

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-056.257-07: 616.153.96

А.С. Керимкулова, О.С. Лунегова, А.Э. Миррахимов, Н.Т. Алибаева, К.В. Неронова, А.А. Байрамукова, Э.М. Миррахимов

АССОЦИАЦИЯ ЛЕПТИНА С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В ГРУППЕ ЭТНИЧЕСКИХ КИРГИЗОВ

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, Бишкек

Цель исследования – оценить взаимосвязь лептина с липидными показателями в группе этнических киргизов. Обследовано 322 этнических киргиза (145 мужчин, 177 женщин) от 30 до 75 лет. Пациентам проведено общеклиническое, антропометрическое (рост, масса тела, окружность талии – ОТ, бедер – ОБ) обследования, подсчитывался индекс массы тела (ИМТ). Определяли уровень глюкозы (натощак) плазмы крови, спектра липидов и лептина сыворотки крови. Средний возраст пациентов составил 51,7±9,6 года, а средний уровень лептина – 7,8 нг/мл. Участников исследования разделили на 3 группы в зависимости от терции лептина (< 3,0; 3,0–5,51; ≥ 5,52 нг/мл у мужчин; < 9,6; 9,6–16,6; ≥ 16,7 нг/мл у женщин). У пациентов верхнего терция по сравнению с нижними отмечены большие значения триглицеридов (ТГ) ($p < 0,001$), общего холестерина (ОХ) ($p = 0,001$) у мужчин и ТГ ($p = 0,02$) у женщин. Лептин коррелировал с ИМТ (у мужчин: $r = 0,72$, $p < 0,001$; у женщин $r = 0,74$, $p < 0,001$), ОТ (у мужчин: $r = 0,68$, $p < 0,001$; у женщин: $r = 0,65$, $p < 0,001$), концентрацией ТГ (у мужчин: $r = 0,301$, $p < 0,001$; у женщин $r = 0,194$, $p < 0,05$). У мужчин лептин коррелировал с ОХ ($r = 0,214$, $p < 0,05$), у женщин – с холестерином липопротеинов высокой плотности ($r = -0,156$, $p < 0,05$). Уровень лептина в группе этнических киргизов ассоциируется с дислипидемией, ожирением, в том числе абдоминальным.

Ключевые слова: лептин, дислипидемия, ожирение, абдоминальное ожирение

A.S. Kerimkulova, O.S. Lunegova, A.E. Mirrakhimov, N.T. Alibayeva, K.V. Neronova, A.A. Baiyramukova, E.M. Mirrakhimov

THE ASSOCIATION OF LEPTIN WITH DISLIPIDEMIA IN GROUP OF ETHNIC KIRGHIZ

The academician M. Mirrakhimov national center of cardiology and therapy, Bishkek, Kyrgyzstan

The article deals with results of evaluation of relationship between leptin and lipid indicators in group of ethnic Kirghiz. The sampling included 322 ethnic Kirghiz (145 males and 177 females) aged from 30 to 75 years. To all patients was applied general clinical examination, anthropometric examination (height, body mass, waist circumference, thighs circumference). The body mass index was calculated. The level of glucose (on an empty stomach), lipids spectrum and leptin of blood serum were measured. The average age of patients consisted 57.7±9.6 years and average level of leptin was 7.8 ng/ml. The patients were allocated to three groups depending of tertile of leptin (<3; 3.0-5.51; ≥5.52 ng/ml in males; 9.6; 9.6-16.6; ≥ 16.7 ng/ml in females). In patients from upper tertile as compared with patients from lower tertiles are noted high values of triglycerides ($p < 0.001$), total cholesterol ($p < 0.001$), in males and triglycerides ($p = 0.02$) in females. Leptin correlated with body mass index (in males: $r = 0.68$, $p < 0.001$; in females: $r = 0.74$, $p < 0.001$), concentration of triglycerides (in males: $r = 0.301$, $p < 0.001$; in females: $r = 0.194$, $p < 0.001$). Leptin correlated with total cholesterol in males ($r = 0.214$, $p < 0.05$) and with cholesterol of lipoproteins of high density in females ($r = -0.156$, $p < 0.05$). The level of leptin in group of ethnic Kirghiz is associated with dislipidemia, obesity, including abdominal obesity.

Key words: leptin, dislipidemia, obesity, abdominal obesity

Введение. Ожирение связано с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [7], механизмы, которые лежат в основе этой ассоциации изучены не полностью. Возможным связующим звеном между ожирением и нарушением метаболизма липидов является лептин – полипептид из 167 аминокислотных остатков, который секретируют адипоциты [14]. С момента открытия в 1994 г. [23] лептин привлек к себе пристальное внимание исследователей, поскольку выявлено, что его содержание в организме отражает объем накопленной жировой ткани и тесно связано с индексом массы тела (ИМТ) [20]. Данные об ассоциации лептина с дислипидемией противоречивы [12]. В одних исследованиях обнаружена положительная корреляция лептина с триглицеридами (ТГ) и не выявлено взаимосвязи с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС

ЛПВП) [5, 13]. В других работах обнаружена корреляция лептина только с ХС ЛПВП [2].

Уровень лептина у киргизов ранее не исследовали. Целью настоящей работы было: оценить взаимосвязь лептина с показателями липидов в группе этнических киргизов.

Материалы и методы. В исследование включены 322 этнических киргиза (145 мужчин, 177 женщин) старше 30 лет, постоянно проживающих в Кыргызской Республике, которые откликнулись на объявление о предстоящем исследовании. Обследование пациентов проводили с апреля по июнь 2008 г. В исследование не включались: лица, перенесшие длительное голодание, оперативные вмешательства, проведенные менее чем за 1 мес до обследования; с тяжелыми хроническими заболеваниями печени, почек; дисфункцией щитовидной железы; принимающие кортикостероидные, гиполлипидемические препараты; беременные; больные сахарным диабетом (СД), получающие инсулин. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова.

Для корреспонденции:

Керимкулова Алина Суйунтбековна,
ассистент каф. факультетской терапии им. М.Е. Вольского
Адрес: 720040, Киргизстан, Бишкек, ул. Т. Молдо, 3
E-mail: alinakg@gmail.com

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 322)

Показатель	Значение
Возраст, годы	51,7±9,6
Пол (мужской), абс. (%)	145 (45)
Ожирение, абс. (%)	94 (29,2)
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,8
АО, абс. (%)	136 (42,2)
ОТ, см	91,2±11,5
АГ, абс. (%)	135 (41,9)
САД, мм рт. ст.	135±22
ДАД, мм рт. ст.	85±12
СД, абс. (%)	22 (6,8)
Глюкоза*, ммоль/л	5,48 [5,1; 5,9]
Лептин*, нг/мл	7,8 [4,0; 14,7]

Примечание. * – данные представлены как медиана (25–75%); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Пациентам проведено общеклиническое обследование; оно включало: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии – ОТ, бедер – ОБ) и артериального давления. ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ ≥ 102 см у мужчин, и ≥ 88 см – у женщин [7].

Лабораторные исследования включали определение уровня глюкозы (натощак) плазмы крови, липидного спектра (общий холестерин (ОХ), ТГ, ХС ЛПВП, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)), уровня лептина сыворотки крови. После центрифугирования отделяли сыворотку и замораживали при температуре -20°C. Все биохимические анализы проведены в *Dir adjoint du département Hommes, Natures, Musée de l'Homme* (Париж, Франция). Концентрацию лептина определяли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. ХС ЛПНП высчитывался по формуле W. Friedewald [6].

Статистический анализ провели с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Для сравнения переменных с нормальным распределением использовался *t* критерий Стьюдента, данные представлены как среднее±стандартное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна–Уитни, данные представлены как медиана (25-й; 75-й квартили). При сравнении количественных данных в группах использовался тест Краскела–Уоллиса для независимых групп. Сравнение групп по бинарному признаку проводилось по критерию χ^2 . С целью изучения связи между переменными применялась ранговая корреляция по Спирмену. Критерием статистической значимости считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 51,7±9,6 года, а средний уровень лептина – 7,8 нг/мл. У 29,2% обследованных пациентов обнаружено ожирение, у 41,9% – артериальная гипертензия (АГ), у 42,2% – АО, а 6,8% страдали СД 2-го типа (табл. 1). Анализ липидного спектра выявил гипертриглицеридемию у 30,1% и низкий уровень ХС ЛПВП – у 59,9% участников исследования.

Для оценки взаимосвязи лептина с метаболическими факторами риска все участники исследования разделены на 3 группы в зависимости от терциля (третья часть) лептина (у мужчин: < 3,0; 3,0–5,51; ≥ 5,52 нг/мл (табл. 2); у женщин: < 9,6; 9,6–16,6; ≥ 16,7 нг/мл (табл. 3)).

Сравнительный анализ по группам показал значимую разницу в возрасте у мужчин: в III терциле участники исследования были моложе ($p = 0,03$). В то же время у пациентов с верхнего терциля лептина по сравнению с нижними, выявлены большие значения ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и гликемии. Распространенность ожирения и АО увеличивалась с повышением уровня лептина. Описанную динамику проследили и у женщин, хотя по возрасту пациенток сравниваемые группы были сопоставимы. Анализ параметров липидного спектра выявил значимые изменения в содержании ТГ как у мужчин ($p < 0,001$), так и у женщин ($p = 0,02$). Со стороны других компонентов липидного спектра у пациентов обоих полов существенной динамики не было, за исключением ОХ у мужчин ($p = 0,001$) (см. табл. 2, 3).

Далее нами были проведены подсчеты коэффициента корреляции Спирмена между уровнем лептина и антропометрическими, лабораторными показателями (табл. 4). Значимой корреляции лептина с возрастом не выявлено. У пациентов обоих полов лептин положительно коррелировал с ИМТ, ОТ, концентрацией ТГ и глюкозы в крови. В то же время у

Таблица 2

Характеристика пациентов по уровню лептина* (мужчины)

Показатель	I терциль (n = 47)	II терциль (n = 50)	III терциль (n = 48)	p
Возраст, годы	53,3±11,3	55,9±8,6	51,2±9,2	0,03
Ожирение, абс. (%)	0 (0)	4 (8)	23 (47,9)	0,000
ИМТ, кг/м ²	23,3±2,4	26,4±2,5	29,4±3,7	0,000
АО, абс. (%)	1 (2,1)	10 (20)	28 (58,3)	0,000
ОТ, см	84,9±8,5	94,9±6,3	102,2±10,8	0,000
ОТ/ОБ	0,92±0,07	0,95±0,05	0,97±0,07	0,000
Сахар [#] , ммоль/л	5,3 [5,03; 5,6]	5,6 [5,2; 6,2]	5,7 [5,3; 6,5]	0,003
ОХ, ммоль/л	4,7±0,9	5,6±1,3	5,3±0,9	0,001
ТГ [#] , ммоль/л	1,06 [0,8; 1,5]	1,9 [1,2; 2,6]	1,7 [1,2; 2,4]	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,02±0,3	1,04±0,3	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,03±0,8	3,6±1,3	3,4±0,8	0,3

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – терцили лептина: < 3,0; 3,0–5,51; ≥ 5,52; [#] – данные представлены как медиана (25–75%).

Таблица 3

Характеристика пациентов по уровню лептина* (женщины)

Показатель	I терциль (n = 56)	II терциль (n = 61)	III терциль (n = 60)	p
Возраст, годы	48,8±11	50,8±7,9	51±8,3	0,2
Ожирение, абс. (%)	4 (7,1)	20 (32,8)	43 (71,7)	0,000
ИМТ, кг/м ²	23,7±3,6	28,3±2,9	32,5±4,9	0,000
АО, абс. (%)	9 (16,1)	35 (57,4)	53 (88,3)	0,000
ОТ, см	79,6±9,5	89,9±8,2	96,5±9,3	0,000
ОТ/ОБ	0,83±0,07	0,88±0,06	0,87±0,06	0,000
Сахар [#] , ммоль/л	5,2 [4,9; 5,6]	5,5 [5,2; 5,9]	5,6 [5,3; 6,1]	0,000
ОХ, ммоль/л	4,8±1,09	5,06±0,9	5,05±1,1	0,2
ТГ [#] , ммоль/л	0,9 [0,7; 1,3]	1,16 [0,9; 1,5]	1,2 [0,9; 1,7]	0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,19±0,3	1,19±0,3	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,9	3,3±0,9	3,2±0,8	0,1

Таблица 4

Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем лептина и независимыми факторами

Показатель	Мужчины (n = 145)	Женщины (n = 177)
Возраст	-0,063	0,127
ИМТ	0,72**	0,74**
ОТ	0,684**	0,649**
ОХ	0,214 [#]	0,09
ТГ	0,301**	0,194 [#]
ХС ЛПВП	-0,079	-0,156 [#]
ХС ЛПНП	0,163	0,126
Сахар	0,256*	0,306**

Примечание. [#] – $p < 0,05$; * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

мужчин обнаружена корреляция лептина с ОХ, а у женщин – отрицательная корреляция с ХС ЛПВП (см. табл. 4).

Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами жировой ткани, является регулятором массы тела, стимулирует физиологические механизмы в соответствии с состоянием энергетического баланса организма, информируя гипоталамус о количестве жирных кислот, накопленных в адипоцитах. Лептин играет важную роль в регуляции пищевого поведения: его концентрация снижается в состоянии голода и увеличивается после приема пищи [15]. Известно, что уровень лептина отражает объем жировой ткани в организме, при этом в исследованиях гиперлептинемия сопутствовала общему ожирению и АО [19]. В настоящей работе содержание лептина сыворотки крови значимо ассоциировалось с ожирением и АО. При этом обнаружена достоверная корреляция лептина с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ у пациентов обоих полов.

Среди обследованных пациентов уровень лептина был в 3,1 раза выше у женщин, чем у мужчин. Аналогичные результаты показаны и в других исследованиях [14]. Гендерные различия в содержании лептина могут быть обусловлены действием половых гормонов: предполагается, что андрогены оказывают супрессивное влияние на концентрацию лептина [22]. Тем не менее исследования ассоциации лептина с эстрогенами и прогестероном показали противоречивые результаты [8]. В то же время половой диморфизм в содержании лептина может быть следствием влияния и других факторов: функциональных различий гипоталамуса [18], большего содержания у женщин жировой ткани и подкожных жировых запасов [11]. Поскольку лептин секретируется преимущественно подкожными адипоцитами, то его уровень больше ассоциируется с подкожной, чем околосальниковой жировой тканью [16].

Исследования ассоциации лептина с липидами сыворотки крови показали противоречивые результаты. В одних исследованиях не выявлено взаимосвязи лептина с параметрами липидного спектра [1, 10]. В других работах показана достоверная положительная корреляция между лептином и ХС ЛПВП [2, 17], а также ТГ [13, 19]. Нами выявлена положительная корреляция лептина с ОХ у мужчин и слабая отрицательная корреляция с ХС ЛПВП у женщин, что, вероятно, обусловлено более высокой распространенностью гиперхолестеринемии и сниженного ХС ЛПВП среди мужчин и женщин соответственно. В то же время среди пациентов обоих полов уровень лептина значимо коррелировал с содержанием ТГ. Действительно, среди биохимических маркеров именно ТГ накапливаются в жировой ткани как основная форма субстрата энергии, что объясняет его корреляцию с лептином [4]. Кроме того, в исследованиях показано, что лептин ассоциируется с факторами, отвечающими за метаболизм липидов: гиперлептинемия ассоциировалась с повышенным синтезом и сниженной абсорбцией холестерина [9]. К тому же лептин специфично угнетает ген, кодирующий стеарил коэнзим-А десатуразу-1 (stearoyl-CoA desaturase-1) – фермент, участвующий в синтезе жирных

кислот, ТГ и липопротеинов очень низкой плотности в печени [3]. Однако точные механизмы регуляции лептином синтеза липидов в печени изучены не полностью и нуждаются в дальнейших исследованиях.

Заключение. Гиперлептинемия, в особенности у лиц с ожирением, следует расценивать как признак энергетического дисбаланса, нарушений углеводного и липидного метаболизма, которые ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Очевидно, лептин, являясь биомаркером жировой ткани, отражает не изученную до настоящего времени активность адипоцитов и содержит важную информацию относительно риска сосудистых заболеваний [21]. Результаты нашего исследования показали, что уровень лептина ассоциируется с общим ожирением и АО, дислипидемией. В то же время необходимы дальнейшие крупномасштабные проспективные исследования для лучшего понимания и точного исследования физиологических и патологических функций лептина.

Авторы выражают благодарность Е. Heier, Dir adjoint du département Hommes, Natures, Musée de l'Homme (Париж, Франция) за проведение биохимических анализов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Shoumer K.A., Anyaoku V., Richmond W., Johnston D.G. Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin. Endocrinol.* 1997; 47: 153–9.
2. Chapman I.M., Wittert G.A., Norman R.J. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin. Endocrinol.* 1997; 46: 175–81.
3. Cohen P., Friedman J.M. Leptin and the control of metabolism: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J. Nutr.* 2004; 134: 2455S–63S.
4. Comizio R., Pietrobello A., Tan Y.X. et al. Total body lipid and triglyceride response to energy deficit: relevance to body composition models. *Am. J. Physiol.* 1998; 274 (5, Pt 1): E860–6.
5. Couillard C., Lamarche B., Mauriege P. et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Diabet Care.* 1998; 21: 782–6.
6. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499–502.
7. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Curr. Opin. Cardiol.* 2006; 21: 1–6.
8. Haffner S.M., Mykkanen L., Stern M.P. Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 581–5.
9. Hallikainen M., Kolehmainen M., Schwab U. et al. Serum adipokines are associated with cholesterol metabolism in the metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 383: 126–32.
10. Haluzik M., Fiedler J., Nedvidkova J., Ceska R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition.* 2000; 16: 429–33.
11. Ingelsson E., Larson M.G., Yin X. et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3149–57.
12. Kougiyas P., Chai H., Lin P.H. et al. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J. Surg. Res.* 2005; 126: 121–9.
13. Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M. et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 928–33.
14. Martins M.C., Faleiro L.L., Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev. Port. Cardiol.* 2012; 31 (11): 711–9.
15. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–25.

16. *Park K.G., Park K.S., Kim M.J.* et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2004; 63: 135–42.
17. *Rainwater D.L., Comuzzie A.G., VandeBerg J.L.* et al. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis.* 1997; 132: 237–43.
18. *Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T.* High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1289–95.
19. *Sinha M.K., Opentanova I., Ohannesian J.P.* et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1277–82.
20. *Soufi M., Sattler A.M., Herzum M.* et al. Molecular basis of obesity and the risk for cardiovascular disease. *Herz.* 2006; 31: 200–6.
21. *Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J.* et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104: 3052–6.
22. *Xi H., Zhang L., Guo Z., Zhao L.* Serum leptin concentration and its effect on puberty in Naqu Tibetan adolescents. *J. Physiol. Anthropol.* 2011; 30: 111–7.
23. *Zhang Y., Proenca R., Maffei M.* et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425–32.
8. *Haffner S.M., Mykkanen L., Stern M.P.* Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 146: 581–5.
9. *Hallikainen M., Kolehmainen M., Schwab U.* et al. Serum adipokines are associated with cholesterol metabolism in the metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 383: 126–32.
10. *Haluzik M., Fiedler J., Nedvidkova J., Ceska R.* Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition.* 2000; 16: 429–33.
11. *Ingelsson E., Larson M.G., Yin X.* et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3149–57.
12. *Kougiyas P., Chai H., Lin P.H.* et al. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J. Surg. Res.* 2005; 126: 121–9.
13. *Leyva F., Godsland I.F., Ghatei M.* et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 928–33.
14. *Martins M.C., Faleirob L.L., Fonseca A.* Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev. Port. Cardiol.* 2012; 31 (11): 711–9.
15. *Meier U., Gressner A.M.* Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–25.
16. *Park K.G., Park K.S., Kim M.J.* et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2004; 63: 135–42.
17. *Rainwater D.L., Comuzzie A.G., VandeBerg J.L.* et al. Serum leptin levels are independently correlated with two measures of HDL. *Atherosclerosis.* 1997; 132: 237–43.
18. *Sheu W.H., Lee W.J., Chen Y.T.* High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1289–95.
19. *Sinha M.K., Opentanova I., Ohannesian J.P.* et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1277–82.
20. *Soufi M., Sattler A.M., Herzum M.* et al. Molecular basis of obesity and the risk for cardiovascular disease. *Herz.* 2006; 31: 200–6.
21. *Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J.* et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104: 3052–6.
22. *Xi H., Zhang L., Guo Z., Zhao L.* Serum leptin concentration and its effect on puberty in Naqu Tibetan adolescents. *J. Physiol. Anthropol.* 2011; 30: 111–7.
23. *Zhang Y., Proenca R., Maffei M.* et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425–32.

REFERENCES

Поступила 18.01.13