

© Кузник Б.И., 2017
УДК 616-092

Кузник Б.И.

GlycA — новый биомаркер воспалительных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, и предиктор смерти, независимо от причин, её вызывающих

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», 672090, г. Чита, Россия, ул. Горького, д. 39-а
Инновационная клиника «Академия здоровья», 672038, г. Чита, Россия, ул. Коханского, д. 13

В обзоре представлены данные о недавно (2015 г.) выявленном предикторе смерти, независимо от причин её вызывающих. На роль предиктора смерти претендует продукт ацетилирования гликопротеинов — GlycA (N-acetylglucosamine/galactosamine). Обсуждаются тонкие механизмы действия GlycA при воспалении, сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваниях и диабете 2-го типа. Выявлены тесные корреляционные связи между содержанием GlycA и резистентностью к инсулину. С возрастом и увеличением массы тела (ИМТ) содержание GlycA повышается. Высокие концентрации GlycA обратно пропорциональны объему памяти и скорости обработки информации.

Ключевые слова: GlycA, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, диабет 2 типа, предиктор смерти.

Для цитирования: Кузник Б.И., GlycA — новый биомаркер воспалительных, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, и предиктор смерти, независимо от причин, её вызывающих. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 136–141. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8533

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, засл. деятель науки РФ, доктор мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии ЧГМА, научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.02.2017

Kuznik B.I.

GlycA — a new biomarker of inflammation, cancer, cardiovascular disease and a predictor of death, regardless of its causes

Chita State Medical Academy, Gorkogo str. 39a, Chita, 672090, Russia
Innovative Clinic «Health Academy», Kokhanskogo str. 13, Chita, 672038, Russia

This review presents data on a recently discovered (2015) predictor for death regardless of its cause, a glycoprotein acetylation product, GlycA (biomarker of protein glycan N-acetyl groups). Subtle mechanisms of GlycA action in inflammation, cardiovascular diseases, cancer, and type 2 diabetes are discussed. A strong correlation of GlycA content with insulin resistance was found. The GlycA content increases with increasing age and body weight (BWI). High concentrations of GlycA are inversely proportional to global cognition, memory, and speed of information processing.

Keywords: GlycA, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, predictor of death.

For citation: Kuznik B.I. GlycA — a new biomarker of inflammation, cancer, cardiovascular disease and a predictor of death, regardless of its causes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2017; 61 (4): 136–141. (in Russ.) DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8533

For correspondence: Kuznik Boris Ilitch, MD, Professor, Department of Normal Physiology Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39a, Chita, 672090) and scientific advisor of innovative clinic «Health Academy» (Kokhanskogo str. 13, Chita, 672038), e-mail: bi_kuznik@mail.ru.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 07.02.2017

Список аббревиатур:

ICAM-1 — интерцеллюлярная адгезивная молекула 1

IL — интерлейкин

hsCRP — высокочувствительный с-реактивный белок

HR — коэффициент риска

БОВ — белки острой фазы воспаления

ЗСН — застойная сердечная недостаточность

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

МС — метаболический синдром

РА — ревматоидный артрит

СД — сахарный диабет

СКВ — системная красная волчанка

ЯМР — ядерный магнитный резонанс

В 2015 г. группа американских ученых, возглавляемая профессором Scott C. Ritchie, опубликовала в журнале Cell Systems сенсационные материалы об открытии нового предиктора смерти — промежуточного продукта ацетилирования гликопротеинов — GlycA (N-acetylglucosamine/galactosamine). Авторы установили, что при наличии хронических воспалительных заболеваний GlycA является пятилетним, для сердечнососудистой патологии — 14-летним, а для сахарного диабета 2-го типа — 17-летним предиктором смерти. Анализ данных по инфекционным заболеваниям, госпитализации и летальности, показал, что повышение концентрации GlycA увеличивало долгосрочный риск тяжелых нелокализованных и респираторных инфекций, особенно сепсиса и пневмонии. Авторами было изучено содержание GlycA более чем у 10 000 здоровых взрослых с целью определения биологических процессов, приводящих к высокому содержанию указанного метаболита. Полученные данные позволяли понять, почему у части людей существует высокий риск развития хронических заболеваний, таких, как сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет 2-го типа, а также преждевременной смерти [1].

Одной из задач исследования было выяснения вопроса, существует ли связь между уровнем GlycA и перенесенным воспалением у практически здоровых лиц. Оказалось, что высокая концентрация GlycA связана с умеренным повышением 29 цитокинов, непосредственно участвующих в воспалении и иммунном ответе. У взрослых высокий уровень GlycA может сохраняться до десяти лет, что, по всей видимости, отражает состояние «мягкотекущего» хронического воспаления, хотя эти люди считают себя практически здоровыми. Кроме того, было установлено, что высокое содержание GlycA связано с повышением

числа лейкоцитов и усилением активности нейтрофилов, что свидетельствует не только о наличии скрытого воспалительного процесса, но и существовании риска возникновения тяжелой инфекции в будущем [1].

Обобщив полученные сведения, авторы [1] предлагают схему, отражающую влияние GlycA на исходы хронических воспалительных и инфекционных процессов, а также их воздействие на иммунную систему и содержание цитокинов (рисунок).

Из представленного рисунка видно, что после перенесенных воспалительных заболеваний высокий уровень GlycA может сохраняться на протяжении



Возможные механизмы действия GlycA [1].

многих лет. При этом возрастает активность иммунной системы, увеличивается содержание провоспалительных цитокинов, возрастает число лейкоцитов, повышается активность нейтрофилов. Наличие хронического воспаления приводит к летальному исходу не позднее чем через 14 лет.

GlycA — обобщенный биомаркер, являющийся интегративным показателем уровня протеинов и гликозилирования важнейших белков острой фазы воспаления (БОВ) в циркуляции [2]. Определение GlycA осуществляется с помощью метода ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [3]. Сигнал ЯМР улавливается от N-ацетил метильных остатков групп N-ацетилглюкозамина, расположенных на конкретных гликан-ветвях циркулирующих белков плазмы, главным образом α 1-кислого гликопротеина (орозомукоид), гаптоглобина, α 1-антитрипсина, α 1-антихемотрипсина и трансферрина [2, 3].

В исследованиях, проведенных на 5537 больных атеросклерозом из разных этнических групп, установлено, что существуют тесные корреляционные связи между содержанием GlycA и общими маркерами воспаления, такими, как высокочувствительный C-реактивный белок (hsCRP), фибриноген, интерлейкин-6 (IL-6) и сывороточный амилоид A, а также с уровнем холестерина и триглицеридов [2]. Показано, что GlycA тесно связан с лептин/адипонектин соотношением. На основании полученных данных высказано предположение, что жировая ткань принимает непосредственное участие в регуляции уровня белков острой фазы [4, 5].

E.G. Gurep и соавт. [6] проследили за судьбой 4759 человек с отсутствием на старте сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний. В среднем срок наблюдения составил 8,5 лет. У 298 чел. в процессе обследования патология сердечно-сосудистой системы была обнаружена впервые. После учета клинической картины и липидного спектра было установлено, что риск возникновения сердечно-сосудистой патологии для высшей квартили GlycA был равен 1,58 (95% CI 1,05—2,37, $p = 0,004$). Эта ассоциация сохранялась после дальнейшей корректировки функции почек (скорости клубочковой фильтрации и экскреции альбумина с мочой). Аналогичные результаты были получены для hsCRP. Авторы отмечают, что коэффициент риска (HR) возникновения сердечно-сосудистых заболеваний был наиболее высоким при одновременном повышении концентрации GlycA и hsCRP (HR: 1,79 (95% CI 1,31—2,46, $p < 0,001$). Обнаружены обратно пропорциональные соотношения содержания GlycA и hsCRP с одной стороны и экскрецией Na^+ за 24 часа — с другой [7, 8].

Не менее интересные факты были обнаружены R.W. McGarrah и соавт. [15], определявшими концентрацию GlycA методом спектроскопии протонного ядерного магнитного резонанса у 7617 чел. с различными заболеваниями. Авторами показано, что GlycA был связан с летальным исходом, независимо от причин к нему приводящим, с отношением рисков (HR) — 1,34, $p < 0,0001$. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией HR соответствовал 1,37 $p < 0,0001$, а риск от других, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, заболеваний — 1,46, $p < 0,0001$. Выявлена тесная прямая связь между содержанием GlycA и концентрацией липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в том числе и их подклассами, а также сроками наступления летальных исходов. Одновременно обнаружена обратная корреляция между уровнями GlycA и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

P.R. Lawler и соавт. [10] обследовали 27 524 здоровых женщины с целью выявления в дальнейшем основных причин смерти. При изучении независимой когорты, состоящей из 12 527 женщин, предполагалось сделать заключение для обоснования использования статинов. В основной группе было изучено появление вторичных сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертность от онкологии. Средняя продолжительность наблюдений составила 20,5 года. За это время умерло 3523 женщины. Установлено, что при нарастании уровня GlycA, значительно увеличивался риск летального исхода независимо от причин к нему приводящим. В когорте ранее здоровых женщин риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и рака также возрастал. На основании полученных данных сделан вывод, что повышение на протяжении жизни уровня циркулирующего GlycA связано с возрастанием риска смерти от любых причин, в том числе сердечно-сосудистой и онкологической патологии.

A.O. Akinkuolie и соавт. [11] определяли GlycA у 12 527 мужчин и женщин с наличием воспалительных процессов, но без явных признаков патологии сердечно-сосудистой системы до рандомизации, а у 10 039 из них через 1 год после её проведения. При дальнейшем наблюдении в течение 5 лет заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены в 310 случаях (медиана 1,9). У больных содержание GlycA в крови минимально изменялось после 1 года лечения (снижение на 6,8% и 4,7% в группах принимавших розувастатин и плацебо соответственно). Установлено, что базовый уровень GlycA был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация GlycA во время терапии также зависела от наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что при системной красной волчанке (СКВ) в короткие сроки развиваются тяжелые атеросклеротические поражения сердечно-сосудистой системы. Исходя из этих данных, было проверено изменение липидного спектра и содержание GlucA у 52 больных СКВ, наблюдаемых на протяжении длительного периода [12]. Использование преднизолона у таких больных сопровождалось неблагоприятными сдвигами в липидном спектре: наблюдалось снижение уровня ЛПВП, увеличение ЛПНП и ЛПОНП, а также триглицеридов. В то же время использование препарата «Гидроксихлорохин» приводило к снижению концентрации ЛПНП и ЛПОНП. У больных СКВ обнаружено повышение уровня GlucA, что коррелировало с тяжестью патологического процесса и степенью развития атеросклеротических изменений. К сказанному следует добавить, что при СКВ выявляются довольно высокие прямые корреляционные отношения между уровнем GlucA с одной стороны и СОЭ, СРБ, Е-селектином, внутриклеточной адгезивной молекулой 1 (ICAM-1) и триглицеридами — с другой [13, 17].

Исследования, проведенные на юношах и девушках 6—8 классов, показали, что с возрастом содержание GlucA в общей когорте испытуемых незначительно снизилось. При этом выявлены гендерные различия: у девушек, учащихся 8 классов, по сравнению с теми, кто занимался в 6 классе, уровень GlucA повысился, тогда как у юношей — снизился. Среднее содержание GlucA было выше у девочек с повышенным ИМТ. Занятия по оздоровительной программе «фитнес» приводило к снижению концентрации GlucA. При увеличении индекса липопротеин-инсулиновой резистентности содержание GlucA возрастало [14]. Согласно данным М.А. Connolly и соавт. [15], содержание GlucA в значительной степени связано с развитием сахарного диабета 2-го типа, в то время как ассоциативные взаимосвязи для hsCRP при этом заболевании были незначительными. Увеличение уровня GlucA наблюдалось при метаболическом синдроме (МС), сопровождавшем и не сопровождавшем сахарный диабет. В то же время положительные корреляционные связи между уровнями GlucA и липопротеинсвязанной фосфолипидом А2 (Lp-ФЛА2) в значительной степени нивелировались при СД 2-го типа и МС [16].

D.A. Duprez и соавт. [17] исследовали содержание GlucA у 6523 мужчин и женщин, у которых отсутствовали выраженные признаки заболеваний сердечно-сосудистой системы, и которые в целом отличались относительно хорошим здоровьем. Наблюдение за ними продолжалось в среднем 12,1 года. Относительные показатели риска в зависимости от концентрации GlucA, IL-6 и D-димера для общей лета-

льности ($n = 915$), сердечно-сосудистых заболеваний ($n = 922$) и для воспалительных заболеваний ($n = 1324$), независимо от ковариат находились в пределах от 1,05 до 1,20. При этом, только GlucA был прогностическим фактором для всех случаев рака ($n = 663$). На основании приведенных данных, авторы приходят к выводу, что комбинированным биомаркером является только GlucA, ассоциируемый с риском для всех видов летальности (сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования и тяжелые воспалительные процессы, но лишь после регуляции показателей hsCRP, IL-6 и D-димера).

Целью наблюдений K. Dungan и соавт. [18] являлось изучение уровня GlucA у больных сахарным диабетом 2-го типа, находящихся в критическом состоянии. При этом были оценены традиционные и новые маркеры воспаления (GlucA) у 121 пациента, которым были поставлены диагнозы: застойная сердечная недостаточность (ЗСН), ЗСН с наличием инфекции (ИНФ) и другие. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был приблизительно одинаков во всех обследуемых группах (8,0—9,2%, $\rho = 0,2$). Маркеры воспаления оказались повышенными, но самые высокие значения IL-6, СРБ и GlucA отмечались в группе с наличием инфекционных заболеваний, а высокие концентрации TNF α и ICAM-1 — в группе с застойной сердечной недостаточностью. Обнаружена высокая прямая корреляционная связь между GlucA, IL-6 и СРБ, уменьшением содержания гемоглобина и низкой скоростью клубочковой фильтрации. Кроме того, GlucA и другие воспалительные маркеры не были существенно связаны с приемом глюкозы или уровнем HbA1c. Среди госпитализированных но не тяжелобольных пациентов с диабетом 2-го типа показатель GlucA оказался самым высоким в группе с инфекционной патологией и был корреляционно связан с IL-6 и СРБ.

Между тем, С. Logenzo и соавт. [19], используя метод линейной регрессии, показали, что даже после корректировки демографических сведений (курения, физическая активность, содержание глюкозы и ИМТ) выявляются прямые независимые корреляционные связи между содержанием GlucA и резистентностью к инсулину.

Проспективные наблюдения, проведенные на 26 508 практически здоровых женщинах за период в среднем равный 17,2 годам, позволили установить взаимосвязь между базовым уровнем GlucA и развитием в дальнейшем сахарного диабета 2-го типа. За время наблюдения диабет проявился у 2087 женщин. Установлено, что чем выше был уровень GlucA, тем чаще и быстрее возникал диабет. Взаимосвязь GlucA с диабетом 2-го типа отмечена даже среди женщин

с базовым содержанием $HbA_{1c} < 5\%$ (31 ммоль/моль). Кроме того, установлена тесная взаимосвязь между $GlucA$ и ИМТ: риск возникновения диабета был значительно выше у лиц с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, чем у женщин с повышенным ИМТ, соответствующим $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. Последний факт трудно объяснить, ибо известно, что повышенное содержание белков острой фазы, таких, как α_1 -кислый гликопротеин, α_1 -антитрипсин и трансферрин, имеющих отношение к определению концентрации $GlucA$, является факторами риска для возникновения сахарного диабета 2-го типа. Для объяснения полученных данных требуется проведение дальнейших исследований [20].

Установлено, что содержание $GlucA$, $hsCRP$ и $LCAT$ -активность были значительно повышены у больных с МС, тогда как уровень билирубина оставался на сравнительно низких цифрах. Отмечены прямые сильные корреляционные связи между уровнем $GlucA$ и $hsCRP$, сывороточным амилоидом и $LCAT$ -активностью. Вместе с тем, и $GlucA$, и $hsCRP$ отрицательно коррелировали с уровнем билирубина независимо от наличия или отсутствия МС. По мнению исследователей, $GlucA$ является показателем тяжести воспалительного процесса, а повышение его концентрации сопровождается снижением уровня билирубина [4, 7].

Наблюдения, осуществленные на 50 людях с лёгкой и умеренной активностью ревматоидного артрита (РА), показали, что при этом заболевании, по сравнению с практически здоровыми лицами (39 чел., сопоставимых по возрасту, полу и массе тела), значительно повышен уровень традиционных маркеров воспаления — $COЭ$, $hsCRP$, $IL\ 1\beta$, $IL-6$, $IL-18$ и $TNF\alpha$. Особенно сильные взаимосвязи существуют между концентрацией $GlucA$, активностью патологического процесса и интенсивностью воспаления. Более того, оказалось, что уровень $GlucA$ при РА в значительной степени зависит от ИМТ, особенно при висцеральном ожирении и, в меньшей степени — от плотности мышц. У относительно здоровых людей $GlucA$ в большей мере был связан с кардиометаболическими маркерами: ИМТ, окружностью талии, ожирением и возможностью развития резистентности к инсулину. Необходимо указать, что в контрольной группе выявлялась довольно тесная связь между содержанием $GlucA$ и концентрацией $IL-18$, тогда как при РА такой взаимосвязи не обнаружено [21]. К сказанному следует добавить, что $GlucA$ при РА характеризует не только тяжесть заболевания, но и степень развития атеросклероза, в том числе кальциноза коронарных артерий [5].

При исследовании, проводимом на протяжении 19 лет в двух независимых когортах, включающих 27 495 чел., выявлено 337 случаев заболевания раком прямой кишки (из них 103 случая со смертельным исходом). Оказалось, что при раке значительно возрастает концентрация $GlucA$. Чем тяжелее протекает заболевание, тем значительно изменяется содержание $GlucA$. Обнаружена тесная связь между уровнем $GlucA$ и летальным исходом. Следует отметить, что при этом не выявлено такой тесной связи между смертностью и концентрацией $hsCRP$ [22].

Содержание $GlucA$ значительно возрастало у детей в острой стадии болезни Кавасаки (БК) не только по сравнению со здоровыми детьми, или выздоравливающими пациентами, но и лихорадящими больными, поражёнными бактериальными или вирусными инфекциями. У больных БК в острой стадии наблюдалось увеличение количества лимфоцитов, ЛПНП, уменьшение общей концентрации ЛПВП по сравнению со здоровыми детьми и пациентами с другими заболеваниями, сопровождавшимися лихорадкой. В то же время отношение ЛПНП к ЛПВП было выше в острой фазе у больных БК, чем во всех других исследуемых группах ($p < 0,0001$). По содержанию $GlucA$, CRP , скорости седиментации эритроцитов, отношению ЛПНП/ЛПВП можно было отличить пациентов с БК от остальных больных. Эти различия особенно резко проявлялись через 6—10 дней после начала болезни [23, 24].

У больных псориазом с незначительными отклонениями в деятельности сердечно-сосудистой системы и умеренными кожными высыпаниями содержание $GlucA$ в крови оказалось повышенным. Чем тяжелее протекало заболевание, тем значительно возрастала концентрация $GlucA$. При комбинации псориаза и ишемической болезни сердца, а также при присоединении онкологии повышение содержания $GlucA$ было более существенным [25].

Оригинальные исследования были проведены I. Cohen-Manheimetal и соавт. [26], изучавшими содержание лейкоцитов, уровень $GlucA$, CRP , и фибриногена у людей в возрасте 18—22, 28—32, 41—46 и 48—52 лет. Полученные данные были сопоставлены с основными показателями когнитивных функций. Модели множественной регрессии были скорректированы для возраста, пола, социально-демографических характеристик, курения, ИМТ и свободного времени активной деятельности. Оказалось, что высокие показатели концентрации $GlucA$ были обратно пропорциональны объёму знаний, памяти и скорости обработки информации.

Все представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что $GlucA$ является новым наиболее надёжным маркером, характеризующим интенсивность

воспалительных процессов. Безусловно, следует согласиться с мнением J.D. Otvos и соавт. [2], утверждающих, что GlycA это уникальный биомаркер воспалительных процессов, независимо от их природы, который не только дополняет, но и предоставляет значительные преимущества перед существующими клиническими маркерами системного воспаления.

References

- Ritchie S.C., Wurtz P., Nath AP. et al. The biomarker GlycA is associated with chronic inflammation and predicts long-term risk of severe infection. *Cell Systems*. 2015. 1:1-9. doi:10.1016/j.cels.2015.09.007.
- Otvos D., Wolak-Dinsmore, Shalaurova I., J. et al. GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. *Clin. Chem*. 2015; 61: 714-23.
- Alla-Korpela M. Serum nuclear magnetic resonance spectroscopy one more step toward clinical utility. *Clin. Chemj*. 2015; 61: 681-3.
- Dullaart R.P., Gruppen E.G., Connelly M.A. et al. GlycA, a biomarker of inflammatory glycoproteins, is more closely related to the leptin/adiponectin ratio than to glucose tolerance status. *Clin. Biochem*. 2015; 48: N12, 811-4.
- Ormseth M.J., Chung C.P., Oeser A.M. et al. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis. *Arthritis Res. Ther*. 2015; 17: 117-25.
- Gruppen E.G., Riphagen I.J., Connelly M.A. et al. GlycA, a Pro-Inflammatory Glycoprotein Biomarker, and Incident Cardiovascular Disease: Relationship with C-Reactive Protein and Renal Function. *PLoS One*. 2015; 23; 10(9):e0139057. doi: 10.1371/journal.pone.0139057.eCollection 2015.
- Gruppen E.G., Connelly M.A., Otvos J.D. et al. A novel protein glycan biomarker and LCAT activity in metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Investig*. 2015; 45: 850-9.
- Gruppen E.G., Connelly M.A., Vart P. et al. GlycA, a novel proinflammatory glycoprotein biomarker, and high-sensitivity C-reactive protein are inversely associated with sodium intake after controlling for adiposity: the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease study. *Am J Clin Nutr*. 2016; Jun 15. pii: ajcn133744.
- McGarrah R.W., Kelly J.P., Craig D.M. et al. A Novel Protein Glycan-Derived Inflammation Biomarker Independently Predicts Cardiovascular Disease and Modifies the Association of HDL Subclasses with Mortality. *Clin Chem*. 2017; 63(1): 288-96. doi: 10.1373/clinchem.2016.261636.
- Lawler P.R., Akinkuolie A.O., Chandler P.D. et al. Circulating N-Linked Glycoprotein Acetyls and Longitudinal Mortality Risk. *Circ Res*. 2016; 1; 118(7): 1106-15.
- Akinkuolie A.O., Pradhan A.D., Buring J.E. Novel protein glycan side-chain biomarker and risk of incident type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: N6: 1544-50.
- Durcan L, Winegar DA, Connelly MA et al. Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine. *Therapy J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):745-50. doi: 10.3899/jrheum.150437. Epub 2016 Feb 1.
- Chung CP, Ormseth MJ, Connelly MA et al. GlycA, a novel marker of inflammation, is elevated in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016; 25: N3:296-300.
- Jago R, Drews KL, Otvos JD et al. Novel measures of inflammation and insulin resistance are related to obesity and fitness in a diverse sample of 11-14 year-olds: *The HEALTHY study Int J Obes (Lond)*. 2016; May 4. doi: 10.1038/ijo.2016.84.
- Connelly MA, Gruppen EG, Wolak-Dinsmore J, Matyus SP, Riphagen IJ, Shalaurova I, Bakker SJ, Otvos JD, Dullaart RP. GlycA, a marker of acute phase glycoproteins, and the risk of incident type 2 diabetes mellitus: PREVENT study. *Clin Chim Acta*. 2016;Jan 15;452:10-7. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.001. Epub 2015 Nov 5.
- Gruppen EG, Connelly MA, Dullaart RP. Higher circulating GlycA, a pro-inflammatory glycoprotein biomarker, relates to lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in nondiabetic subjects but not in diabetic or metabolic syndrome subjects. *J Clin Lipidol*. 2016;10: N3:512-8.
- Duprez D.A., Otvos J., Sanchez O.A. et al. Comparison of the Predictive Value of GlycA and Other Biomarkers of Inflammation for Total Death, Incident Cardiovascular Events, Noncardiovascular and Noncancer Inflammation-Related Events, and Total Cancer Events. *Clin Chem*. 2016; May 12. pii: clinchem.2016.255828.
- Dungan K., Binkley P., Osei K. GlycA is a Novel Marker of Inflammation Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients with Type 2 Diabete. *Inflammation*. 2015;38: N3:1357-63.
- Lorenzo C., Festa A., Hanley A.J. et al. Novel Protein Glycan-Derived Markers of Systemic Inflammation and C-Reactive Protein in Relation to Glycemia, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. *Diabetes Care*. 2016; Dec 28. pii: dc161569. doi: doi: 10.2337/dc16-1569.
- Akinkuolie A.O., Pradhan A.D., Buring J.E. Novel protein glycan side-chain biomarker and risk of incident type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35: N6:1544-50.
- Bartlett D.B., Connelly M.A., AbouAssi H. et al. A novel inflammatory biomarker, GlycA, associates with disease activity in rheumatoid arthritis and cardio-metabolic risk in BMI-matched controls. *Arthritis Res Ther*. 2016; Apr 12;18:86. doi: 10.1186/s13075-016-0982-5.
- Chandler P.D., Akinkuolie A.O., Tobias D.K. et al. Association of N-Linked Glycoprotein Acetyls and Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *LoS One*. 2016; Nov 30;11(11):e0165615. doi: 10.1371/journal.pone.0165615.
- Connelly M.A., Shimizu C., Winegar D.A. et al. Differences in GlycA and lipoprotein particle parameters may help distinguish acute kawasaki disease from other febrile illnesses in children. *BMC Pediatr*. 2016 Sep 5;16(1):151. doi: 10.1186/s12887-016-0688-5.
- Connelly M.A., Shalaurova I., Otvos J.D. High-density lipoprotein and inflammation in cardiovascular disease. *Transl Res*. 2016 Jul;173:7-18.
- Joshi A.A., Lerman J.B., Abera T.M. et al. GlycA Is a Novel Biomarker of Inflammation and Subclinical Cardiovascular Disease in Psoriasis. *Circ Res*. 2016 Nov 11;119(11):1242-1253.
- Cohen-Manheim I., Doniger G.M., Sinnreich R. et al. Increase in the Inflammatory Marker GlycA over 13 Years in Young Adults Is Associated with Poorer Cognitive Function in Midlife. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0138036. doi: 10.1371/journal.pone.0138036. eCollection 2015.