



А.Е. Березин, А.А. Кремзер

ИНФОРМАТИВНОСТЬ АДИПОНЕКТИНА КАК МАРКЕРА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: адипонектин, кардіоваскулярний ризик, загальна смертність, виживання, прогноз.

Ключевые слова: адипонектин, кардиоваскулярный риск, общая смертность, выживаемость, прогноз.

Key words: adiponectin, cardiovascular risk, the overall mortality, survival prognosis.

Розглянуто результати основних клінічних досліджень, присвячених оцінці взаємозв'язку між рівнем циркулюючого адипонектину й величиною кардіоваскулярного ризику. Наведено протиріччя в інтерпретації даних клінічних рандомізованих, обсерваційних і когортних випробувань з ідентифікації пацієнтів групи високого ризику щодо настання фатальних і нефатальних подій. Висвітлено перспективи застосування адипонектину як маркера кардіометаболічного ризику в селективних когортах пацієнтів.

Рассмотрены результаты основных клинических исследований, посвященных оценке взаимосвязи между уровнем циркулирующего адипонектина и величиной кардиоваскулярного риска. Приведены противоречия в интерпретации данных клинических рандомизированных, обсервационных и когортных испытаний по идентификации пациентов группы высокого риска относительно наступления фатальных и нефатальных событий. Показаны перспективы применения адипонектина как маркера кардиометаболического риска в селективных когортах пациентов.

This review discusses the results of major clinical studies evaluating the relationship between circulating adiponectin levels and the magnitude of cardiovascular risk. We present the contradictions in the interpretation of data of randomized clinical, observational and cohort tests on identification of high risk patients as for occurrence of fatal and nonfatal events. The prospects for the use of adiponectin as a marker of cardiometabolic risk in selected cohorts of patients are shown.

Концепция кардиометаболического риска основана на представлении о существовании взаимной интерференции между метаболическими и кардиоваскулярными факторами, модулирующими величину суммарного или глобального риска возникновения коронарных событий и сахарного диабета, преимущественно реализующих свое влияние посредством так называемой адипоцитарной дисфункции [48]. Последняя рассматривается как компонент, инкорпорированный в своеобразный морфофункциональный субстрат – дисфункцию эндотелия артерий, обуславливающий начальные проявления клинических эквивалентов на различных стадиях кардиоваскулярного континуума [5]. С другой стороны, существуют и более радикальные мнения, что именно адипоцитарная дисфункция ответственна за возникновение основных состояний, отражающихся на величине суммарного кардиоваскулярного риска [12]. Таким образом, систему адипоцитокинов уже не рассматривают как частный компонент в многофункциональных связях, реализующихся при различных метаболических нарушениях, она является инициальным механизмом, привносящим основной вклад в манифестацию кардиоваскулярных событий, причем в некоторых аспектах генетически детерминированным [40]. Однако последняя гипотеза нуждается в серьезной аргументации и проверке в ходе специально спланированных клинических исследований. В целом, клетки подкожной и висцеральной жировой ткани экспрессируют более 50 гетерогенных по своей структуре и выполняемым функциям различных адипоцитокинов, принимающих непосредственное участие в обеспечении гомеостаза, метаболизма глюкозы и липидов, а также оказывающих влияние на интенсивность процессов воспаления, свертывания крови, ангиогенеза, опухолевого роста, дифференцировки тканей, иммунитета и др. [5,44].

Аккумуляцию липидов в жировой ткани рассматривают как хронический воспалительный процесс, сопряженный

с нарушением эндо-, ауто- и паракринных механизмов регуляции энергетического метаболизма, способствующих повышению кардиоваскулярного риска за счет формирования дисфункции эндотелия, интенсификации оксидативного стресса, гипер- и дислипидемии, атеросклеротического повреждения артерий, увеличения гиперкоагуляционного потенциала крови и др. [7]. В то же время, метаболический синдром и его центральный компонент, абдоминальное ожирение, ассоциируются не только с кардиометаболическим риском. Так, установлена тесная взаимосвязь между ожирением и риском возникновения злокачественных новообразований, таких как опухоли молочной железы, эндометрия и яичников у женщин, а также колоректального рака, рака простаты, поджелудочной железы, почек и мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы у мужчин (World Health Organization Technical Report, 2000). Кроме того, для многих коморбидных состояний, включающих синдром обструктивного апноэ во время сна, ГЭРБ, синдром склерокистозных яичников, ХОЗЛ, желчекаменную болезнь, а также для ряда эндокринных заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом или гиперандрогемией, описана устойчивая ассоциация с ожирением абдоминального типа и риском возникновения кардиоваскулярных осложнений [9]. Таким образом, величина кардиоваскулярного риска для многих состояний не всегда является определяющей доминантой при прогнозировании наступления клинических исходов [16]. В этой связи сделаны попытки использовать биологические маркеры с целью объективизации индивидуального риска.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обсуждение данных основных клинических исследований, свидетельствующих о перспективе использования циркулирующего уровня адипонектина с целью идентификации пациентов высокого риска наступления неблагоприятных



Биологические эффекты адипонектина по результатам исследований

Клеточная мишень	Биологический эффект
Гепатоциты	Ингибирование глюконеогенеза
	Снижение эндогенной продукции глюкозы
	Повышение синтеза ЛПВП и апо-А1-липопротеинов
	Снижение синтеза С-реактивного протеина
	Ограничение продукции ИЛ-8 и ФНО-альфа
Миоциты скелетных мышц	Стимуляция бета-окисления СЖК
Преадипоциты	Регулирование дифференцировки
Кардиомиоциты	Стимуляция бета-окисления СЖК
	Снижение интенсивности перекисного окисления липидов и протеинов
Гладкомышечные клетки сосудов	Ингибирование миграции, пролиферации, кальцификации
Эндотелиоциты	Стимуляция эндогенной продукции NO
	Индукция неоангиогенеза
	Снижение экспрессии молекул клеточной адгезии
	Ингибирование апоптоза
Моноциты/макрофаги	Ингибирование миграции и таксиса
	Супрессия сквенджер-рецепторов
	Ограничение трансформации в «пенистые» клетки

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты, ФНО – фактор некроза опухоли, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

ятных клинических исходов с ранее документированным кардиоваскулярным заболеванием.

Адипонектин, известный как Acrp30 (adipocytes complement-related protein of 30 kDa), AdipoQ, GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) и apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), представляет собой олигомеризированный гликопротеин, имеющий различные по молекулярной массе и пространственной структуре фракции (тримеры, гексамеры и мультимеры), основная биологическая роль которых состоит преимущественно в регулировании чувствительности тканей к инсулину и торможении дифференцировки преадипоцитов [22,45]. Вместе с тем, адипонектин обладает иммуномодулирующими, митогическими, антиатерогенными, антиапоптотическими, метаболическими и свойствами, выраженность которых зависит от вида ткани [28]. Адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов, стимулирует продукцию оксида азота, угнетает адгезию моноцитов, снижает фагоцитарную активность последних и уменьшает накопление окисленных липопротеинов в субинтимае сосудов [44] (табл. 1).

Адипонектин синтезируется исключительно адипоцитами и родственными им клетками (макрофагами и преадипоцитами), при этом его экспрессия в подкожной жировой ткани существенно выше, чем в висцеральной [22].

По сравнению с другими адипокинами, адипонектин секретируется в достаточно большом количестве. В физиологических условиях его концентрация в плазме колеблется от 5 до 10 мкг/мл [20]. Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и отношению окружностей талии и бедер [2]. Установлено, что экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при ожирении и/или абдоминальном распределении жировой ткани [34]. Возникающий парадокс чаще всего объясняют наличием ингибиторов экспрессии и/или секреции адипонектина, продуцируемых адипоцитами

[2]. Так, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-6, глюкокортикостероиды и катехоламины, повышение активности которых доказано при МС, снижают экспрессию адипонектина [31].

Ожидаемые концентрации адипонектина у пациентов с различными коморбидными состояниями представлены в таблице 2.

К настоящему времени установлено, что уровень адипонектина у пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами в общей популяции достоверно ниже [19]. Кроме того, концентрация адипонектина обладает относительно высокой предсказующей ценностью в отношении возникновения впервые выявленного сахарного диабета 2 типа у пожилых лиц [6], а также у молодых мужчин в ограниченных популяциях [21]. При этом концентрация адипонектина негативно коррелирует с толщиной интимомедиального сегмента сонной артерии и количеством кластеров метаболического синдрома [21]. Для детей и подростков также получены данные, свидетельствующие о существовании тесной негативной ассоциации между плазменной концентрацией адипонектина и риском возникновения метаболического синдрома [39].

Предполагалось, что плазменная концентрация адипонектина может зависеть от этнических и расовых особенностей и, вероятно, детерминирована генетически. Эта гипотеза подвергалась проверке в исследовании авторов [29], которые изучали ассоциацию между уровнем адипонектина и выраженностью абдоминального ожирения у индейцев Пима. Последняя представляет собой уникальную когорту лиц с очень высокой распространенностью абдоминального ожирения и сахарного диабета 2 типа. Исследователям удалось показать, что в изучаемой популяции риск развития ожирения, сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности тесно ассоциирован с чрезвычайно низким содержанием циркулирующего адипонектина. В последующем предполо-

Ожидаемые концентрации адипонектина у пациентов с различными коморбидными состояниями

Коморбидные состояния	Плазменный уровень адипонектина
Терминальная почечная дисфункция	44,4±7,0 мг/л
Терминальная почечная дисфункция с процедурой гемодиализа	57,7±4,4 мг/л
Гипотиреозидизм	71,8±16,0 мг/л
Гипертиреозидизм	27,8±4,0 мг/л
Акромегалия	4,3±1,8 мг/л
Тяжелая СН с кахексией	23,8 (95% ДИ=10,2-37,2) мкг/мл
СН без кахексии	8,1 (95% ДИ=0,5–16,6) мкг/мл
ИБС	7,1 (95% ДИ=0,4–13,5) мкг/мл
Нормальный уровень в общей популяции	46,0±12,0 мг/л 8,7 (95% ДИ=2,5–16,8) мкг/мл 10,10±0,93 нг/мл
Нормальный уровень в общей популяции у женщин (не употребляющих алкоголь)	12,0±6,5 мкг/мл
Нормальный уровень в общей популяции у женщин (умеренно употребляющие алкоголь)	15,0±7,2 мкг/мл

жение, что уровень адипонектина негативно коррелирует с чувствительностью тканей к инсулину подтверждено и другими исследователями [8]. Однако до сих пор не ясно, является ли гипоадипонектинемия генетически опосредованной, или она непосредственно связана с развитием висцерального ожирения вследствие иных причин [49]. Тем не менее, принято считать, что адипонектин может играть ключевую роль в развитии сахарного диабета и метаболического синдрома, а снижение его уровня рассматривают как неблагоприятный прогностический маркер возникновения сахарного диабета, асимптомного атеросклероза и ИБС (рис. 1).



Рис. 1. Модулирующее влияние адипонектина в отношении риска возникновения атеросклероза и атеротромбоза.

Известно также, что уровень циркулирующего адипонектина значительно снижен у пациентов с документированной АГ и ИБС [33]. При анализе результатов 10-летнего проспективного исследования среди пожилых мужчин оказалось, что уровень адипонектина негативно коррелирует с риском возникновения впервые выявленной ИБС [13]. Кроме того, имеются сообщения о существовании аналогичной корреляции между концентрацией адипонектина

и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов с уже верифицированной ИБС [17]. Близкие данные получены в ходе проспективного исследования Osaka CAD Study Group. Оказалось, что в среди 450 мужчин плазменное содержание адипонектина подвергалось распределению с межквартильными интервалами, равными 4,0 мкг/мл, 5,5 мкг/мл и 7,0 мкг/мл [26]. Мультивариантный анализ показал, что частота верификации ИБС (по данным количественной коронароангиографии) в первом, втором и четвертом квартиле составляла 2,051 (95% ДИ=1,288–4,951), 1,221 (95% ДИ=0,684–2,186) и 0,749 (95% ДИ= 0,392–1,418) соответственно [26]. При этом риск развития ИБС у пациентов с уровнем адипонектина менее 4 мкг/мл более чем в два раза превышает таковой в других когортах пациентов и не зависит от наличия иных традиционных факторов кардиоваскулярного риска. Эти данные только частично могут объясняться различными уровнями ХС ЛПНП крови и не зависят от наличия провоспалительной активации или гликемии натощак [37]. Интересно, что у женщин пременопаузального возраста с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²), но без АГ, сахарного диабета 2 типа и гиперлипидемии, снижение массы тела не менее чем 10% в результате диетических ограничений сопровождается восстановлением плазменной концентрации адипонектина до уровня, близкого к референсному [11].

Таким образом, содержание адипонектина в плазме крови является чрезвычайно варибельным и, в то же время, может отражать метаболический статус пациента, сохраняя ассоциацию с величиной кардиоваскулярного риска. Так, в проспективном исследовании US Health professionals Follow-up study высокий уровень адипонектина тесно ассоциировался с низким 6-летним риском возникновения ИМ независимо от АГ, сахарного диабета, уровня физической активности, приверженности к курению или употребления алкоголя [37]. Близкие данные получены в ходе 18-летнего наблюдения за пациентами неорганизованной популяции



[25]. Необходимо принять во внимание факт, что некоторым ограничением для экстраполяции данных указанных исследований на общую популяцию является включение в группу обследованных только мужчин. Тем не менее, высокую концентрацию адипонектина многие эксперты рассматривают как маркер более оптимистичного прогноза среди пациентов с хроническим заболеванием почек, а также лиц, в качестве заместительной терапии получающих гемодиализные процедуры [43].

С другой стороны, проведены несколько специально спланированных исследований с сопоставимой статистической мощностью, в которых не удалось продемонстрировать существование кардиопротекторного потенциала адипонектина [30]. Так, в одном из них, 6-летнем British Women's Heart and Health study, принимали участие женщины среднего и пожилого возраста [27], а во втором – The Strong Heart study – представители коренного населения Северной Америки [30]. Анализ полученных результатов показал, что в этих ограниченных популяциях повышение плазменной концентрации адипонектина ассоциируется с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых событий [23]. Полученные данные не соответствовали сформированному ранее мнению о существовании тесной взаимосвязи между снижением уровня адипонектина и повышением сердечно-сосудистого риска. Первоначально предполагали, что объяснением верифицированного феномена могли бы стать особенности изучаемой популяции, такие как женский пол. Однако впоследствии близкие результаты получены в 4-летнем исследовании British Regional Heart Study, в котором принимали участие 1820 мужчин среднего возраста [41].

Проведенный авторами [41] мета-анализ семи проспективных исследований показал, что высокие концентрации адипонектина по сравнению с более низким его уровнем ассоциировались со снижением риска возникновения новых случаев ИБС в популяции (OR=0,84; 95% ДИ=0,70–1,01). Исследователи пришли к заключению, что сила выявленной ассоциации такова, что, вероятно, преждевременно настаивать на существовании тесной взаимосвязи между уровнем циркулирующего адипонектина и риском возникновения ИБС как в общей популяции, так и для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и другими метаболическими факторами риска [41]. Корреляционная взаимосвязь между концентрацией адипонектина и другими факторами сердечно-сосудистого риска, включающими уровень ХС ЛПНП, приверженность к курению, абдоминальное ожирение, установлена во многих исследованиях, результаты которых использованы при проведении мета-анализа [41]. Тем не менее, предположение, что повышение уровня циркулирующего адипонектина может ассоциироваться с ухудшением отдаленного прогноза, нашло свое подтверждение при проведении нескольких РКИ [47]. Так, в РКИ Genetic and Environmental factors in Coronary Atherosclerosis study оценивали клинические исходы у пациентов (n=712) с ангиографически документированной ИБС (медиана наблюдения – 3,8 года). Анализ полученных данных показал, что сердечно-сосудистая смертность оказалась выше среди

больных с концентрацией адипонектина, превышающей референсные значения [32]. Близкие результаты получены в ходе проведения РКИ LurIC (n=3146). Среди больных с ангиографически документированной ИБС наиболее высокие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности отмечены у лиц с повышением плазменной концентрации адипонектина [36]. Кроме того, в РКИ Atherogene study (n=1890) среди больных с ИБС элевация плазменного уровня адипонектина ассоциировалась с 1,17-кратным увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых событий [42]. В относительно небольшом РКИ Manifestations of Arterial Disease study (n=431) установлено, что среди больных с нижним квартилем содержания адипонектина в плазме крови наблюдается достоверное снижение риска манифестации сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, у которых уровень последнего находился в пределах верхнего квартиля [15]. Подтверждение о повышении риска возникновения новых случаев ИБС и сердечно-сосудистой смерти среди пожилых мужчин получено в исследовании, проведенном Wannamethee S.G., et al. [50]. Авторы обнаружили существование тесной ассоциации между циркулирующим уровнем адипонектина и концентрацией NT-pro-BNP, что, вероятно, частично может служить объяснением неоднозначности в оценках связи между уровнем адипонектина и сердечно-сосудистой смертностью. Необходимо отметить, что раннее подобная позитивная взаимосвязь между концентрацией адипонектина и вероятностью наступления смертельного исхода описана для пациентов с ОКС и ожирением [1].

Необходимо отметить, что в отличие от пациентов с ИБС, ожирением и сахарным диабетом 2 типа, среди лиц с документированной СН снижение плазменного уровня адипонектина сопровождалось существенным ухудшением ближайшего и отдаленного прогноза [24]. Хотя существуют и противоположные наблюдения, выполненные в различных возрастных популяциях [51].

Таким образом, в ходе РКИ получены противоречивые результаты, касающиеся роли адипонектина как маркера сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ИБС, а также у лиц общей популяции как с метаболическими факторами риска, так и без них. Предполагается, что часть возникающих сложностей с интерпретацией данных может быть объяснена методологическими упущениями при проведении испытаний, а также ассоциироваться с генетическими и половыми различиями исследуемых популяций. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что существуют аналитические причины, приводящие к получению мало воспроизводимых результатов [3]. С целью преодоления подобных трудностей предлагалось использовать соотношение плазменных концентраций адипонектина и лептина [54]. Так, по сравнению с индексом инсулинорезистентности НОМА, предсказывающая ценность последнего, рассчитанная как площадь под кривой ROC (AUC ROC), в отношении риска возникновения метаболического синдрома была достоверно выше (0,774 и 0,771 p=0,8006 для мужчин; 0,691 и 0,677, p=0,3088 для женщин



соответственно) [54]. Вместе с тем, полученные данные нуждаются в подтверждении в специально спланированных исследованиях с высокой статистической мощностью. Необходимо помнить, что снижение уровня адипонектина и величина индекса инсулинорезистентности тканей НОМА позитивно ассоциируются с вероятностью возникновения рака/аденокарциномы молочной железы у женщин [35].

ВЫВОДЫ

Изолированное использование адипонектина как маркера кардиоваскулярного риска в настоящее время не рационально и не в полной мере удовлетворяет потребности клинической практики. Особенно это касается неоднозначности в интерпретации полученных данных и высоких требований к процедуре проведения аналитических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ang D.S. Serial changes in adiponectin and BNP in ACS patients: paradoxical associations with each other and with prognosis / Ang D.S., Welsh P., Watt P., Nelson S.M., Struthers A., Sattar N. // Clin. Sci. (Lond). – 2009. – №117. – P. 41–48.
2. Arita Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – №257 (1). – P. 79–83.
3. Aso Y. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin / Aso Y., Yamamoto R., Wakabayashi S. et al. // Diabetes. – 2006. – №55. – P. 1954–1960.
4. Bodary P.F. Adiponectin: vascular protection from the fat? / Bodary P.F., Eitzman D.T. // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – №26. – P. 235–236.
5. Bremer A.A. Adipose Tissue Dysregulation in Patients with Metabolic Syndrome / Bremer A.A., Devaraj S., Afify A., Jialal I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011, Aug 24. [Epub ahead of print]
6. Choi K.M. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans / Choi K.M., Lee J., Lee K.W., Seo J.A., Oh J.H., Kim S.G., Kim N.H., Choi D.S., Baik S.H. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2004. – №61. – P. 75–80.
7. Creager M.A. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I / Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J.A. // Circulation. – 2003. – №108. – P. 1527–1532.
8. Daimon M. Funagata study. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study / Daimon M., Oizumi T., Saitoh T., Kameda W., Hirata A., Yamaguchi H., Ohnuma H., Igarashi M., Tominaga M., Kato T. // Diabetes Care. – 2003. – №26 (7). – P. 2015–2020.
9. Deedwania P.C. Current Treatment Options for the Metabolic Syndrome / Deedwania P.C., Volkova N. // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2007. – №7 (1). – P. 61–74.
10. Dekker J.M. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality / Dekker J.M., Funahashi T., Nijpels G., Pilz S., Stehouwer C.D., Snijder M.B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – №93. – P. 1489–1496.
11. Esposito K. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial / Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D. // JAMA. – 2003. – №289 (14). – P. 1799–1804.
12. Farb M.G. Reduced adipose tissue inflammation represents an intermediate cardiometabolic phenotype in obesity / Farb M.G., Bigornia S., Mott M., Tanriverdi K., Morin K.M., Freedman J.E., Joseph L., Hess D.T., Apovian C.M., Vita J.A., Gokce N. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – №58 (3). – P. 232–237.
13. Frydryk J. Serum Adiponectin Is a Predictor of Coronary Heart Disease: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study in Elderly Men / Frydryk J., Berne C., Berglund L., Jensevik K., Flyvbjerg A., Zethelius B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – №92 (1). – P. 2571–2576.
14. George J. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure / George J., Patal S., Wexler D. et al. // Heart. – 2006. – №92. – P. 1420–1424.
15. Hajer G.R. Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease / Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., Edlinger M., Visseren F.L. // Am. Heart J. – 2007. – №154 (4). – P. 750.e1-7.
16. Hanefeld M. The challenge of the Metabolic Syndrome / Hanefeld M., Ceriello A., Schwarz P.E., Bornstein S.R. // Horm. Metab. Res. – 2007. – №39 (9). – P. 625–626.
17. Hara K. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population / Hara K., Boutin P., Mori Y., Tobe K., Dina C., Yasuda K., Yamauchi T., Otabe S., Okada T., Eto K., Kadowaki H., Hagura R., Akanuma Y., Yazaki Y., Nagai R., Taniyama M., Matsubara K., Yoda M., Nakano Y., Tomita M., Kimura S., Ito C., Froguel P., Kadowaki T. // Diabetes. – 2002. – №51 (2). – P. 536–540.
18. Hara K. Reduced Adiponectin Level Is Associated With Severity of Coronary Artery Disease / Hara K., Yamauchi T., Imai Y., Manabe I., Nagai R., Kadowaki T. // Int Heart J. – 2007. – №48 (2). – P. 149–153.
19. Hotta K. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients / Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., Matsuzawa Y. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – №20 (6). – P. 1595–1599.
20. Hu E. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity / Hu E., Liang P., Spiegelman B.M. // J. Biol. Chem. – 1996. – №271 (18). – P. 10697–10703.
21. Juonala M. A longitudinal analysis on associations of adiponectin levels with metabolic syndrome and carotid artery intima-media thickness. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Juonala M., Saarikoski L.A., Viikari J.S., Oikonen M., Lehtimäki T., Lyytikäinen L.P., Huupponen R., Magnussen C.G., Koskinen J., Laitinen T., Taittonen L., Kähönen M., Kivimäki M., Raitakari O.T. // Atherosclerosis. – 2011. – №217 (1). – P. 234–239.
22. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. // J. Clin. Invest. – 2006. – №116 (1). – P. 1784–1792.
23. Kanaya A.M. Health ABC Study. Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans / Kanaya A.M., Wassel Fyr C., Vittinghoff E., Havel P.J., Cesari M., Nicklas B., Harris T., Newman A.B., Satterfield S., Cummings S.R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – №91 (12). – P. 5044–5050.
24. Kistorp C. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure / Kistorp C., Faber J., Galatius S. et al. // Circulation. – 2005. – №112. – P. 1756–1762.
25. Koenig W. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany / Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., Meisinger C., Löwel H. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – №48 (7). – P. 1369–1377.
26. Kumada M. Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S., Kawamoto T., Matsumoto S., Ouchi N., Arita Y., Okamoto Y., Shimomura I., Hiraoka H., Nakamura T., Funahashi T., Matsuzawa Y. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – №23 (1). – P. 85–89.
27. Lawlor D.A. Plasma adiponectin levels are associated with insulin

- resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women / *Lawlor D.A., Davey Smith G., Ebrahim S., Thompson C., Sattar N.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – №90 (10). – P. 5677–5683.
28. *Lihn A.S.* Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity / *Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B.* // *Obes. Rev.* – 2005. – №6 (1). – P. 13–21.
 29. *Lindsay R.S.* Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / *Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., Matsuzawa Y., Tanaka S., Tataranni P.A., Knowler W.C., Krakoff J.* // *Lancet.* – 2002. – №360 (9326). – P. 57–58.
 30. *Lindsay R.S.* Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study / *Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., Yeh J., Best L.G.* // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – №25 (3). – P. e15–16.
 31. *Maeda N.* PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / *Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y.* // *Diabetes.* – 2001. – №50 (9). – P. 2094–2099.
 32. *Maiolino G.* Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients / *Maiolino G., Cesari M., Sticchi D., Zanchetta M., Pedon L., Antezza K., Pessina A.C., Rossi G.P.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – №93 (9). – P. 3333–3340.
 33. *Mallamaci F.* Adiponectin in essential hypertension / *Mallamaci F., Zoccali C., Cuzzola F., Tripepi G., Cutrupi S., Parlongo S., Tanaka S., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Matsuzawa Y.* // *J. Nephrol.* – 2002. – №15 (5). – P. 507–511.
 34. *Matsuzawa Y.* Adiponectin and metabolic syndrome / *Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – №24 (1). – P. 29–33.
 35. *Oh S.W.* Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study / *Oh S.W., Park C.Y., Lee E.S., Yoon Y.S., Lee E.S., Park S.S., Kim Y., Sung N.J., Yun Y.H., Lee K.S., Kang H.S., Kwon Y., Ro J.* // *Breast Cancer Res.* – 2011. – №13 (2). – R34.
 36. *Pilz S.* Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography / *Pilz S., Mangge H., Wellnitz B., Seelhorst U., Winkelmann B.R., Tiran B., Boehm B.O., März W.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – №91 (11). – P. 4277–4286.
 37. *Pischon T.* Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / *Pischon T., Girman C.J., Hotamisligil G.S., Rifai N., Hu F.B., Rimm E.B.* // *JAMA.* – 2004. – №91 (14). – P. 1730–1737.
 38. *Poehls J.* Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study / *Poehls J., Wassel C.L., Harris T.B., Havel P.J., Swarbrick M.M., Cummings S.R., Newman A.B., Satterfield S., Kanaya A.M.* // *Diabetologia.* – 2009. – №52 (4). – P. 591–595.
 39. *Pyrzak B.* Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents / *Pyrzak B., Ruminska M., Popko K., Demkow U.* // *Eur. J. Med. Res.* – 2010. – №15, Suppl 2. – P. 147–151.
 40. *Ramachandrapa S.* Genetic approaches to understanding human obesity / *Ramachandrapa S., Farooqi I.S.* // *J. Clin. Invest.* – 2011. – №121 (6). – P. 2080–2086.
 41. *Sattar N.* Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / *Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchernova J., Cherry L., Wallace A.M., Danesh J., Whincup P.H.* // *Circulation.* – 2006. – №114 (7). – P. 623–639.
 42. *Schnabel R.* Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study / *Schnabel R., Messow C.M., Lubos E., Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Bickel C., Sinning C., Tzikas S., Keller T., Genth-Zotz S., Lackner K.J., Münzel T.F., Blankenberg S.* // *Eur. Heart J.* – 2008. – №29 (5). – P. 649–657.
 43. *Schulze M.B.* Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes / *Schulze M.B., Shai I., Rimm E.B., Li T., Rifai N., Hu F.B.* // *Diabetes.* – 2005. – №54 (2). – P. 534–539.
 44. *Shah A.* Adipokines and body fat composition in South Asians: results of the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study / *Shah A., Hernandez A., Mathur D., Budoff M.J., Kanaya A.M.* // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2011, Aug 23. [Epub ahead of print].
 45. *Sharma A.M.* Regulating adiponectin: of flax and flux / *Sharma A.M., Tarnopolsky M.A.* // *Diabetologia.* – 2005. – №48 (6). – P. 1035–1037.
 46. *Son B.K.* Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor- α on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase / *Son B.K., Akishita M., Iijima K., Kozaki K., Maemura K., Eto M., Ouchi Y.* // *Endocrinology.* – 2008. – №149 (4). – P. 1646–1653.
 47. *Teoh H.* Adiponectin and myocardial infarction: a paradox or a paradigm? / *Teoh H., Strauss M.H., Szmítko P.E., Verma S.* // *Eur. Heart J.* – 2006. – №27. – P. 2266–2268.
 48. *Tesaro M.* Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines / *Tesaro M., Canale M.P., Rodia G., Di Daniele N., Lauro D., Scuteri A., Cardillo C.* // *Cardiol Res Pract.* – 2011.
 49. *Vasseur F.* Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians / *Vasseur F., Helbecque N., Dina C., Lobbens S., Delannoy V., Gaget S., Boutin P., Vaxillaire M., Leprêtre F., Dupont S., Hara K., Clément K., Bihain B., Kadowaki T., Froguel P.* // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – №11 (21). – P. 2607–2614.
 50. *Wannamethee S.G.* High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? / *Wannamethee S.G., Welsh P., Whincup P.H., Sawar N., Thomas M.C., Gudnarsson V., Sattar N.* // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* – 2011. – №18. – P. 65–70.
 51. *Wannamethee S.G.* Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure / *Wannamethee S.G., Whincup P.H., Lennon L., Sattar N.* // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – №167. – P. 1510–1517.
 52. World Health Organization Technical Report. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a World Health Organization Consultation on Obesity. – WHO Obesity Technical Report Series. – №894. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
 53. *Ye J.H.* Relationship of glucose metabolic rate and plasma levels of adiponectin and leptin in patients with metabolic syndrome / *Ye J.H., Shu X.C., Chen P., Mai W.H., Lang J.M.* // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – №91 (16). – P. 1088–1091.
 54. *Yoon J.H.* The ratio of serum leptin to adiponectin provides adjunctive information to the risk of metabolic syndrome beyond the homeostasis model assessment insulin resistance: The Korean Genomic Rural Cohort Study / *Yoon J.H., Park J.K., Oh S.S., Lee K.H., Kim S.K., Cho I.J., Kim J.K., Kang H.T., Ahn S.G., Lee J.W., Lee S.H., Eom A., Kim J.Y., Ahn S.V., Koh S.B.* // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – №412 (23–24). – P. 2199–2205.
 55. *Younus S.* Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity / *Younus S., Rodgers G.* // *Am. Heart Hosp. J.* – 2011. – №9 (1). – P. E28–32.
 56. *Zoccali C.* CREED investigators. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease / *Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Parlongo S., Cutrupi S., Benedetto F.A., Cataliotti A., Malatino L.S.* // *Hypertension.* – 2002. – №40 (1). – P. 41–46.

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., профессор каф. внутренних болезней №2 ЗГМУ.

Кремзер А.А., к. мед. н., доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 23.07.2012 г.