

Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением

О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина, О.О. Большакова, Е.А. Чубенко, А.Е. Гаранина, В.Б. Тимошин, В.И. Ларионова, Е.И. Баранова, О.А. Беркович

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия
ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Беляева О.Д. — докторант ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Баженова Е.А. — докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Березина А.В. — старший научный сотрудник Института сердечно-сосудистых заболеваний докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Большакова О.О. — заведующая лабораторией артериальной гипертензии Института сердечно-сосудистых заболеваний докторант СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Чубенко Е.А. — аспирантка СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Гаранина А.Е. — клинический ординатор СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Тимошин В.Б. — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики с расширенной группой по эволюционной генетике ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (СПбГМПА); Ларионова В.И. — заведующая лабораторией молекулярной генетики с расширенной группой по эволюционной генетике СПбГМПА; Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР», кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, 197022 Санкт-Петербург, Россия. Тел.: +7 (812) 234-45-34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Беляева Ольга Дмитриевна).

Резюме

В работе был определен уровень лептина у больных абдоминальным ожирением — носителей различных генотипов гена лептина. Обследовано 472 пациента в возрасте 30–55 лет. Уровень лептина определяли методом иммуноферментного анализа, полиморфизм A19G гена лептина — методом полимеразно-цепной реакции. У больных абдоминальным ожирением (АО) уровень лептина выше, чем у здоровых лиц ($46,5 \pm 1,7$ и $24,4 \pm 3,56$ нг/мл, $p = 0,0001$). У женщин уровень лептина выше, чем у мужчин ($51,7 \pm 1,8$ и $29,7 \pm 3,1$ нг/мл, $p < 0,0001$). Уровень лептина у больных АО, носителей различных генотипов гена ЛН, не отличался. Среди больных АО было достоверно больше носителей GG генотипа, чем в общей популяции детей и подростков ($p = 0,04$).

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, лептин, полиморфизм гена лептина.

Leptin levels and A19G leptin gene polymorphisms in patients with abdominal obesity

O.D. Belyaeva, E.A. Bazhenova, A.V. Berezina, O.O. Bolshakova, E.A. Chubenko, A.E. Garanina, V.B. Timoshin, V.I. Larionova, E.I. Baranova, O.A. Berkovich

St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia
St Petersburg State Pediatric Academy, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., 197022 St Petersburg, Russia. Phone: +7 (812) 234-45-34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Belyaeva Olga, MD, PhD).

Abstract

Objective. Levels of leptin were analyzed in patients with abdominal obesity carrying different genotypes of leptin gene. **Design and methods.** 472 patients aged 30–55 years with abdominal obesity were studied. Leptin levels were determined by ELISA, and A19G leptin gene polymorphisms were evaluated by polymerase chain reaction. **Results and conclusion.** High leptin level has been observed in patients with abdominal obesity (46.5 ± 1.7 vs 24.4 ± 3.56 ng/ml in healthy subjects, $p = 0.0001$). Leptin levels were higher in women than in men (51.7 ± 1.8 vs 29.7 ± 3.1 ng/ml, $p < 0.0001$). Leptin levels in patients with abdominal obesity did not vary depending on different genotypes of leptin gene. The incidence of GG genotype was higher in patients with abdominal obesity vs. that in general population ($p = 0.04$).

Key words: abdominal obesity, leptin, leptin gene polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 15.04.09. и принята к печати: 23.07.09.

Введение

Ожирение — часто встречающееся в индустриально развитом обществе заболевание и его распространенность быстро увеличивается во всем мире. Ожирением страдает 10–25 % населения Европы, примерно треть населения США, и этот показатель продолжает расти [1–3].

Жировой тканью вырабатывается большое количество биологически активных веществ — адипоцитокинов, которые способны оказывать как местное ауто- и паракринное воздействие, так и системное эндокринное действие. Они могут как способствовать, так и противодействовать развитию различных, в том числе и сердечно-сосудистых, заболеваний. Лептин (ЛН) — один из адипоцитокинов. В настоящее время влияние ЛН на состояние сердечно-сосудистой системы изучено недостаточно.

Известно, что ожирение возникает вследствие наследственной предрасположенности (генетические изменения), влияния окружающей среды, образа жизни и/или их взаимодействия [4–8]. Предполагается, что ген ЛН, наряду с другими 430 генами, связаны с фенотипами ожирения у человека [8]. Однако биологических и эпидемиологических данных в настоящее время не достаточно для того, чтобы предложить какие-либо гены в качестве кандидатов для скрининговых исследований сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ожирением. Исходя из этого исследовательские работы, ведущиеся в направлении поиска генов-кандидатов, являются актуальными. В данной работе была проведена оценка уровней ЛН у больных абдоминальным ожирением (АО) — носителей различных генотипов гена ЛН.

Материалы и методы

В исследование были включены 472 пациента (71,6 % женщин и 28,4 % мужчин) в возрасте от 30 до 55 лет с АО. Согласно рекомендациям Международной Федерации Диабетологов (IDF, 2005), критерием АО служит окружность талии (ОТ) у мужчин более или равная 94 см, а ОТ у женщин — более или равная 80 см [9]. В нашем исследовании ОТ у мужчин составила $108,50 \pm 0,96$ см, а у женщин — $98,34 \pm 0,64$ см.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле [10]: $\text{масса тела}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$). При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, избыточную массу тела — от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, а ожирение было диагностировано при ИМТ, равным 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ и более. Нормальную массу тела имели 5,4 % пациентов, избыточную массу тела (ИЗМТ) — 33,6 % пациентов, а 61,0 % пациентов имели ожирение. Ожирение 1 степени выявлено у 37,6 % пациентов, 2 степени — у 15,8 % пациентов, 3 степени — у 7,6 % пациентов. ИМТ у мужчин и у женщин с АО не отличался ($31,61 \pm 0,53$ и $31,90 \pm 0,32$ $\text{кг}/\text{м}^2$ соответственно, $p > 0,5$).

Средний возраст пациентов с АО составил $46,0 \pm 0,4$ года. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался ($45,4 \pm 0,9$ и $46,2 \pm 0,5$ года соответственно, $p > 0,06$).

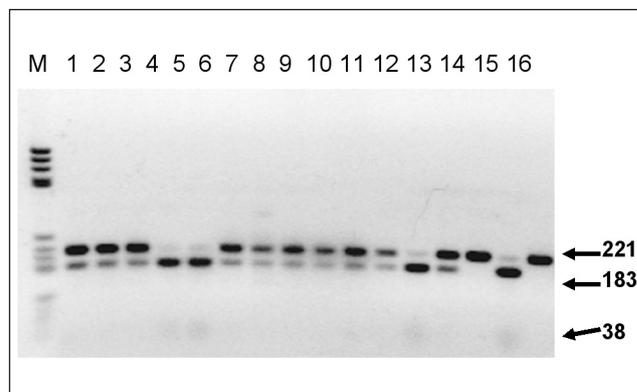
Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) выявлена у 67,8 % пациентов. Курили 37,3 % обследованных больных. Сахарный диабет тип 2 диагностирован при обследовании у 20,8 % пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 57,1 % больных с АО.

Группу сравнения составили 119 детей, находящихся на обследовании в дневном стационаре Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Эти обследованные рассматриваются как общая популяция детей и подростков города Санкт-Петербурга, у них проведены генетические исследования A19G полиморфизма гена лептина. Вторую группу сравнения по уровню лептина составили 34 человека сопоставимого возраста без АО.

Уровень ЛН, показатели липидного спектра сыворотки крови определялся с помощью метода иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). Уровень глюкозы плазмы крови определяли стандартным биохимическим методом. Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment, HOMA) с определением показателя инсулинорезистентности HOMA-IR [11]. Полиморфизм A19G гена ЛН определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом, используя последовательности олигонуклеотидных праймеров, описанных в работе Lucantoni R. et al. (2000). Вариант гена ЛН A19G локализован в нетранслируемой области 1-го экзона гена OB (Obese gene), замена A→G приводит к появлению рестрикционного сайта для эндонуклеазы Nsp VII.

Аллель «дикого» типа (A19) определяется электрофоретически как фрагмент размером 221 п.н., присутствие «мутантного аллеля» (19G) — как 2 фрагмента с молекулярной массой 183 и 38 п.н. соответственно (рис. 1).

Рисунок 1. Электрофореграмма продуктов амплификации гена лептина (OB) после обработки рестриктазой Nsp VII в 2 % агарозном геле



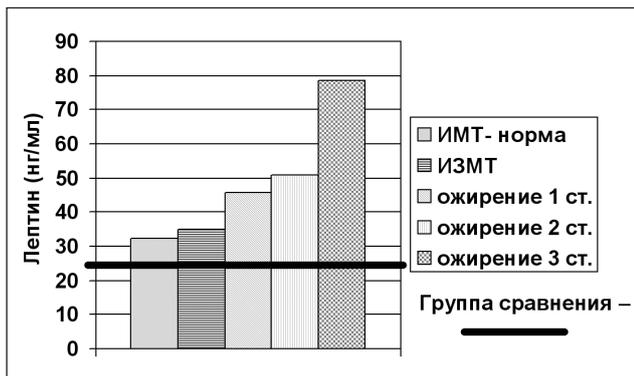
Примечания: М — маркер pBR322/HaeIII; генотип AA — 221 п.н. (14,16), AG — 221, 183, 38 пн (1,2,3,6–11), GG — 183, 38 п.н. (4,5,12,15).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 17.0RU для Windows.

Результаты

Уровень ЛН сыворотки крови был определен у 289 пациентов с АО и среднее значение этого показателя составило $46,5 \pm 1,7$ нг/мл. В группе сравнения уровень ЛН составил $24,4 \pm 3,56$ нг/мл и был достоверно ниже, чем у пациентов с АО ($p = 0,0001$). У пациентов с ожирением содержание ЛН в сыворотке крови было достоверно выше, чем у пациентов с ИЗМТ ($53,2 \pm 2,3$ и $34,9 \pm 2,1$ нг/мл соответственно, $p = 0,0001$). Уровень ЛН у пациентов с нормальным ИМТ был ниже, чем у больных с различными степенями ожирения. Уровень ЛН у пациентов с ИЗМТ был также ниже, чем у больных с ожирением 1, 2 и 3 степени. У пациентов с ожирением 1 степени уровень ЛН был достоверно ниже, чем у пациентов с ожирением 3 степени, и выше, чем у больных с ИЗМТ и нормальным ИМТ. Различия уровней ЛН были не достоверны только между группами больных с 1 и 2 степенью ожирения и между группами пациентов с нормальным ИМТ и ИЗМТ (рис. 2).

Рисунок 2. Уровень лептина у пациентов абдоминальным ожирением



Примечания: ИМТ — индекс массы тела; ИЗМТ — избыточная масса тела.

Выявлены достоверные связи между уровнем ЛН и ИМТ ($r = 0,47$; $p = 0,0001$), а также между уровнем ЛН и ОТ ($r = 0,25$; $p = 0,0001$).

Сывороточный уровень ЛН был достоверно выше у женщин, чем у мужчин ($51,7 \pm 1,8$ и $29,7 \pm 3,1$ нг/мл соответственно, $p < 0,0001$). Не было выявлено достоверных различий в уровнях ЛН сыворотки крови в различных возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин.

Содержание ЛН у пациентов с АГ достоверно не отличалось от этого показателя у пациентов без АГ ($47,2 \pm 2,3$ и $44,5 \pm 2,4$ нг/мл соответственно; $p = 0,5$).

Генотипы были определены у 458 больных АО и 119 детей и подростков. Носителей GG генотипа было достоверно больше среди больных АО, чем в группе детей и подростков ($p = 0,04$). Распределение GT и TT генотипов и встречаемость G и T аллелей гена ЛН в общей популяции детей и подростков и в группе больных АО достоверно не различались (табл. 1).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ А И G АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА ЛЕПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

	Общая популяция детей и подростков г. Санкт-Петербурга	Больные абдоминальным ожирением
GG	29,0 % (n = 31)	39,8 % (n = 182)*
AG	57,9 % (n = 62)	45,2 % (n = 207)
AA	13,1 % (n = 14)	15,0 % (n = 69)
A аллель	0,42	0,38
G аллель	0,58	0,62

Примечание: * — $p = 0,04$.

Показатели уровня ЛН, ОТ и ИМТ у пациентов с АО, носителями различных генотипов гена ЛН, достоверно не отличались (табл. 2).

Таблица 2

УРОВНИ ЛЕПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА ЛЕПТИНА

Показатели/генотипы	GG	AG	AA
Лептин (нг/мл)	$49,4 \pm 2,9$	$44,9 \pm 2,2$	$44,4 \pm 4,5$
Окружность талии (см)	$100,2 \pm 0,8$	$101,4 \pm 0,9$	$100,3 \pm 1,6$
Индекс массы тела ($кг/м^2$)	$31,1 \pm 0,5$	$31,4 \pm 0,4$	$30,9 \pm 0,5$

Обсуждение

Во всем мире за последние десятилетия отмечается неуклонный рост количества людей, страдающих ожирением. Распространение ожирения достигло масштабов пандемии практически во всех странах [13]. В эпидемиологических исследованиях была выявлена связь между показателем ИМТ и возникновением сердечно-сосудистых осложнений [14, 15]. Важным фактором риска развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, является распределение жировой массы, в частности, увеличение количества абдоминального жира [16–18]. Установлена прямая связь между ОТ и количеством абдоминальной жировой ткани, поэтому в клинической практике для определения АО используется такой показатель, как ОТ [19].

Доказано, что АО является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, а также может приводить к развитию АГ, сахарного диабета тип 2 и ряда других заболеваний [20–23].

Жировая ткань является высокоактивным эндокринным органом, вырабатывающим большое количество различных биологически активных веществ — адипоцитокінов [24]. Одним из первых адипоцитокінов был открыт лептин.

Установлено, что лептин — это протеин, принадлежащий к семейству цитокинов и состоящий из 167 аминокислот [25–26]. ЛН синтезируется адипоцитами, однако, было показано, что экспрессия данного белка может происходить в клетках стенок желудка, сосудистой стенки, скелетной мускулатуры и печени [26–27]. Уровень ЛН у обследованных нами больных АО был достоверно выше, чем у здоровых людей без АО, что согласуется с данными других исследователей [28–29]. По мере увеличения массы жировой ткани увеличивается содержание ЛН [30]. Уровень ЛН отражает не только количество накопленного жира, но также нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при переедании — повышается [31]. В физиологических условиях ЛН модулирует синтез различных пептидов в гипоталамусе, участвующих в регуляции аппетита (меланоцит-стимулирующий гормон, агути-связанный белок; нейропептид Y; проопиомеланокортин и другие) [32]. При этом происходит связывание ЛН с длинной изоформой лептинового рецептора и активация фактора Janus Kinase (JAK), который обеспечивает передачу сигнала, стимулирует процесс транскрипции [32]. Ингибирующее влияние ЛН на продукцию нейропептида Y приводит к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы и расхода энергии, а также усилению метаболизма глюкозы и жиров в периферических органах и тканях [33]. Поэтому, казалось бы логичным, что уменьшение уровня ЛН должно приводить не только к повышению потребления пищи, но и к повышению веса. Действительно, описаны случаи выраженного ожирения, которые проявились фенотипически в раннем детском возрасте и были связаны с мутациями гена ЛН [34]. Однако в нескольких крупных исследованиях подобные мутации в общей популяции не были обнаружены, следовательно, дефицит ЛН не является основной причиной развития ожирения [35–36]. Напротив, у лиц, страдающих ожирением, очень часто отмечается повышенный уровень ЛН, то есть в большинстве случаев ожирение обусловлено наличием лептинорезистентности [30, 37]. В нашем исследовании у пациентов с более высокими показателями ИМТ отмечались и более высокие уровни ЛН. Различия уровней ЛН были не значимы только между группами больных с 1 и 2 степенью ожирения и между группами пациентов с нормальным ИМТ и ИЗМТ. Таким образом, гиперлептинемия, имеющаяся у больных АО в нашем исследовании, может отражать периферическую лептинорезистентность и свидетельствовать о нарушении регуляции энергетического баланса.

Уровень ЛН был сопоставлен у мужчин и женщин, так как по данным большинства исследований имеются четкие гендерные и расовые различия уровней ЛН [38]. Действительно, по нашим данным, содержание ЛН у женщин достоверно больше, чем у мужчин. Гендерные различия в уровне ЛН могут быть связаны с количеством и разным характером распределения жировой ткани у мужчин и женщин, а также с тем фактом, что эстрогены и прогестерон оказывают стимулирующее действие на уровень ЛН, а подавляют синтез ЛН андрогены [38–39].

В последние годы в ряде исследований проводилась оценка взаимосвязи между генами, вовлеченными в регуляцию уровня ЛН, и ожирением. Ген, кодирующий ЛН (**ob ген**), расположен в 7 альфа 31.3 хромосоме. Этот ген состоит из трех экзонов и двух интронов.

В нашей работе проводилось изучение A19G полиморфизма гена ЛН. Распределение генотипов AG, AA, и встречаемость G и A аллелей гена ЛН достоверно не различались у больных с АО и в общей популяции. Подобные данные были получены при обследовании финской и итальянской популяции [40, 12]. Вместе с тем среди больных АО было достоверно больше носителей GG генотипа, чем в общей популяции детей и подростков. У обследованных нами больных АО встречаемость G-аллеля была 0,62, а встречаемость A-аллеля — 0,38, что совпадает с данными, полученными М.К. Karvonen et al. (1998) (0,68 и 0,32 соответственно) [40].

В проведенном нами исследовании не было выявлено взаимосвязи между уровнями ЛН у пациентов АО — носителей различных генотипов гена ЛН. В работах М.К. Karvonen et al. (1998), а также R. Lucantoni et al. (2000) уровень ЛН у носителей разных генотипов гена ЛН также не отличался [40, 12].

Патогенез ожирения сложен, и в формировании его фенотипа имеет решающее значение взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Возможно, именно этим объясняется отсутствие изменений уровней ЛН у больных АО — носителей различных генотипов гена ЛН.

Выводы

Таким образом, для больных АО характерна гиперлептинемия. Имеются гендерные различия уровней лептина: у женщин уровень лептина выше, чем у мужчин. Распределение генотипов AG, AA, и встречаемость G и A аллелей гена ЛН у больных с АО достоверно не различались. Среди больных АО было достоверно больше носителей GG генотипа, чем в общей популяции детей и подростков. Уровень лептина у больных АО, носителей различных генотипов гена ЛН, не отличался.

Литература

1. Pi-Sunyer F. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity // *Obes. Res.* — 2002. — Vol. 10. — P. 97S–104S.
2. Pi-Sunyer F. The medical risks of obesity // *Obes. Surg.* — 2002. — Vol. 12 (suppl. 1). — P. 6S–11S.
3. Speakman J. Obesity: the integrated roles of environment and genetics // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 134. — P. 2090S–2105S.
4. Clement K. Leptin and the genetics of obesity // *Acta Paediatr. Suppl.* — 1999. — Vol. 88. — P. 51–57.
5. Arner P. Obesity—a genetic disease of adipose tissue? // *Br. J. Nutr.* — 2000. — Vol. 83 (suppl. 1). — P. S9–S16.
6. Hebebrand J., Sommerlad C., Geller F. et al. The genetics of obesity: practical implications // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2001. — Vol. 25 (suppl. 1). — P. S10–S18.
7. Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1141–1151.
8. Snyder E., Walts B., Perusse L. et al. The human obesity gene map: the 2003 update // *Obes. Res.* — 2004. — Vol. 12. — P. 369–439.
9. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 7 (Suppl. D). — P. D3–D5.

10. Благосклонная Я.В., Шлякто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Учебник для медицинских вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004 — 398 с.: ил.
11. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
12. Lucantoni R., Ponti E., Berselli M. et al. The A19G polymorphism in the 5' untranslated region of the human obese gene does not affect leptin levels in severely obese patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 10. — P. 3589–3591.
13. Flegal K., Carroll M., Ogden C. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288. — P. 1723–1727.
14. Colditz G., Willett W., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, № 7. — P. 481–486.
15. Calle E., Thun M., Petrelli J. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341, № 15. — P. 1097–1105.
16. Poulriot M., Despres J., Lemieux S. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indices of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 73. — P. 460–468.
17. Wang Y., Rimm E., Stampfer M. et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81, № 3. — P. 555–563.
18. Lean M., Han T., Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management // *BMJ*. — 1995. — Vol. 311. — P. 158–161.
19. Chan D., Watts G., Barrett P. et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men // *QJM*. — 2003. — Vol. 96. — P. 441–447.
20. Poirier P., Eckel R. et al. The heart and obesity / In: Fuster V., Alexander R., King S. et al., editors. *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill Companies, 2000. — P. 2289–2303.
21. Poirier P., Eckel R. Obesity and cardiovascular disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 448–453.
22. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364. — P. 937–952.
23. Yusuf S., Vaz M., Pais P. Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries // *Am. Heart J.* — 2004. — Vol. 148. — P. 1–4.
24. Ahima R., Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11. — P. 327–332.
25. Geffroy S., De Vos P., Staels B. et al. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization // *Genomics*. — 1995. — Vol. 28. — P. 603–604.
26. De Luis D., Perez Castrillon J., Duenas A. Leptin and obesity // *Minerva Med.* — 2009. — Vol. 100. — P. 229–236.
27. Koerner A., Kratzsch J., Kiess W. Adipocytokines: leptin, the classical, resistin, the controversial, adiponectin, the promising, and more to come // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 19. — P. 525–546.
28. Prentice A. Obesity and its potential mechanistic basis // *Br. J. Med. Bull.* — 2001. — Vol. 60. — P. 51–67.
29. Fernandez R., Manue J., Vayreda M. et al. The fat-free mass compartment influences leptin in men // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 142. — P. 25–29.
30. Considine R., Sinha M., Heiman M. et al. Serum leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, № 5. — P. 292–295.
31. Tritos N., Mantzoros C. Leptin: Its role in obesity and beyond // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40. — P. 1371–1379.
32. Ur E., Grossman A., Despres J. Obesity results as a consequence of glucocorticoid induced leptin resistance // *Horm. Metab. Res.* — 1996. — Vol. 28. — P. 744–747.
33. Schwartz M., Peskind E., Raskind M. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 589–593.
34. Montague C., Farooqi I., Whitehead J. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans // *Nature*. — 1997. — Vol. 387. — P. 903–908.
35. Maffei M., Stoffel M., Barone M. et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects // *Diabetes*. — 1996. — Vol. 45. — P. 679–682.
36. Considine R., Considine E., Williams C. et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95. — P. 2986–2988.
37. Таянский Д.А. Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме. Дис.... канд. мед. наук. — 2009. — 156 с.
38. Ruhl E., Everhart J. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 74. — P. 295–301.
39. Castracane V., Henson M. When did leptin become a reproductive hormone? // *Semin. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 20. — P. 89–92.
40. Karvonen M., Pesonen U., Heinonen P. et al. Identification of new sequence variants in the leptin gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3239–3242.