

А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Диагностическая и прогностическая ценность лептина как маркера кардиометаболического риска

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: лептин, метаболические коморбидные состояния, кардиоваскулярный риск, общая смертность, выживаемость, прогноз.

Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность лептина в оценке индивидуального кардиометаболического риска. Приведены сведения основных экспериментальных и клинических исследований, посвященных этой теме. Уделяется внимание дискуссионным вопросам взаимоотношений между циркулирующим уровнем лептина и величиной кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в различных популяциях.

Діагностична та прогностична цінність лептину як маркера кардіометаболічного ризику

О.С. Березин, О.О. Кремзер

Обговорюється діагностична та прогностична цінність лептину в оцінці індивідуального кардіометаболічного ризику. Наведено відомості основних експериментальних і клінічних досліджень, присвячених цій темі. Приділяється увага дискусійним питанням взаємодій між циркулюючим рівнем лептину і величиною кардіоваскулярної захворюваності та смертності в різних популяціях.

Ключові слова: лептин, метаболічні коморбідні стани, кардіоваскулярний ризик, загальна смертність, виживання, прогноз.

Патологія. – 2012. – №2 (25). – С. 4–9

Diagnostic and prognostic value of leptin as a marker of cardiometabolic risk

A.E. Berezin, A.A. Kremser

This review discusses the diagnostic and prognostic value of leptin in the assessment of an individual cardiometabolic risk. The article provides information about basic experimental and clinical studies on this topic. Attention is paid to debated questions of relationship between circulating levels of leptin and the magnitude of cardiovascular morbidity and mortality in different populations.

Key words: leptin, metabolic comorbid conditions, cardiovascular risk, the overall mortality, survival, prognosis.

Pathologia. 2012; №2 (25): 4–9

В настоящее время кардиометаболический континуум часто рассматривается в контексте метаболического синдрома (МС), представляющего собой кластер преимущественно четырех факторов риска, включающих абдоминальное ожирение, дислипидемию, АГ и повышение глюкозы натощак или сахарный диабет. Среди последних, по мнению экспертов IDF (2005), абдоминальное ожирение является дефинирующим критерием МС [3]. Несмотря на существующие возражения к широкому применению самого термина МС, большинство исследователей склоняются к идее о большей диагностической и прогностической ценности МС у пациентов общей популяции до момента диагностики первого эпизода кардиоваскулярного заболевания. Ранее установлено существование ассоциации между М1-фенипом макрофагов и гипертрофией адипоцитов, интенсификацией аккумуляции липидов в гепатоцитах и липолиза в адипоцитах, угнетением преадипоцитарной дифференциации, а также формированием инсулинорезистентности (ИР) гипертрофированных адипоцитов и миоцитов скелетных мышц. Полагают, что ИР наряду с липотоксичностью формирует особый фенотип пациента с высоким риском возникновения кардиоваскулярных заболеваний и, вероятно, с более ускоренной их эволюцией [15]. Причем регулирование сложных взаимоотношений между участвующими в энергетическом метаболизме клетками осуществляется с помощью специфической системы адипоцитокінов.

Цель работы

Обсуждение места и роли лептина, представителя класса адипоцитокінов, в оценке индивидуального кардиометаболического риска.

Лептин является первым открытым адипоцитокіном. Этот низкомолекулярный пептид обнаружен в 1994 году исследователями Рокфеллеровского университета у мышей с ожирением, имеющих специфическую мутацию *ob/ob*-гена, у которых после введения лептина снижалась масса тела. Биологическая роль лептина состоит в стимуляции активности анорексигенных нейронов преимущественно аркуатного ядра гипоталамуса и ядра солитарного тракта моста мозга [12], которые экспрессируют проопиомеланокортин (*pro-opiomelanocortin* – POMC) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript* – CART) [10].

Последние, в свою очередь, ингибируют орексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (*neuropeptide Y* – NPY) и агоути-зависимый протеин (*Agouti-related peptide* – AgRP), вызывающие чувство голода [16]. Кроме того, лептин способен индуцировать супрессию аппетита благодаря прямому воздействию на вкусовые рецепторы [55]. Результирующим эффектом является снижение потребления пищи и модулирование термогенеза (*рис. 1*). Кроме того, лептин может способствовать появлению и прогрессированию инсулинорезистентности тканей, в частности, благодаря своему провоспалительному потенциалу [50].

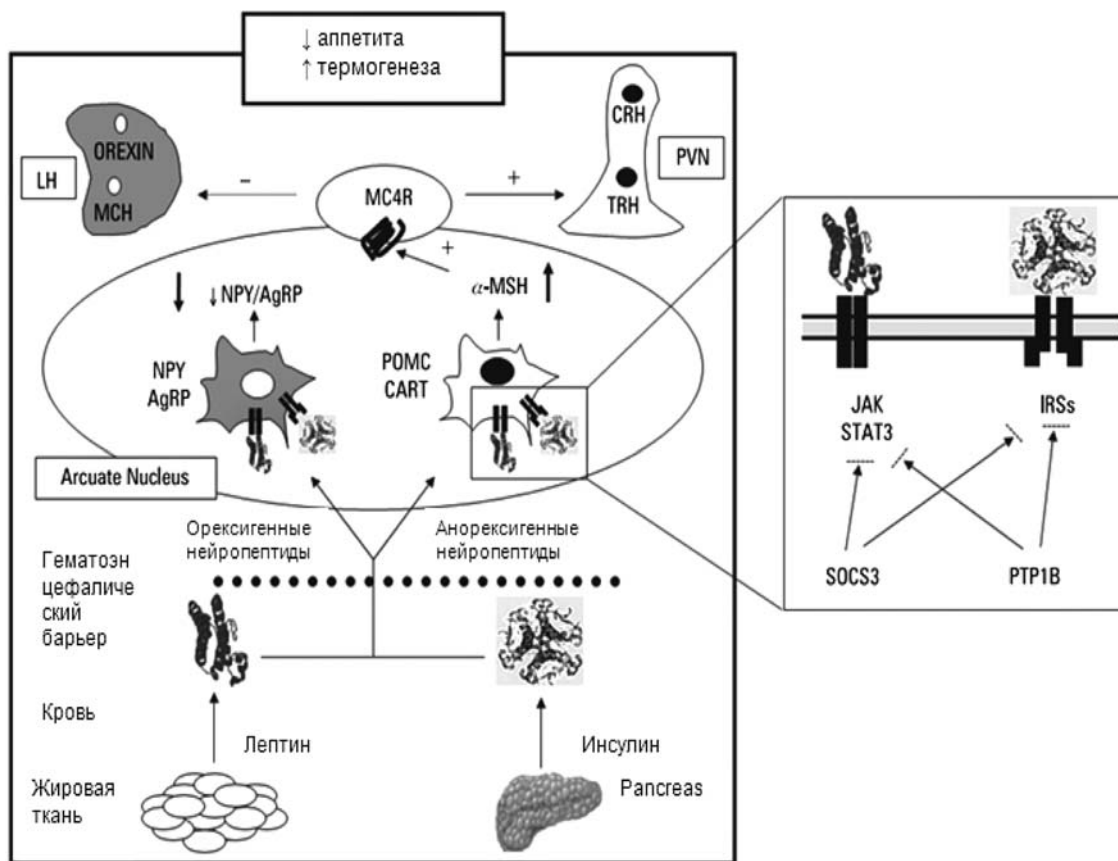


Рис. 1. Биологические эффекты лептина. Модифицировано из работы Boguszewski C.L., Paz-Filho G., Velloso L.A. (2010).

Примечание: POMC – проопиомеланокортин (pro-opiomelanocortin), CART – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (cocaine- and amphetamine-regulated transcript), α-MSH – меланоцит-стимулирующий гормон (melanocyte-stimulating hormone, melanocortin), NPY – нейропептид Y (neuropeptide Y), AgRP – агоути-зависимый протеин (agouti-related peptide), CRH – кортикотропин-релизинг-гормон (corticotropin-releasing hormone), TRH – тиротропин-релизинг гормон (thyrotropin-releasing hormone), MCH – меланин-концентрирующий гормон (melanin-concentrating hormone), Ob-Rb рецепторы лептина, JAK – янус-киназа (janus kinase), STAT – сигнальный трансдьюсер и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription), SOCS-3 – супрессор цитокинового сингаллинга-3 (suppressor of cytokine signaling-3), PTP1B – протеинтирозинфосфатаза-1B (protein tyrosine phosphatase-1B).

Основными источниками продукции лептина являются клетки белой и бурой жировой ткани, скелетных мышц, желудка и плаценты [57]. При этом адипоциты подкожно-жировой клетчатки синтезируют в 2,5 раза больше лептина, чем клетки висцеральной жировой ткани [43].

Секреция лептина носит переменный характер с максимальной активностью, приходящейся на полдень, и минимальным уровнем между 22:00 и 03:00 часами [51]. При этом уровень лептина натощак у женщин почти в 2,5 раза выше, чем у мужчин [19]. Ожидаемые концентрации лептина у женщин и мужчин составляют $7,36 \pm 3,73$ нг/мл и $3,84 \pm 1,79$ нг/мл соответственно.

К настоящему времени установлено, что средние значения плазменных концентраций лептина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа достоверно не отличается от уровня здоровых лиц ($26,4 \pm 18,2$ нг/мл и $29,1 \pm 13,1$ нг/мл соответственно, $P > 0,05$) [53]. При этом среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением концентрация лептина достоверно превышает таковую у больных без

ожирения ($37,6 \pm 20,9$ нг/мл и $20,0 \pm 17,2$ нг/мл соответственно, $P = 0,001$). Аналогичная зависимость обнаружена и для больных с сахарным диабетом 2 типа с и без АГ ($35,2 \pm 19,3$ нг/мл и $19,4 \pm 13,9$ нг/мл соответственно, $P < 0,001$), с и без гиперлипидемии ($38,5 \pm 18,3$ нг/мл и $31,3 \pm 19,5$ нг/мл, $P = 0,038$), с и без метаболического синдрома ($37,9 \pm 20,1$ нг/мл и $23,2 \pm 15,3$ нг/мл, $P = 0,001$). Необходимо отметить, что концентрация лептина в крови курящих пациентов достоверно ниже, чем у некурящих ($20,0 \pm 15,5$ нг/мл и $24,7 \pm 17,4$ нг/мл, $P = 0,023$). При этом многие коморбидные состояния, такие как диабетическая нефропатия, ретинопатия, ангиопатия, нейропатия, ИБС или облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, не отражались на содержании лептина в крови, как у мужчин, так и у женщин [53]. Таким образом, лептин представляется своеобразным индикатором наличия метаболического синдрома. Исключение составляют пациенты с АГ, независимо от сопутствующих метаболических коморбидных состояний, включая сахарный диабет 2 типа.

Предполагается, что при ожирении формируется резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем приводит к гиперлептинемии [48]. Этот эффект реализуется как следствие экспрессии на поверхности клеток так называемых SOCS3 (suppressor of cytokine signaling), предотвращающих формирование клеточного ответа на стимуляцию лептином [34]. Однако точные механизмы формирования резистентности к лептину не установлены.

Результаты исследований влияния лептина на секрецию инсулина и инсулинорезистентность носят противоречивый характер. Так, установлено, что длительная гиперлептинемия способствует ингибированию экспрессии мРНК инсулина [46]. В то же время, у мужчин обнаружена прямая взаимосвязь между концентрацией лептина и содержанием инсулина и проинсулина в крови натощак [57]. С другой стороны, установлена прямая взаимосвязь между уровнем циркулирующего лептина и выраженностью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе [37]. Исследователи предположили, что лептин является вторичным мессенджером между функционально активными адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы, обеспечивая повышение секреции инсулина при снижении чувствительности тканей к последнему [37]. Более того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* обнаружено, что лептин обладает митотической активностью, способствуя ангиогенезу, пролиферации гемопоэтических клеток и β -клеток поджелудочной железы [56]. Кроме того, подавляя синтез нейропептида Y в гипоталамусе, лептин стимулирует секрецию гормона роста гипофизом [58]. У здоровых детей в препубертатном периоде уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая максимума в период полового созревания [24]. Эти данные стали основанием для формирования гипотезы, что уровень лептина является сигнальным маркером, отражающим достаточное накопление жировой ткани, необходимое для начала полового созревания, которое обеспечит регулярность менструальных циклов и способность к репродукции [30].

Среди плейотропных качеств лептина описана его способность стимулировать клеточный иммунный ответ, модулировать продукцию провоспалительных цитокинов (С-РП, ИЛ-6, ФНО-альфа), стимулировать активацию симпатно-адреналовой системы путем вовлечения в синтез катехоламинов хромогранина А, а также повышать коагуляционный потенциал плазмы крови, потенцировать воспалительную инфильтрацию субинтимы окисленными липидами и снижать механическую «жесткость» покрышки атеромы за счет потенцирования продукции матриксных металлопротеиназ [2,41,49,60]. Кроме того, лептин принимает непосредственное участие в регулировании эндотелиальной функции сосудов путем стимуляции образования оксида азота преимущественно за счет активации NO-синтазы, а также модулирования продукции EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor – эндотелиального гиперполяри-

зирующего фактора) [9,7]. Этот эффект реализуется при вовлечении таких внутриклеточных сигнальных систем, как АМФ-стимулированная протеинкиназа и протеинкиназа В/Akt, которые обладают способностью фосфорилировать эндотелиальную NO-синтазу в положении Ser(1177) [7]. Установлено, что снижение NO-модулированной эндотелий зависимой вазодилатирующей активности лептина наблюдается при метаболическом синдроме, ожирении, гиперлипидемии [57]. Наблюдается компенсаторное повышение продукции EDHF, что способствует реализации гемодинамических эффектов лептина. При этом естественными физиологическими антагонистами вазодилатирующего потенциала лептина являются эндогенные катехоламины [9,18].

Лептин циркулирует как в свободной форме, так и в связанном со специфическим рецептором состоянии [23,57]. Последнее определяется характеристиками растворимого рецептора лептина (Ob-R), которые в значительной мере зависят от формы доменов рецептора [2]. При клонировании Ob-R гена, кодирующего синтез рецептора к лептину, установлено, что в результате альтернативного сплайсинга могут быть получены 5 форм Ob-R: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Re, структурно различающихся между собой [5]. Так, Ob-Rb имеет длинный цитоплазматический домен, который отсутствует у других форм. Напротив, у остальных типов Ob-R могут присутствовать или отсутствовать те или иные фрагменты полновесного рецептора [23,45]. При этом длинная форма Ob-R экспрессируется, главным образом, в ядрах гипоталамуса и широком спектре клеток других типов, включая Т-лимфоциты, β -клетки поджелудочной железы, миоциты и эндотелиоциты [5,25]. Короткая изоформа рецептора лептина экспрессируется в основном в почках и легких и ответственна за клиренс лептина в периферической циркуляции [8]. Предполагают, что короткие изоформы рецептора могут транспортировать лептин через гематоэнцефалический барьер или образовывать гетеродимеры с другими мембранными белками на поверхности клетки [5].

К настоящему времени описаны полиморфизмы гена рецепторов лептина Lys656/Asn656 и Asn656/Asn656, локализующиеся в кодоне 656, однако какой-либо ассоциации вариантов генотипа с риском возникновения метаболического синдрома не обнаружено [14].

Многие исследователи предпринимали попытки использовать оценку циркулирующего уровня лептина как с диагностической, так и с прогностической целью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими коморбидными состояниями. Так, по данным авторов [20], оптимальной точкой разделения плазменной концентрации лептина, обладающей наибольшей диагностической ценностью в отношении метаболического синдрома (в соответствии с критериями IDF и/или АТРИИ) в мужской и женской популяции, явились 3,6 нг/мл (положительная предсказывающая ценность =56,5%; негативная предсказывающая ценность =72,7%) и 4,1 нг/мл (положительная предсказывающая ценность =49,6%; негативная предсказывающая ценность =78,1%) соответственно (табл. 1).

Прогностическая ценность элевации плазменного уровня лептина в отношении риска возникновения метаболического синдрома. Результаты исследования [20]

Критерии верификации метаболического синдрома	Группы пациентов	Точка разделения, нг/мл	PPV, %	NPV, %
IDF и АТР III	Мужчины	3,6	56,5	72,7
	Женщины	4,1	49,6	78,1
IDF	Женщины	11,0	53,8	73,0
АТР III	Женщины		60,1	64,9

Примечание: PPV – позитивная предсказуемая ценность, NPV – негативная предсказуемая ценность.

Позитивная ассоциация между количеством кластеров метаболического синдрома, риском возникновения ИБС и циркулирующим уровнем лептина была подтверждена [35]. Кроме того, исследователи пришли к заключению, что снижение уровня адипонектина в большей мере соотносится с величиной кардиоваскулярного риска, а концентрация лептина – с выраженностью абдоминального ожирения, количеством кластеров метаболического синдрома и выраженностью дисфункции эндотелия артерий. Близкую точку зрения высказывают и другие авторы [1,27,40].

При этом содержание лептина, благодаря позитивной ассоциации со скоростью распространения пульсовой волны, толщиной интимо-медиального сегмента общей сонной артерии, рассматривают как индикатор синдрома EVA (early vascular aging), отражающего биологический возраст артериальной системы [54]. В свою очередь, авторы [42] установили, что повышение соотношения адипонектин/лептин обладает достаточно высокой диагностической чувствительностью (70,9% и 78,9% для мужчин и женщин соответственно) и специфичностью (90,2% и 69,8% для мужчин и женщин соответственно) в отношении критериев метаболического синдрома и может рассматриваться как биомаркер последнего. Более того, отношение правдоподобия соотношения адипонектин/лептин в диагностических моделях не зависело от величины индекса массы тела пациентов [17]; точкой разделения для соотношения адипонектин/лептин с высокой предсказуемой ценностью в отношении риска возникновения метаболического синдрома для мужской и женской популяции является 0,59 (чувствительность =72%, специфичность =70%) и 1,04 (чувствительность =72%, специфичность =69%) соответственно. Интересно, что концентрация лептина у больных с ожирением была достоверно выше, чем у здоровых лиц, независимо от его вида (абдоминальное или общее) [19]. Необходимо отметить, что описана устойчивая ассоциация между вероятностью возникновения колоректального рака и количеством кластеров метаболического синдрома [31]. При этом концентрация лептина в крови позитивно коррелировала с агрессивным типом тумор-ассоциированного фенотипа с высоким риском экстрамурального метастазирования. Однако последняя зависимость обнаружена только у мужчин с метаболическим синдромом, тогда как у женщин аналогичная взаимосвязь отсутствовала [31]. В то же время, у женщин избыточный циркулирующий уровень лептина позитивно коррелировал с

риском возникновения рака/аденокарциномы молочной железы [13]. При этом экспрессия мРНК лептина и Ob-R в адипоцитах молочной железы и клетках опухолей была существенно выше у пациенток с метаболическим синдромом, чем у женщин с нормальной массой тела. Кроме того, установлена ассоциация между повышением уровня лептина в крови и риском возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Исследователи предположили, что основной причиной выявленной взаимосвязи является мощный фиброгенный потенциал лептина, хотя основная причина обнаруженного феномена остается не вполне понятной. Достаточно сложно утверждать, что избыточный уровень лептина у пациентов с ожирением или метаболическим синдромом следует рассматривать как онкомаркер. Однако приведенные данные не следует игнорировать и, вероятно, необходимо подвергнуть проверке в специально спланированном исследовании.

У детей и подростков циркулирующий уровень лептина линейно позитивно коррелировал не только с выраженностью ожирения, но и содержанием фибриногена и С-РП [33]. Более того, удалось установить, что верхние квартили концентрации лептина тесно и позитивно ассоциируются с количеством кардиоваскулярных факторов риска, независимо от наличия избыточной массы тела или ожирения [44]. Аналогичные данные получены у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне [7,26]. При этом концентрация циркулирующего лептина прогрессивно возрастала пропорционально количеству остановок дыхания [52], а также позитивно коррелировала с уровнем глюкозы натощак, фибриногена, PAI-1, общим ХС, ХС ЛПНП, ТГ [7].

Кроме того, к настоящему времени циркулирующий уровень лептина рассматривают в качестве предиктора наступления ТИА/инсульта/когнитивных нарушений/депрессий, а также болезни Альцгеймера у пациентов с метаболическим синдромом [21]. Установлена взаимосвязь между содержанием лептина и нарушением вазодилатирующей функции эндоневральных микрососудов в анимационной модели. Полагают, что последний эффект, ассоциированный, в частности, с прогрессирующими пролиферативными изменениями эндотелия артериол, может лежать в основе негативного влияния лептина в отношении возникновения цереброваскулярных событий. В ряде клинических исследований проводили параллель между величиной кардиометаболического риска и уровнем циркулирующего лептина [47,61,62]. Однако полученные данные оказались чрезвычайно противопо-

речивыми [4]. Особенно показательными являются полученные сведения о взаимоотношениях между уровнем лептина и тяжестью дисфункции миокарда у пациентов с ожирением или липодистрофией различного возраста [4,26,29]. Оказалось, что адипоцитарная дисфункция, связанная с дисрегуляцией системы лептин-адипонектин-ФНО-альфа, устойчиво коррелирует с риском наступления неблагоприятных клинических исходов у пожилых пациентов с липодистрофией, тогда как среди более молодых лиц или больных с ожирением ближайший и отдаленный прогноз определенно лучше [6,39].

Выводы

Существующих данных не достаточно для того, чтобы рекомендовать мониторинг циркулирующей концентрации лептина как суррогатного маркера метаболического синдрома и кардиометаболического риска в рутинной клинической практике.

Список литературы

1. Чубенко А.Е. Лептин и метаболический синдром / Чубенко А.Е., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. // Росс. Физиол. журн. – 2010. – №96 (10). – P. 945–965
2. Aizawa-Abe M. Ob gene / Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., Nakao K. // Nihon Rinsho. – 2000. – №58, Suppl 1. – P. 551–555.
3. Alberti K.G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. // Circulation. – 2009. – №120 (16). – P. 1640–1645.
4. Arai Y. Adipokines and aging / Arai Y., Takayama M., Abe Y., Hirose N. // J Atheroscler. Thromb. – 2011. – №18 (7). – P. 545–550.
5. Asahara N. Leptin, high molecular weight adiponectin / Asahara N. // Nihon Rinsho. – 2011. – №69, Suppl 1. – P. 507–511.
6. Azadbakht L. A cross-over trial on soy intake and serum leptin levels in women with metabolic syndrome / Azadbakht L., Esmailzadeh A. // J Res Med Sci. – 2010. – №15 (6). – P. 317–323.
7. Basoglu O.K. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome / Basoglu O.K., Sarac F., Sarac S., Uluer H., Yilmaz C. // Ann Thorac Med. – 2011. – №6 (3). – P. 120–125.
8. Baudrand R. Increased urinary glucocorticoid metabolites are associated with metabolic syndrome, hypo adiponectinemia, insulin resistance and β cell dysfunction / Baudrand R., Campino C., Carvajal C.A., Olivieri O., Guidi G., Faccini G., Sateler J., Cornejo J., Martin B.S., Dominguez J.M., Cerda J., Mosso L.M., Owen G.I., Kalergis A.M., Fardella C.E. // Steroids. – 2011. – Oct 5. [Epub ahead of print].
9. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions / Beltowski J. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – №39 (2). – P. 168–178.
10. Boguszewski C.L. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain / Boguszewski C.L., Paz-Filho G., Velloso L.A. // Endokrynol. Pol. – 2010. – №61 (2). – P. 194–206.
11. Borel J.C. Noninvasive Ventilation in Mild obesity hypoventilation syndrome: A randomized controlled trial / Borel J.C., Tamisier R., Gonzalez-Bermejo J., Baguet J.P., Monneret D., Arnol N., Roux-Lombard P., Wuyam B., Levy P., Pepin J.L. // Chest. – 2012. – №141 (3). – P. 692–702.
12. Bray G.A. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin / Bray G.A., York D.A. // Recent Prog Horm Res. – 1998. – №53. – P. 95–117.
13. Carroll P.A. Influence of the metabolic syndrome on leptin and leptin receptor in breast cancer / Carroll P.A., Healy L., Lysaght J., Boyle T., Reynolds J.V., Kennedy M.J., Pidgeon G., Connolly

- E.M. // Mol. Carcinog. – 2011. – №50 (8). – P. 643–651.
14. De Luis D.A. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene and metabolic syndrome in obese patients / De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R., Castro M.J. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – №15 (5). – P. 463–468.
15. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / DeFronzo R.A. // Diabetologia. – 2010. – №53 (7). – P. 1270–1287.
16. Carmo J.M. Control of blood pressure, appetite, and glucose by leptin in mice lacking leptin receptors in proopiomelanocortin neurons / Carmo J.M., da Silva A.A., Cai Z., Lin S., Dubinin J.H., Hall J.E. // Hypertension. – 2011. – №57 (5). – P. 918–926.
17. Enns J.E. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions / Enns J.E., Taylor C.G., Zahradka P. // J. Obes. – 2011. – 168659.
18. Enriori P.J. Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance / Enriori P.J., Sinnayah P., Simmonds S.E., Garcia Rudaz C., Cowley M.A. // J. Neurosci. – 2011. №31 (34). – P. 12189–12197.
19. Esteghamati A. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects / Esteghamati A., Noshad S., Khalilzadeh O., Morteza A., Nazeri A., Meysamie A., Esteghamati A., Nakhjavani M. // Arch. Med. Res. – 2011. – №42 (3). – P. 244–251.
20. Esteghamati A. Leptin cut-off values for determination of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007) / Esteghamati A., Zandieh A., Zandieh B., Khalilzadeh O., Meysamie A., Nakhjavani M., Gouya M.M. // Endocrine. – 2011. – №40 (1). – P. 117–123.
21. Farooqui A.A. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders / Farooqui A.A., Farooqui T., Panza F., Frisardi V. // Cell. Mol. Life Sci. – 2011. – Oct 15. [Epub ahead of print].
22. Frühbeck G. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism / Frühbeck G., Salvador J. // Diabetologia. – 2000. – №43 (1). – P. 3–12.
23. Fukuhara A. Adiponectin, leptin, adiponin / Fukuhara A., Otsuki M., Shimomura I. // Nihon Rinsho. – 2011. – №69, Suppl 1. – P. 221–224.
24. Garcia-Mayor R.V. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage / Garcia-Mayor R.V., Andrade M.A., Rios M., Lage M., Dieguez C., Casanueva F.F. // J. Clin. Endocrinol Metab. – 1997. – №82 (9). – P. 2849–2855.
25. Gonzalez-Bulnes A. Ovulation, Implantation and Placentation in Females with Obesity and Metabolic Disorders: Life in the Balance. Endocr. Metab. Immune Disord / Gonzalez-Bulnes A., Pallares P., Ovilob C. // Drug Targets. – 2011. – №11 (4). – P. 285–301.
26. Gormez S. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- α and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease / Gormez S., Demirkan A., Atalar F., Caynak B., Erdim R., Sozer V., Gunay D., Akpinar B., Ozbek U., Buyukdevrim A.S. // Intern. Med. – 2011. – №50 (8). – P. 805–810.
27. Gupta A. Association between circulating leptin and insulin resistance, the lipid profile, and metabolic risk factors in North Indian adult women / Gupta A., Gupta V., Agrawal S., Natu S.M., Agrawal C.G., Negi M.P., Tiwari S. // Biosci Trends. – 2010. – №4 (6). – P. 325–332.
28. Hahn S. Leptin. Neuroendocrine Wirkung und Einflüsse auf den menstruellen Zyklus / Hahn S., Tan S., Janssen O.E. // Gynecol Endocrinol. – 2006. – №4 (1). – P. 33–38.
29. Hall J.I. Leptin/adiponectin ratio in patients with coronary heart disease: comparing subjects with and without metabolic syndrome / Hall J.I., Vora N., Langworthy R., Stock S., Momin A., Sherwood R.A., le Roux C.W., Alaghband-Zadeh J. // Ann Clin Biochem. – 2011. – №48 (Pt 4). – P. 327–331.
30. Hassink S.G. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development / Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E., Opentanova I., Considine R.V., Caro J.F. // Pediatrics. – 1996. – №98 (2 Pt 1). – P. 201–203.
31. Healy L. Metabolic syndrome and Leptin are Associated with

- Adverse Pathological Features in Male Colorectal Cancer Patients / Healy L., Howard J., Ryan A., Beddy P., Mehigan B., Stephens R., Reynolds J. // *Colorectal Dis.* – 2012. – №14 (2). – P. 157–165.
32. *Hong H.R.* Clustering of metabolic syndrome risk factors associated with lifestyle factors and serum leptin in Korean children / *Hong H.R., Cho J.K., Lee J.Y., Park J.K., Kang H.S.* // *Pediatr. Exerc. Sci.* – 2011. – №23 (2). – P. 270–280.
 33. *Horigome H.* Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children / *Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M., Kato Y., Takahashi H., Sumazaki R.* // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2012. – №18 (2). – P. 189–194.
 34. *Howard J.K.* Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haplinsufficiency of *Socs3* / *Howard J.K., Cave B.J., Oksanen L.J., Tzamelis L., Bjorbaek C., Flier J.S.* // *Nat. Med.* – 2004. – №10 (10). – P. 734–738.
 35. *Kajikawa Y.* Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors / *Kajikawa Y., Ikeda M., Takemoto S., Tomoda J., Ohmaru N., Kusachi S.* // *Int. Heart J.* – 2011. – №52 (1). – P. 17–22.
 36. *Kotani K.* Leptin:adiponectin ratio and metabolic syndrome in the general Japanese population / *Kotani K., Sakane N.* // *Korean J Lab Med.* – 2011. – №31 (3). – P. 162–166.
 37. *Larsson H.* Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women / *Larsson H., Elmståhl S., Åhrén B.* // *Diabetes.* – 1996. – №45 (11). – P. 1580–1584.
 38. *Lecke S.B.* Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome / *Lecke S.B., Mattei F., Morsch D.M., Spritzer P.M.* // *Fertil. Steril.* – 2011. – №95 (6). – P. 2044–2049.
 39. *Li W.C.* Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults / *Li W.C., Hsiao K.Y., Chen I.C., Chang Y.C., Wang S.H., Wu K.H.* // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – №10. – P. 36.
 40. *Lin Y.H.* Plasma leptin levels and digital pulse volume in obese patients without metabolic syndrome – a pilot study / *Lin Y.H., Ho Y.L., Lee J.K., Huang H.L., Huang K.C., Chen M.F.* // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – №412 (9–10). – P. 730–734.
 41. *Lord G.M.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / *Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R., Lechler R.I.* // *Nature.* – 1998. – №394 (6696). – P. 897–901.
 42. *Mirza S.* Adiponectin/leptin ratio and Metabolic Syndrome in a Mexican American population / *Mirza S., Qu H.Q., Li Q., Martinez P.J., Rentfro A.R., McCormick J.B., Fisher-Hoch S.P.* // *Clin Invest Med.* – 2011. – №34 (5). – E290.
 43. *Montague C.T.* Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution / *Montague C.T., Prins J., Sanders B. et al.* // *Diabetes.* – 1997. – №46. – P. 342–347.
 44. *Moran O.* Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects / *Moran O., Phillip M.* // *Pediatr Diabetes.* – 2003. – №4 (2). – P. 101–109.
 45. *Nukitragasan N.* Effect of Peucedanum japonicum Thunb on the Expression of Obesity-Related Genes in Mice on a High-Fat Diet / *Nukitragasan N., Okabe T., Toda T., Inafuku M., Iwasaki H., Yanagita T., Oku H.* // *J Oleo Sci.* – 2011. – №60 (10). – P. 527–536.
 46. *Pallett A.L.* Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets / *Pallett A.L., Morton N.M., Cawthorne M.A., Emilsson V.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – №238 (1). – P. 267–270.
 47. *Papoutsakis C.* Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin / *Papoutsakis C., Yannakoulia M., Ntalla I., Dedoussis G.V.* // *Metabolism.* – 2012. – №61 (2). – P. 140–145.
 48. *Rahmouni K.* Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow / *Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L.* // *Hypertension.* – 2003. – №41 (3 Pt 2). – P. 763–767.
 49. *Rao F.* Genetic Variation Within a Metabolic Motif in the Chromogranin A Promoter: Pleiotropic Influence on Cardiometabolic Risk Traits in Twins / *Rao F., Chiron S., Wei Z., Fung M.M., Chen Y., Wen G., Khandrika S., Ziegler M.G., Benyamin B., Montgomery G., Whitfield J.B., Martin N.G., Waalen J., Hamilton B.A., Mahata S.K., O'Connor D.T.* // *Am J Hypertens.* – 2012. – №25 (1). – P. 29–40.
 50. *Ronti T.* The endocrine function of adipose tissue: an update / *Ronti T., Lupattelli G., Monnarino E.* // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – №64. – P. 355–365.
 51. *Saad M.F.* Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity / *Saad M.F., Riad-Gabriel M.G., Khan A., Sharma A., Michael R., Jinagouda S.D., Boyadjian R., Steil G.M.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – №83 (2). – P. 453–459.
 52. *Sánchez-de-la-Torre M.* The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones / *Sánchez-de-la-Torre M., Mediano O., Barceló A., Pirola J., de la Peña M., Esquinas C., Miro A., Durán-Cantolla J., Agustí A.G., Capote F., Marin J.M., Montserrat J.M., García-Río F., Barbé F.* // *Sleep Breath.* – 2011. – Sep 13. [Epub ahead of print]
 53. *Sari R.* The relationship between plasma leptin levels and chronic complication in patients with type 2 diabetes mellitus / *Sari R., Balci M.K., Apaydin C.* // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – №8 (6). – P. 499–503.
 54. *Scuteri A.* Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the SardinIA Study / *Scuteri A., Orru M., Morrell C., Piras M.G., Taub D., Schlessinger D., Uda M., Lakatta E.G.* // *Atherosclerosis.* – 2011. – №215 (2). – P. 459–464.
 55. *Shigemura N.* Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures / *Shigemura N., Ohta R., Kusakabe Y., Miura H., Hino A., Koyano K., Nakashima K., Ninomiya Y.* // *Endocrinology.* – 2004. – №145 (2). – P. 839–847.
 56. *Sierra-Honigsmann M.R.* Biological action of leptin as an angiogenic factor / *Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C., García-Cardena G., Papapetropoulos A., Sessa W.C., Madge L.A., Schechner J.S., Schwabb M.B., Polverini P.J., Flores-Riveros J.R.* // *Science.* – 1998. – №281 (5383). – P. 1683–1686.
 57. *Toda C.* Mechanism of dysregulated energy homeostasis in metabolic syndrome / *Toda C.* // *Nihon. Rinsho.* – 2011. – №69, Suppl 1. – P. 133–137.
 58. *Vuagnat B.A.* Evidence for a leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat / *Vuagnat B.A., Pierroz D.D., Lalaoui M., Englaro P., Pralong F.P., Blum W.F., Aubert M.L.* // *Neuroendocrinology.* – 1998. – №67 (5). – P. 291–300.
 59. *Wang S.N.* Leptin in hepatocellular carcinoma / *Wang S.N., Lee K.T., Ker C.G.* // *World J Gastroenterol.* – 2010. – №16 (46). – P. 5801–5809.
 60. *Wiwanitkit S.* Insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein and metabolic syndrome / *Wiwanitkit S., Wiwanitkit V.* // *Ann. Thorac Med.* – 2011. – №6 (4). – P. 243.
 61. *Younus S.* Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity / *Younus S., Rodgers G.* // *Am. Heart Hosp. J.* – 2011. – №9 (1). – E28–32.
 62. *Yun J.E.* Association of the leptin to high-molecular-weight adiponectin ratio with metabolic syndrome / *Yun J.E., Won S., Mok Y., Cui W., Kimm H., Jee S.H.* // *Endocr. J.* – 2011. – №58 (9). – P. 807–815.

Сведения об авторах:

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

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

Надійшла в редакцію 23.07.2012 р.