i beta-crosslaps nezavisni prediktori jednogodišnje smrtnosti u bolesnika s prijelomom proksimalnog femura.

9. SUMMARY

Association of leptin and adiponectin with one year mortality after osteoporotic fracture of the proximal femur

Osteoporotic fracture of the proximal femur is a serious injury that results in significant impairment of functional status and decreased life expectancy. Leptin and adiponectin are a part of a adipocytokines family - which are hormones secreted by adipocytes. Numerous studies have examined their impact on mortality both in general and specific populations, but none of them was conducted in patients with hip fracture. The aim of this study was to determine the influence of leptin and adiponectin, as well as routine laboratory and antropomethric parameters on mortality during the first year after osteoporotic fractures of the proximal femur.

A total of 236 consecutive patients (59 males) with hip fractures were followed over a one-year period. Patient age, gender, type of fracture, type of treatment, time from admission to surgery, type of anaesthesia, body mass index (BMI), and electrocardiograms were recorded. Routine preoperative laboratory tests including osteocalcin and beta-crosslaps were masured at admission. On the last day of hospitalization, the blood sample was taken and serum was separated and stored at -80 ° C. Later, that serum was used to determine adiponectin, insulin and leptin concentrations.

One year after the fracture mortality rate was 28.4%. Older patients had higher mortality regardless of other parameters (HR 1.111, 95% CI 1:07 to 1:16, P <0.001). Male gender was a risk factor for mortality (OR 2.88, 95% CI 1:35 to 6:11, P = 0.006). Low albumin levels (P=0.46, HR 0,949, 95% CI 0,902-0,999), high adiponectin (P=0,022, HR 1,063, 95 % CI 1.009-1.120) and high β -cross laps levels (P=0,001, HR 4,632, 95%CI 1.874-11.452) were independent predictors of mortality within the first year after the fracture. There was no correlation between leptin and one-year mortality. In summary, gender, age, albumin, adiponectin and beta-crosslaps are independent predictors of one-year mortality in patients with fractures of the proximal femur.

10. POPIS LITERATURE

1. Bergström U, Björnstig U, Stenlund H, Jonsson H, Svensson O. Fracture mechanisms and fracture pattern in men and women aged 50 years and older: a study of a 12-year population-based injury register, Umeå, Sweden. *Osteoporos Int* 2008;19:1267-73.
2. Ross JR, Gardner MJ. Femoral head fractures. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2012;5:199-205.
3. Michelson JD, Myers A, Jinnah R, i sur. Epidemiology of hip fractures among the elderly. Risk factors for fracture type. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1995; 311:129-35.
4. Antapur P, Mahomed N, Gandhi R. Fractures in the elderly: when is hip replacement a necessity? *Clin Interv Aging* 2011; 6:1-7.
5. Handoll HH, Parker MJ. Conservative versus operative treatment for hip fractures in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD000337.
6. Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996;18 Suppl1:57-63.
7. Karacić TP, Kopjar B. Učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj Lijec Vjesn 2009;131:9-13.
8. McColl A, Roderick P, Cooper C. Hip fracture incidence and mortality in an English Region: a study using routine National Health Service. *J Pub Health Med* 1998;20:196–205.
9. Jequier V, Burnand B, Vader JP, Paccaud F. Hip fracture incidence in the canton of Vaud, Switzerland, 1986–1991. *Osteoporosis Int* 1995;5:191–5.
10. Reginster JY, Gillet P, Gosset C. Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy. *Bull World Health Organ* 2001;79:942-6.
11. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.

12. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M i sur. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 2005; 20:898-905.
13. Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991-2000): reversal of a secular trend. *Bone* 2007; 40:1284-9.
14. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *CMAJ* 1997; 157:1357-63.
15. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:3-8.
16. Liu C, Walter TS, Huang P i sur. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling. *J Immunol* 2010; 184:6910-9.
17. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B i sur Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-20.
18. Ohlsson C1, Mellström D, Carlzon D i sur Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: the MrOS Sweden study. *J Bone Miner Res* 2011;26:865-72.
19. Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 2002;18:141-58.
20. Bawab W, Saad M, Hajjar N i sur. Evaluation of hip fracture risk factors in older adults in the lebanese population. *J Res Health Sci* 2014;14:193-7.
21. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85.
22. Medscape.com. Hip fracture in emergency medicine. Ažurirano 15.10.2014. Citirano 8.1.2015. Dostupno na <http://bit.ly/1D8zBEb>.
23. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS i sur. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.

24. Thiébaud D, Burckhardt P, Costanza i sur. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7: 457-62.
25. De Laet C, Kanis JA, Odén A i sur. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330-8
26. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA i sur. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:494-500.
27. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM i sur. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study *BMC Musculoskelet Disord* 2011 20;12:105.
28. Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD. Hip fractures in the elderly: predictors of one year mortality. *J Orthop Trauma* 1997;11:162-5.
29. Pećina M, Smoljanović T, Cievvara Pećina T, Tomek Roksandić S Prijelomi kostiju u ljudi odmakle dobi sa osteoporozom. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007; 58:41-47.
30. Karagiannis A, Papakitsou E, Dretakis K i sur. Mortality rates of patients with a hip fracture in a southwestern district of Greece: ten-year follow-up with reference to the type of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;78:72-7.
31. Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med* 1996;334:1519-25.
32. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury* 2012;43:676-85.
33. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010;152:380–390.
34. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999;10:73–78.
35. Pande I, Scott DL, O'Neill TW, Pritchard C, Woolf AD, Davis MJ. Quality of life, morbidity, and mortality after low trauma hip fracture in men. *Ann Rheum Dis* 2006;65:87–92.
36. Kang HY, Yang KH, Kim YN i sur. Incidence and mortality of hip fracture among the elderly population in South Korea: a populationbased study using the national health insurance claims data. *BMC Public Health* 2010; 4;10:230.

37. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedication, comorbidity and survival. *Age Ageing* 2010; 39:203-9.
38. Piirtola M, Vahlberg T, Löppönen M, Rähä I, Isoaho R, Kivelä SL. Fractures as predictors of excess mortality in the aged-a population-based study with a 12-year follow-up. *Eur J Epidemiol* 2008;23:747-55.
39. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Avilés FF i sur. Relationship between mortality and BMI after fracture: a population-based study of men and women aged ≥ 40 years. *J Bone Miner Res* 2014;29:1737-44.
40. O'Daly BJ, Walsh JC, Quinlan JF i sur. Serum albumin and total lymphocyte count as predictors of outcome in hip fractures. *Clin Nutr* 2010;29:89-93.
41. Jitapunkul S, Yuktananandana P, Parkpian V. Risk factors of hip fracture among Thai female patients *J Med Assoc Thai* 2001;84:1576-81.
42. Li SG, Sun TS, Liu Z, Ren JX, Liu B, Gao Y. Factors influencing postoperative mortality one year after surgery for hip fracture in Chinese elderly population. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126:2715-9.
43. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Klocke NF, Callaghan JJ, Marsh JL. A risk calculator for short-term morbidity and mortality after hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* 2014; 28:63-9.
44. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Pedersen JI. Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2000;11:228-32.
45. Marottoli RA, Berkman LF, Leo-Summers L, Cooney LM Jr. Predictors of mortality and institutionalization after hip fracture: the New Haven EPESE cohort. *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. Am J Public Health.* 1994; 84:1807-12.
46. Söderqvist A, Miedel R, Ponzer S, Tidermark J The influence of cognitive function on outcome after a hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:2115-23
47. Hasegawa Y, Suzuki S, Wingstrand H. Risk of mortality following hip fracture in Japan. *J Orthop Sci* 2007;12:113-7.

- 48 . Diamantopoulos AP, Hoff M, Hochberg M, Haugeberg G Predictors of short- and long-term mortality in males and females with hip fracture - a prospective observational cohort study. *PLoS One* 2013:e78169.
49. Fox KM, Magaziner J, Hebel JR, Kenzora JE, Kashner TM. Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:635-40.
50. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993; 307:1248-50.
51. Neuman MD, Rosenbaum PR, Ludwig JM, Zubizarreta JR, Silber JH. Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery. *JAMA* 2014;311:2508-17.
52. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA i sur. The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000; 92:947-57.
53. Neuman MD, Silber JH, Elkassabany NM, Ludwig JM, Fleisher LA Comparative effectiveness of regional versus general anesthesia for hip fracture surgery in adults. *Anesthesiology* 2012;117:72-92.
54. Radcliff TA, Henderson WG, Stoner TJ, Khuri SF, Dohm M, Hutt E. Patient risk factors, operative care, and outcomes among older community-dwelling male veterans with hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:34-42.
55. Karaca S, Ayhan E, Kesmezacar H, Uysal O. Hip fracture mortality: is it affected by anesthesia techniques? *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:708754.
56. Dugaard CL, Jørgensen HL, Riis T i sur. Is mortality after hip fracture associated with surgical delay or admission during weekends and public holidays? A retrospective study of 38,020 patients . *Acta Orthopaedica* 2012;83:609-13.
57. Leung F, Lau TW, Kwan K, Chow SP, Kung AW. Does timing of surgery matter in fragility hip fractures? *Osteoporos Int* 2010; 529-34.
58. Libroero J, Peiró S, Leutscher E i sur. Timing of surgery for hip fracture and in-hospital mortality: a retrospective population-based cohort study in the Spanish National Health System. *BMC Health Serv Res* 2012;18:12-15.

- 59 . Majumdar SR, Beaupre LA, Johnston DW, Dick DA, Cinats JG, Jiang HX. Lack of association between mortality and timing of surgical fixation in elderly patients with hip fracture: results of a retrospective population-based cohort study. *Med Care* 2006; 44:552-9.
60. Qu X, Huang X, Jin F i sur. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013;166:385-93.
61. C. Johansson, D. Black, O. Johnell, A. Ode'n, D. Mellstrom. Bone Mineral Density Is a Predictor of Survival. *Calcif Tissue int* 1988;63:190-196.
62. Nurmi-Lüthje I, Lüthje P, Kaukonen JP i sur. Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis. *Drugs Aging* 2009;26:409-21.
63. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS i sur. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007 1;357:1799-809.
64. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.
65. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34:2-11.
66. Bado A, Levasseur S, Attoub S i sur. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790-3.
67. Señarís R, Garcia-Caballero T, Casabiell X i sur. Synthesis of leptin in human placenta.. *Endocrinology* 1997;138:4501-4.
68. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
69. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML i sur. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97:1344-7.
70. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML i sur. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.

71. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I i sur. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3243-6.
72. Lin KC. Increase of leptin levels following exogenous administration of estrogen in women with normal menstruation. *Kaohsiung J Med Sci* 2000;16:13-9.
73. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y i sur. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J endocrinol* 1997;154 :285-92.
74. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997;46:342-7.
75. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:597-607.
76. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010;31:377-93.
77. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *Clin Invest* 2003;111:1409-21.
78. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, . Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Flier JS Nature* 1996; 382:250-2.
79. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997;100:1107-13.
80. Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, Flier JS. Activation of beta(3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996; 45:909-14.
81. Fernández-Riejós P, Najib S, Santos-Alvarez J i sur. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm* 2010;2010:568343.

82. Yoshida T, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Regulation of expression of leptin mRNA and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:822-6.
83. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64:13-23.
84. Duan J, Choi YH, Hartzell D, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. Effects of subcutaneous leptin injections on hypothalamic gene profiles in lean and ob/ob mice. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2624-33.
85. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008 ;18:158-68.
86. Chan JL, Roth JD, Weyer C. J. It takes two to tango: combined amylin/leptin agonism as a potential approach to obesity drug development. *J Investig Med* 2009;57:777-83.
87. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152:93-100.
88. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA i sur. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:670-6.
89. Harlan SM, Rahmouni K. Neuroanatomical determinants of the sympathetic nerve responses evoked by leptin. *Clin Auton Res* 2013;23:1-7.
90. Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav i sur. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol* 2008;183:1235-42.
91. Park S, Ahn IS, Kim da S. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci* 2010;86:854-62.
92. Denroche HC, Huynh FK, Kieffer TJ. The role of leptin in glucose homeostasis.. *J Diabetes Investig* 2012;3:115-29.
93. Marroquí L, Vieira E, Gonzalez A, Nadal A, Quesada I. Leptin downregulates expression of the gene encoding glucagon in alphaTC1-9 cells and mouse islets *Diabetologia* 2011;54:843-51.

94. Wang JL, Chinookoswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo. *Endocrinology* 1999;140:2117-24.
95. Ceddia RB, William WN Jr, Lima FB, Curi R. Leptin inhibits insulin-stimulated incorporation of glucose into lipids and stimulates glucose decarboxylation in isolated rat adipocytes. *J Endocrinol* 1998;158:7-9.
96. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997;46:1235-8.
97. Pralong FP, Roduit R, Waeber G i sur. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998;139:4264-8.
98. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes* 2003;52:252-9.
99. Yu X, Park BH, Wang MY, Wang ZV, Unger RH. Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:14070-5.
100. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S i sur. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-47.
101. Paz-Filho GJ, Delibasi T, Erol HK, Wong ML, Licinio J. Cellular immunity before and after leptin replacement therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:1069-74.
102. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrão AB, Gold P, Chrousos GP. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:280-3.
103. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ i sur. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001 104:3052-6.
104. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201-10.

105. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8.
106. Yadav VK, Oury F, Suda N i sur. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure *Cell* 2009;138:976-89.
107. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825-36.
108. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ i sur. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-9.
109. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2005;20:994-1001.
110. Roemmich JN, Clark PA, Mantzoros CS, Gurgol CM, Weltman A, Rogol AD. Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:599-604.
111. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008;26:618-23.
112. Biver E, Salliot C, Combescure C i sur. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2703-13.
113. Vasilkova O, Mokhort T, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2011;48:291-5.
114. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, i sur.; Health ABC Study. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012;23:1699-710.

115. Sherk VD, Malone SP, Bembien MG, Knehans AW, Palmer IJ, Bembien DA. . Leptin, fat mass, and bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women *J Clin Densitom* 2011;14:321-5.
116. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T i sur. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:341-7.
117. Schett G, Kiechl S, Bonora E i sur. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med* 2004;117:952-6.
118. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau i sur. Adipokines and the risk of fracture in older adults *J Bone Miner Res* 2011;26:1568-76.
119. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K i sur. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282:1568-75.
120. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4003-9.
121. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013; 419:87-94.
122. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup i sur. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191:418-26.
123. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189:47-60.
124. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:302-7.
125. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F i sur. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007;100:234-9.
126. Singh P, Peterson TE, Barber KR i sur. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 29;392:47-52.

127. Bełtowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006;24:789-801.
128. Allison MA, Ix JH, Morgan C i sur. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Hum Hypertens* 2013;27:617-22.
129. Asferg C, Mogelvang R, Flyvbjerg A et al. Leptin, Not Adiponectin, Predicts Hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *American journal of hypertension* 2009;23:327–333.
130. Barba G, Russo O, Siani A et al. Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern. *Obesity research* 2003;11:160–6.
131. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *American journal of hypertension* 1997;10:1171–4.
132. Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, Zalba G, Díez J, Frühbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2007;148:324-31.
133. Momin AU, Melikian N, Shah AM i sur. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: Evidence for tissue specificity of leptinresistance. *Eur Heart J* 2006;27:2294-9.
134. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31:409-14.
135. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G i sur. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes* 1999;48:1787-93.
136. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:639-51.
137. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension* 2000;36:501-5.
138. Khafaji HA, Bener AB, Rizk NM, Al Suwaidi J. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings *BMC Res Notes* 2012;5:262.

139. Schulze PC, Biolo A, Gopal D i sur. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. *J Card Fail* 2011;17:1004-11.
140. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
141. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2002;277:34601-9.
142. Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998;83:1059-66.
143. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C i sur. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683-6.
144. Artwohl M, Roden M, Hölzenbein T, Freudenthaler A, Waldhäusl W, Baumgartner-Parzer SM. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:577-80.
145. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47:141-50.
146. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001;121:79-90.
147. Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin. *Int J Oncol* 2001;19:1009-14.
148. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293:622-8.
149. Laud K, Gourdou I, Pessemesse L, Peyrat JP, Djiane J. Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:219-26.

150. Romero-Figueroa Mdel S, Garduño-García Jde J, Duarte-Mote J, Matute-González G, Gómez-Villanueva A, De la Cruz-Vargas J. Insulin and leptin levels in obese patients with and without breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013;13:482-5.
151. Song CH, Liao J, Deng ZH i sur. Is leptin a predictive factor in patients with lung cancer? *Clin Biochem* 2014;47:230-2.
152. Esheba NE, Shahba A, El Shora O. Assessment of leptin and resistin levels in non-obese multiple myeloma patients and their relation with Ig level and disease stage. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014;26:61-6.
153. Luhn P, Dallal CM, Weiss JM i sur. Circulating adipokine levels and endometrial cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancerscreening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1304-12.
154. Uddin S, Bu R, Ahmed M i sur. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer. *Mol Cancer* 2009;8:74.
155. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4325-31.
156. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS .Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2838-43.
157. Calvani M, Scarfone A, i sur. Restoration of adiponectin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. *G. Diabetes* 2004; 53:939-47
- 158.Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ, Weigle DS. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:347-53.
159. Ryan AS, Berman DM, Nicklas BJ i sur. Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity.*Diabetes Care* 2003; 26:2383-8.
160. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR.A diponectin: more than just another fat cell hormone?*Diabetes Care* 2003; 26:2442-50.

161. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K i sur. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51:2734-41.
162. Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol* 2012; 165:313-27.
163. Waki H, Yamauchi T, Kamon J i sur. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology* 2005; 146:790-6.
164. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011;15:221.
165. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014 30;10:54-9.
166. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y i sur. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
167. Takeuchi T1, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease *Med Mol Morphol* 2007; 40:115-20.
168. Joshi MB, Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, Erne P, Resink TJ. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis. *FASEB J* 2005;19:1737-9.
169. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10308-13.
170. Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsóhazy R, i sur. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345:1414-24.
171. Blümer RM, van Roomen CP, Meijer AJ, Houben-Weerts JH, Sauerwein HP, Dubbelhuis PF. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism* 2008;57:1655-62.

172. Pereira RI, Draznin B. Inhibition of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway leads to decreased insulin-stimulated adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes. *Metabolism* 2005;54:1636-43.
- 173 . Brame LA, Considine RV, Yamauchi M, Baron AD, Mather KJ. Insulin and endothelin in the acute regulation of adiponectin in vivo in humans. *Obes Res* 2005;13:582-8.
174. Möhlig M, Wegewitz U, Osterhoff M i sur. Insulin decreases human adiponectin plasma levels. *Horm Metab Res* 2002;34:655-8.
175. Hotta K, Funahashi T, Arita Y i sur. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
176. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T i sur. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ;25:1665-6.
177. He W, Barak Y, Hevener A i sur. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:15712-7.
178. Qiang L, Wang H, Farmer SR. Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha. *Mol Cell Biol* 2007;27:4698-707.
179. Liu M, Zhou L, Xu A, i sur. A disulfide-bond oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:18302-7.
180. Xu A, Chan KW, Hoo RL i sur.. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:18073-80.
181. Jang C, Inder WJ, Obeyesekere VR, Alford FP. Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. 2008;69:745-50.
182. Rieth N, Jollin L, Le Panse B, i sur.. Effects of short-term corticoid ingestion on food intake and adipokines in healthy recreationally trained men. *Eur J Appl Physiol* 2009;105:309-13
183. Kreiner F, Galbo H Insulin sensitivity and related cytokines, chemokines, and adipokines in polymyalgia rheumatica.. *Scand J Rheumatol* 2010;39:402-8.

184. Fallo F, Scarda A, Sonino N i sur. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:339-44.
185. Krsek M, Silha JV, Jezková J i sur. Adipokine levels in Cushing's syndrome; elevated resistin levels in female patients with Cushing's syndrome. *J. Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:350-7.
186. Lewandowski KC, Szosland K, Lewinski A. Short-term dexamethasone administration does not alter serum adiponectin or resistin concentrations in overweight and obese subjects despite an increase in insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:551-2.
187. Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, Grino M, Alessi MC, Dutour A. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:995-1002.
188. Hermann TS, Li W, Dominguez H i sur. Quinapril treatment increases insulin-stimulated endothelial function and adiponectin gene expression in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1001-8.
189. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A i sur. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46:137-43.
190. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002; 367:677-85.
191. Lee NK, Sowa H, Hinoi E i sur.. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
192. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M i sur.. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331:1120-6.
193. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K i sur. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003;52:942-7
194. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD i sur. RS Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745-51.

195. Hajri T, Tao H, Wattacheril J, Marks-Shulman P, Abumrad NN. Regulation of adiponectin production by insulin: interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:350-60.
196. Barth N, Langmann T, Schölmerich J, Schmitz G, Schäffler A. Identification of regulatory elements in the human adipose most abundant gene transcript-1 (apM-1) promoter: role of SP1/SP3 and TNF- α as regulatory pathways. *Diabetologia* 2002;45:1425-33.
197. Zappalà G, Rechler MM. IGFBP-3, hypoxia and TNF- α inhibit adiponectin transcription. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382:785-9.
198. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 2012;11:8-20.
199. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y i sur. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
200. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
201. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
202. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
203. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
204. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
205. Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.

206. Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Sekiguchi N, Nawata H. Adiponectin inhibits the binding of low-density lipoprotein to biglycan, a vascular proteoglycan. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;335:66-70.
207. Pang TT, Narendran P. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1150:143-5.
208. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
209. Kumada M, Kihara S, Ouchi N i sur. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004 109:2046-9.
210. Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y i sur. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett* 2005;579:6821-6.
211. Magalang UJ, Rajappan R, Hunter MG i sur. Adiponectin inhibits superoxide generation by human neutrophils. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:2179-86.
212. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002;277:29359-62.
213. Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K. Induction of gene expression in response to globular adiponectin in vascular endothelial cells. *Life Sci* 2009;85:457-61.
214. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM . Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol* 2007;179:5483-92.
215. Wanninger J, Neumeier M, Weigert J i sur..Adiponectin-stimulated CXCL8 release in primary human hepatocytes is regulated by ERK1/ERK2, p38 MAPK, NF-kappaB, and STAT3 signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:611-8.
216. Kim KY, Kim JK, Han SH i sur..Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006;176:5958-64.

217. Wang Y, Wang X, Lau WB i sur. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res* 2014;114:792-805.
218. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A i sur. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004;35:842-9
219. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ i sur. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res* 2005;309:99-109.
220. Lee HW, Kim SY, Kim AY, Lee EJ, Choi JY, Kim JB. Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells* 2009; 27:2254-62.
221. Tu Q, Zhang J, Dong LQ, i sur. Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt *J Biol Chem* 2011; 286:12542-53.
222. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, i sur. Adiponectin inhibits osteoclast formation stimulated by lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;49:28-34.
223. Luo XH, Guo LJ, Xie H, i sur. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1648-56.
224. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, i sur. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:520-6.
225. Mitsui Y, Gotoh M, Fukushima N, i sur. Hyperadiponectinemia enhances bone formation in mice. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;17:12:18.
226. Ealey KN, Kaludjerovic J, Archer MC, Ward WE Adiponectin is a negative regulator of bone mineral and bone strength in growing mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:1546-53.
227. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N i sur. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99:196-208.
228. Kajimura D, Lee HW, Riley KJ i sur.. Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. *Cell Metab* 2013;17:901-15.

229. Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta* 2008; 387:31-5.
230. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;160:265-73.
231. Araneta MR, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2009;24:2016-22.
232. Samelson EJ, Broe KE, Demissie S, et al. Increased plasma osteoprotegerin concentrations are associated with indices of bone strength of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1789-95.
233. Mazzali G, Di Francesco V, Zoico E, et al. Interrelations between fat distribution, muscle lipid content, adipocytokines, and insulin resistance: effect of moderate weight loss in older women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1193-9.
234. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285:527-33.
235. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29:2959-71.
236. Cohen SS, Gammon MD, North K et al. ADIPOQ, ADIPOR1, and ADIPOR2 polymorphisms in relation to serum adiponectin levels and BMI in black and white women. *Obesity (Silver Spring)* 2011:2053-62.
237. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-88.
238. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-42.

239. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP i sur. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:12152-62.
240. Salani B, Briatore L, Andraghetti G, Adami GF, Maggi D, Cordera R High-molecular weight adiponectin isoforms increase after biliopancreatic diversion in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1511-4.
241. Trevaskis JL, Gawronska-Kozak B, Sutton GM i sur. Role of adiponectin and inflammation in insulin resistance of Mc3r and Mc4r knockout mice *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:2664-72.
242. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, i sur. Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
243. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S i sur.. *J Am Coll Cardiol*. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease 2006;48:1155-62.
244. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D i sur. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90:528-33.
245. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-7.
246. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, i sur. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096-103.
247. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2013;62:27-32.
248. Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells *Diabetologia* 2003;46:1543-9.
249. Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. Chen H., *J Biol Chem* 2003; 278:45021-6.

250. Tanida M, Shen J, Horii Y i sur. *Exp Biol Med* (Maywood). Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232:390-7.
251. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008;51:8-14.
252. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91:258S-261.
253. Fenton JJ, Birmingham JM, Hursting SD, Hord NG. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in *Apc Min/+* colon epithelial cells. *Int J Cancer* 2008;122:2437-45.
254. Bombaci H, Erdoğan Ö, Çetinkaya F, Kuyumcu M, Kaya E, Bombaci E. Preoperative indicators affecting postoperative mortality in elderly patients with hip fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2012;46:425-9.
255. Oztürk A, Ozkan Y, Akgöz S, Yalçın N, Ozdemir RM, Aykut S. The risk factors for mortality in elderly patients with hip fractures: postoperative one-year results. *Singapore Med J* 2010;51:137-43.
256. Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 1999;13:164-9.
257. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002;16:39-44.
258. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K i sur. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma* 2004;18:369-74.
259. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S i sur. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2010;182:1609-16
260. Pimlott BJ, Jones CA, Beaupre LA, Johnston DW, Majumdar SR. Prognostic impact of pre-operative albumin on short-term mortality and complications in patients with hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 53:90-4.

261. Burness R, Horne G, Purdie G. Albumin levels and mortality in patients with hip fractures. *N Z Med J* 1996;109:56-7.
262. Kieffer WK, Rennie CS, Gandhe AJ. Preoperative albumin as a predictor of one-year mortality in patients with fractured neck of femur. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:26-8.
263. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Blumstein T, Adunsky A. Admission albumin levels and functional outcome of elderly hip fracture patients: is it that important? *Aging Clin Exp Res* 2007;19:284-9.
264. Chakraborty B, Vishnoi G, Goswami B, Gowda SH, Chowdhury D, Agarwal Lipoprotein(a), ferritin, and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in North Indian Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22:159-67.
265. Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:631-7.
266. Aguayo-Becerra OA, Torres-Garibay C, Macías-Amezcu MD i sur. Serum albumin level as a risk factor for mortality in burn patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68:940-5.
267. Pan SW, Kao HK, Yu WK i sur. Synergistic impact of low serum albumin on intensive care unit admission and high blood urea nitrogen during intensive care unit stay on post-intensive care unit mortality in critically ill elderly patients requiring mechanical ventilation. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:107-15.
268. Bistran BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 1974; 230:858-60.
269. Patterson BM, Cornell CN, Carbone B, Levine B, Chapman D. Protein depletion and metabolic stress in elderly patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:251-60.
270. Dickhaut SC, DeLee JC, Page CP. Nutritional status: importance in predicting wound-healing after amputation. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66:71-5.
271. Miyanishi K, Jingushi S, Torisu T Mortality after hip fracture in Japan: the role of nutritional status. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010;18:265-70.

272. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. i sur. Body height, body mass index, and fatal hip fractures: 16 years' follow-up of 674,000 Norwegian women and men. *Epidemiology* 1995; 6:299-305.
273. Wyers CE, Reijven PL, Evers SM i sur. Cost-effectiveness of nutritional intervention in elderly subjects after hip fracture. A randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 151-62.
274. Zhao J, Xia W, Nie M i sur. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture study. *Menopause* 2011;18:1237-43.
275. Lou H, Peng C, Chen Q. [Clinical value of P1NP, β -CTX and 25(OH)D3 detection in evaluating risks of fragile hip fracture in elderly patients with osteoporosis]. [Članak na kineskom] *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2012;32:1346-9.
276. Szulc P, Maurice C, Marchand F, Delmas PD. Increased bone resorption is associated with higher mortality in community-dwelling men \geq 50 years of age: the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1116-24.
277. Sambrook PN, Chen CJ, March L i sur. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res* 2006 21:549-55.
278. Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, i sur *Osteoporos Int* 2013; 24:1321-32.
279. Khan MA, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop* 2013;37:2119-24.
280. Cameron ID, Chen JS, March LM i sur. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:866-72.
281. Wu C, Kato TS, Pronschinske K i sur. Dynamics of bone turnover markers in patients with heart failure and following haemodynamic improvement through ventricular assist device implantation. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1356-65.
282. Bondo L, Eiken P, Abrahamsen B. Analysis of the association between bisphosphonate treatment survival in Danish hip fracture patients-a nationwide register-based open cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:245-52.

283. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA i sur. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011;22:983-91.
284. Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW i sur. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture *Magaziner J. J Bone Miner Res* 2010;25:91-7.
285. Boyle WJ , Simonet WS, Lacey DL.Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
286. Bruunsgaard H.Dan Med Bull The clinical impact of systemic low-level inflammation in elderly populations. With special reference to cardiovascular disease, dementia and mortality. *Dan Med Bull* 2006; 53:285-309.
287. Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jørgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol* 2003; 132:24-31.
288. Roubenoff R, Parise H, Payette HA i sur Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-35.
289. Yeap BB, Chubb SA, Flicker L i sur. Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. *The Health In Men Study . Osteoporos Int* 2012; 23:599-606.
290. Confavreux CB, Szulc P, Casey R, i sur. Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-years survival in elderly men of the MINOS cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1084-92
291. Bodary PF, Gu S, Shen Y, Hasty AH, Buckler JM, Eitzman DT. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:119-22.
292. Söderberg S, Colquhoun D, Keech A, i sur. LIPID Study Investigators. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study.*Int J Obes (Lond)* 2009;33:123-30.

293. Fisher AA, Srikusalanukul W, Davis MW, Smith PN. Clinical profiles and risk factors for outcomes in older patients with cervical and trochanteric hip fracture: similarities and differences. *J Trauma Manag Outcomes* 2012;15;6:2.
294. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1819–24.
295. Amrock SM, Weitzman M. Effect of increased leptin and C-reactive protein levels on mortality: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2014;236:1-6.
296. Koch A, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Sanson E, Trautwein C, Tacke F. Relevance of serum leptin and leptin-receptor concentrations in critically ill patients. *Mediators Inflamm* 2010;2010:473540.
297. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Sattar N. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: the role of muscle mass and leptin. *Int J Cardiol* 2014;171:49-55.
298. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-47.
299. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R i sur. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:280-3.
300. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jim nez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999 180: 908-11.
301. Bracho-Riquelme RL, Reyes-Romero MA, Pescador N, Flores-García AI. A leptin serum concentration less than 10 ng/ml is a predictive marker of outcome in patients with moderate to severe secondary peritonitis. *Eur Surg Res* 2008;41:238-44.
302. Bian X, Liu N, Bai Y i sur Association of leptin with mortality in patients on maintenance hemodialysis: a prospective study. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:314-20.

303. Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1617-22.
304. Tonelli AR, Aytekin M, Feldstein AE, Dweik. Leptin levels predict survival in pulmonary arterial hypertension. *RA Pulm Circ* 2012;2:214-9.
305. Piemonti L, Calori G, Mercalli A i sur. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor-alpha receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 2003; 26:2883-9.
306. Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2011;217:503-8.
307. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for "reverse epidemiology". *Horm Metab Res* 2007;39:1-2.
308. McGaffin KR, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 2009;83:313-24.
309. Lehtonen A, Huupponen R, Tuomilehto J, Lavonius S, Arve S, Isoaho H, Huhtaniemi I, Tilvis R. Serum testosterone but not leptin predicts mortality in elderly men. *Age Ageing* 2008; 37: 461-48.
310. Brennan AM, Li TY, Kelesidis I, Gavrilu A, Hu FB, Mantzoros CS. Circulating leptin levels are not associated with cardiovascular morbidity and mortality in women with diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2007;50:1178-85.
- 311 Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, i sur Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-6.
312. Díez JJ Bossola M, Fernández-Reyes MJ i sur Relationship between leptin and all-cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Nefrologia* 2011;31:206-12.
313. Hascoet S, Elbaz M, Bongard V i sur Adiponectin and long-term mortality in coronary artery disease participants and controls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:19-29.

314. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2012; 220:587-92
315. Kistorp C, Faber J, Galatius S i sur. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112:1756-62.
316. George J, Patal S, Wexler D i sur Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92:1420-4.
317. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels i sur Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1489-96.
318. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014; 63:1157-66.
319. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B i sur. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4277-86 .
- 320 Lindberg S, Mogelvang R, Pedersen SH i sur Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2013; 111:1139-45.
321. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:164-74.
322. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V i sur Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain *Eur Heart J* 2006; 27:2300-9.
323. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P i sur. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3:185-94.
324. Singer JR, Palmas W, Teresi J, Weinstock R, Shea S, Luchsinger JA. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1858-63.

325. Menzaghi C, Xu M, Salvemini L i sur. Circulating adiponectin and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: evidence of sexual dimorphism. *Cardiovasc Diabetol* 2014;10:13:130.
326. Forsblom C, Thomas MC, Moran J,i sur. FinnDiane Study Group. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2011;270:346-55.
327. Uetani E, Tabara Y, Kawamoto i sur. T genotype-dependent association of high-molecular weight adiponectin with all-cause mortality: the J-SHIPP study. *Diabetes Care* 2014;37: 396-401.
328. Poehls J, Wassel CL, Harris TB i sur Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetologia* 2009; 52:591-5.
329. Koch A, Sanson E, Voigt S, Helm A, Trautwein C, Tacke F Serum adiponectin upon admission to the intensive care unit may predict mortality in critically ill patients. *J Crit Care* 2011;26:166-74.
330. Walkey AJ, Rice TW, Konter J i sur. Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38:2329-34.
331. Walkey AJ, Demissie S, Shah D, Romero F, Puklin L, Summer RS Plasma Adiponectin, clinical factors, and patient outcomes during the acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 2014 :e108561.
332. Kaynar K, Kural BV, Ulusoy S i sur. Is there any interaction of resistin and adiponectin levels with protein-energy wasting among patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2014;18:153-62.
333. Stenvinkel P . Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *J Ren Nutr* 2011;21:82-6.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1981. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Nakon mature u zagrebačkoj VII. gimnaziji, 1999. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojem sam diplomirao 2005. godine. Paralelno sa školovanjem natjecateljski sam se bavio plivanjem u Plivačkom klubu „Medveščak“ Zagreb. Bio sam višestruki prvak Hrvatske i prvak Sveučilišta u Zagrebu, vrhunski sportaš Hrvatske III. kategorije te višegodišnji stipendist Hrvatskog olimpijskog odbora. Nakon studija i obaveznog jednogodišnjeg pripravničkog staža, položio sam državni ispit 2006. godine. Iste godine upisao sam znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2007. godine zaposlen sam u tadašnjoj Klinici za traumatologiju Zagreb, za koju i 2009. godine započinjem sa specijalizacijom iz interne medicine, čiji program obavljam u KBC „Sestre milosrdnice“. Specijalistički ispit položio sam 2013. godine, nakon čega sam radio kao internist u Klinici za traumatologiju KBC-a „Sestre milosrdnice“. Od 2014. godine zaposlen sam na Zavodu za nefrologiju i dijalizu na Klinici za unutarnje bolesti u KBC-u „Sestre milosrdnice“. gdje 2015. godine počinjem sa subspecijalizacijom iz nefrologije.