

АДИПОКИНЫ КАК КОРРИГИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Веселовская Н.Г.^{1,2}, Чумакова Г.А.^{2,3*}, Козаренко А.А.^{3,2}, Бокслер М.И.¹

¹Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово; ³Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Резюме

Распространенность ожирения во всем мире приобретает характер эпидемии. Доказано, что риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением очень высокий. Основным механизмом негативного влияния жировой ткани на сердечно-сосудистую систему является её гормональная активность. Лептин - гормон, продуцируемый белой жировой тканью, - принимает участие в развитии эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании и атерогенезе. Концентрация адипонектина, оказывающего антиатерогенный, противовоспалительный и инсулинсенситизирующий эффект значительно снижена при ожирении. Коррекция таких модифицируемых факторов риска, как гиперлептинемия и гипoadипонектинемия является одним из направлений профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, лептин, адипонектин, сердечно-сосудистые заболевания.

Взаимосвязь между ожирением, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа (СД) и ишемической болезнью сердца (ИБС) хорошо известна. Однако, механизмы формирования инсулинорезистентности (ИР), эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ожирением до конца не изучены. Негативное влияние на сердечно-сосудистую систему висцеральной жировой ткани связано с её гормональной активностью.

Прямое участие в развитие эндотелиальной дисфункции, тромбообразовании и атерогенезе таких адипокинов как лептин и адипонектин является связующим звеном между висцеральным ожирением и сердечно-сосудистой патологией.

Метаболизм Лептина и Адипонектина

Лептин — это гормон, открытый в 1994 году, синтезируется только клетками белой жировой ткани (БЖТ). Лептин играет важную роль в центральной и периферической регуляции энергетического баланса и метаболизма через специфические рецепторы, расположенные в различных органах и тканях. Он оказывает влияние на атерогенез, неоангиогенез и тромбогенез [1], стимулирует сосудистое воспаление, оксидативный стресс, гипертрофию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, тем самым принимая участие в патогенезе СД 2 типа, артериальной гипертензии (АГ), ИБС и их осложнений. Лептин впервые был выделен у мышей из «Ob» гена, отвечающего за ожирение. Результатом воздействия лептина на рецепторы Ob-Rb в гипоталамусе является уменьшение аппетита и увеличение расхода энергии, что регулирует массу жировой ткани в организме. На периферии эффекты лептина реализуются через следующие группы рецепторов на мембранах клеток: Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf. Прогрессирование ожирения

и увеличение при нем кардиоваскулярного риска связано не только с гиперлептинемией, но и с резистентностью рецепторов к лептину в гипоталамусе. Механизмы, приводящие к лептинрезистентности, до конца не изучены. У человека выделен ряд белков, участвующий в нейтрализации действия лептина, в частности С-реактивный белок (СРБ), который непосредственно блокирует способность лептина связываться с его рецепторами в тканях. In vivo введение человеческого СРБ мышам ухудшало способность лептина регулировать чувство насыщения и голода [2]. Кроме того, доказано существование мутаций лептина и его рецепторов, приводящих к развитию лептинрезистентности, вызывающей генетически обусловленное ожирение.

Адипонектин (или адипоQ) является одним из важных протеинов, продуцируемых БЖТ, который циркулирует в плазме крови в концентрации 5-30 мкг/мл и составляет 0,01% от всех протеинов плазмы. В сосудистом русле адипонектин циркулирует в виде многомеров с различной молекулярной массой — низкой, средней и высокой. Выявлены 2 вида рецепторов к адипонектину: рецепторы 1 типа расположены в мышцах и эндотелиальных клетках, а рецепторы 2 типа — в печени. В отличие от других адипокинов, уровень адипонектина обратно пропорционален количеству жировой ткани в организме. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием. Низкие концентрации адипонектина приводят к ИР, АГ и эндотелиальной дисфункции.

Адипокины и эндотелиальная дисфункция

Механизм действия лептина на эндотелиальные клетки до настоящего времени остаётся спорным. Исследования in vitro демонстрируют, что лептин в высоких концентрациях вызывает вазодилатацию у

крыс. В то же время было выявлено, что у людей с ожирением гиперлептинемия ослабляет NO-зависимую вазодилатацию как *in vivo*, так и *in vitro* [3]. В нескольких исследованиях показано, что лептин вызывает эндотелиальную дисфункцию у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В то же время не выявлено никакой взаимосвязи между лептином и эндотелиальной функцией в исследовании у здоровых подростков [4]. Поэтому до настоящего времени роль лептина в регуляции функции эндотелия остается спорной. Возможно, эти эффекты отличаются у пациентов с наличием или отсутствием абдоминального ожирения.

В эндотелиоцитах человека имеются рецепторы к адипонектину. Дефицит данных рецепторов сопровождается снижением продукции NO и фосфорилирования NO-синтазы (eNOS), вызывая вазодилатацию. Было выявлено, что адипонектин стимулирует продукцию NO эндотелиальными клетками аорты крупного рогатого скота, мышей, пупочной вены человека [5]. У пациентов с СД 2 типа была выявлена взаимосвязь гипoadипонектинемии с нарушением вазодилатации. Высокомолекулярные формы адипонектина подавляют апоптоз эндотелиоцитов. Таким образом, гиперадипонектинемия оказывает протективный эффект на сосудистый эндотелий.

Адипокины и липидный спектр

Доказано, что лептин стимулирует активность липопротеинлипазы, увеличивает накопление холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в пенистых клетках, способствуя быстрому формированию атеросклеротической бляшки, особенно при наличии гипергликемии. В нескольких исследованиях продемонстрирована обратная связь между концентрацией лептина в плазме крови и уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А, обладающих антисклеротическим действием. Кроме того, при гипергликемии лептин замедляет выведение холестерина из сосудистого русла, уменьшает концентрацию ХС ЛПВП, таким образом, усугубляет дислипидемию у пациентов с СД 2 типа [6].

Выявлена положительная связь содержания адипонектина с уровнем ХС ЛПВП и отрицательная связь с ТГ плазмы и ХС ЛПНП. Адипонектин снижает накопление липидов в макрофагах и подавляет их трансформацию в пенистые клетки. Кроме того, адипонектин подавляет стимулированную окисленными липопротеидами пролиферацию клеток [7].

Адипокины и провоспалительные маркеры

В ряде исследований доказано, что лептин стимулирует секрецию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов 2 и 6 (ИЛ-2, ИЛ-6) и других цито-

кинов, увеличивает синтез и накопление свободных радикалов, а также продукцию этого протеина моноцитами, вызывающего их миграцию и адгезию на сосудистую стенку [8]. Кроме того, лептин стимулирует выработку трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, стимулирующего выработку ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), тем самым потенцируя атеротромбоз [9]. Даже в физиологических концентрациях лептин стимулирует синтез СРБ в гепатоцитах [2], также показана положительная корреляция лептина и СРБ.

Адипонектин обратно пропорционально коррелирует с уровнем СРБ. Возможно, одним из механизмов гипoadипонектинемии при ожирении является подавление его синтеза и секреции ФНО- α , который в избытке синтезируется макрофагами, расположенными в жировой ткани. В свою очередь сам адипонектин в высоких концентрациях подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α . Было выявлено, что ИЛ-6 также ингибирует экспрессию гена адипонектина в культурах клеток, тем самым снижая его концентрацию в плазме.

Адипокины и ГМК сосудов

Лептин стимулирует миграцию и пролиферацию ГМК, а также экспрессию металлопротеиназ в стенке аорты *in vitro* (10). Кроме того, лептин стимулирует синтез и секрецию эндотелиальными клетками мощного вазоконстриктора эндотелина-1. В одном из исследований показано, что лептин потенцирует образование гидроксипатита, вызывающего кальцификацию ГМК и снижение эластичности сосудов [11].

Адипонектин подавляет экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами, снижая тем самым привлечение моноцитов к сосудистой стенке. Кроме того, адипонектин блокирует митоген-активированную протеинкиназу и подавляет пролиферацию ГМК, одного из основных механизмов формирования атеросклеротической бляшки. Адипонектин также блокирует выработку металлопротеиназ, которые участвуют в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и в нео-ангиогенезе.

Адипокины и тромбообразование

Лептин усиливает продукцию Р-селектина тромбоцитами человека, тем самым активирует их агрегацию *in vitro*. При гиперлептинемии выявлена активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ожирением. У 44 женщин с ожирением лептин плазмы положительно коррелировал с количеством 11-дегидротромбоксана — В2 в моче, кроме того, уменьшение уровня лептина в плазме, достигаемое с помощью диеты, приводило к подавлению агрегации тромбоцитов [12]. В различных исследованиях была выявлена положительная корреляция леп-

тина с концентрацией PAI-I, взаимосвязь лептина с уровнем фибриногена, фактора Виллебранда, PAI-I (13). Таким образом, лептин активирует агрегацию тромбоцитов, участвует в системе коагуляция-фибринолиз, повышает риск тромбообразования и развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением.

Рецепторы к *адипонектину* располагаются также на мембране тромбоцитов. Выявлено, что адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов значительно подавляется при введении адипонектина в сосудистое русло. Доказано, что адипонектин блокирует синтез sCD40L тромбоцитами, тем самым уменьшая их агрегацию. Адипонектин обратно пропорционально коррелирует с P-селектином, sCD40L и адреналином, непосредственно участвующих в тромбообразовании. Таким образом, адипонектин оказывает антитромботический эффект.

Адипокины и инсулинорезистентность

В норме *лептин* увеличивает чувствительность тканей к инсулину, блокирует его синтез и секрецию β-клетками поджелудочной железы. Инсулин в свою очередь стимулирует синтез лептина в адипоцитах, поэтому количество лептина положительно коррелирует с уровнем инсулина плазмы. Таким образом, формируется гормональная обратная связь, называемая адипоинсулярной осью. Но, при таких патологических состояниях как ожирение лептин начинает оказывать негативное влияние на инсулинрегулируемое усвоение глюкозы тканями. При ожирении нарушается физиологическая регуляция лептином массы тела, так как формируется лептинрезистентность как в гипоталамусе, так и на периферии, в том числе на уровне β-клеток поджелудочной железы. Это вызывает гиперинсулинемию, которая приводит к развитию СД 2 типа у пациентов с ожирением.

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, а снижение его концентрации наблюдается у пациентов с ожирением и СД 2 типа. Было выявлено, что у обезьян снижение концентрации адипонектина в плазме предшествует ожирению, ИР и является ранним маркером метаболических нарушений. Адипонектин циркулирует в плазме крови и оказывает прямое воздействие через свои рецепторы на клетки печени, скелетной мускулатуры, усиливая их чувствительность к инсулину, а также повышает эффективность сигнальных путей инсулина, благодаря увеличению фосфорилирования инсулиновых рецепторов в скелетных мышцах. Доказано, что адипонектин ускоряет захват глюкозы, повышая экспрессию и транслокацию её переносчика на мембране клетки — GLUT4. Адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в скелетных мышцах и печени через увеличение экспрессии генов, участвующих в β-окислении, а также подавляет глю-

конеогенез. Выявлено, что при ожирении снижается экспрессия рецепторов к адипонектину в тканях, что усиливает ИР. Возможно, синтез агонистов рецепторов к адипонектину и сенситаيزеров адипонектина может служить одним из основных направлений лечения ИР и связанных с ней МС и СД 2 типа.

Адипокины и артериальная гипертензия

Существует положительная корреляционная зависимость между цифрами артериального давления (АД) и уровнем *лептина* плазмы вне зависимости от наличия ожирения и артериальной гипертензии. Доказано, что длительно существующая гиперлептинемия увеличивает АД, оказывая вазоконстрикторный эффект через стимуляцию синтеза эндотелина-1, усиление реабсорбции натрия и оксидативного стресса. Так у животных с ожирением ослаблено влияние лептина на натрийурез. Выявлено, что корреляция между АД и лептином зависит от пола. У здоровых женщин исходные уровни лептина несколько выше, чем в популяции здоровых мужчин, но взаимосвязь между АД и уровнем лептина больше выражена у мужчин [14]. Этническая и расовая принадлежность также могут влиять на взаимосвязь АД и лептина.

Артериальная гипертензия характеризуется повышением активности симпатической нервной системы, при этом β-адренергическая стимуляция приводит к подавлению экспрессии гена *адипонектина*). В свою очередь гипoadипонектинемия способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в жировой ткани, приводя к артериальной гипертензии. В одном из исследований у животных было выявлено, что на фоне диеты с высоким содержанием соли и низкими концентрациями адипонектина в плазме регистрировались более высокие значения систолического АД по сравнению с группой контроля [15]. А восстановление нормальной продукции адипонектина сопровождалось нормализацией цифр АД. В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и даже у пациентов с высоким нормальным АД отмечалась гипoadипонектинемия [16].

Адипокины и риск ССЗ

С повышенным риском ССЗ ассоциируется *высокий уровень лептина* в крови. Так, гиперлептинемия была выявлена у мужчин с острым инфарктом миокарда и являлась независимым предиктором развития острого инфаркта миокарда у женщин с АГ (17). Кроме того, повышение уровня лептина в плазме было выявлено у пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ [18], на протяжении 5 лет наблюдения было предиктором развития ССЗ. У пациентов с развитием рестенозов после баллонной ангиопластики коронарных артерий также выявлялась гиперлептинемия (19). Имеются данные о том, лептин

является независимым фактором риска развития геморрагического инсульта у мужчин и женщин (20). Была выявлена корреляция между уровнем лептина и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ожирением без СД. Кроме того, гиперлептинемия является независимым фактором риска развития СД 2 типа.

Другим предиктором ССЗ является низкий уровень адипонектина). Например, концентрация адипонектина ниже 4 мкг/мл увеличивает риск развития ИБС в 2 раза и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у пациентов с диагностированной ИБС (21). Анализ 13 проспективных исследований, включивший 14 598 человек, показал, что высокие показатели адипонектина были связаны с низким риском развития СД 2 типа и снижением у них сердечно-сосудистого риска (22). Было показано, что уровень адипонектина обратно пропорционально связан с ИМТ, возрастом, частотой приёма алкоголя (22). У пациентов с ИБС и низким уровнем адипонектина выявляются более выраженные атеросклеротические изменения коронарных артерий по данным коронарографии, чем у больных с высокими его концентрациями (23). Низкие концентрации адипонектина в сочетании с высокими концентрациями ИЛ-6 у пациентов с ожирением и МС, ассоциируются с самым высоким риском развития ССЗ (24), а самый высокий риск развития СД 2 типа и ИБС наблюдаются у пациентов с сочетанием низких концентрацией адипонектина с низким уровнем ХС ЛПВП. Кроме того, низкие концентрации адипонектина положительно коррелировали со степенью кальциноза коронарных артерий и бессимптомными стенозами, выявленными ангиографически у пациентов с СД 2 типа и без него (25).

Коррекция гиперлептинемии и гипoadипонектинемии

Терапевтические вмешательства в систему адипокинов являются перспективным направлением в снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия являются модифицируемыми факторами риска развития ССЗ.

Модификация образа жизни

Доказано, что снижение уровня лептина плазмы можно добиться как соблюдением диеты, так и снижением общего веса. Так при употреблении в пищу большого количества рыбы можно добиться значительного уменьшения уровня лептина, причем рыбная диета была значительно эффективней диеты, содержащей продукты только растительного происхождения (26). Также было доказано, что у пациентов с ожирением снижение массы тела с помощью модификации образа жизни, гастропластики и медика-

ментозной терапии сопровождается увеличением уровня адипонектина (27).

Медикаментозная коррекция

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Наиболее изученной группой, оказывающей влияние на секрецию и синтез адипокинов являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лептин плазмы крови коррелирует с уровнем ренина у пациентов с гипертонической болезнью. Введение ангиотензина II сопровождается повышением образования свободных кислородных радикалов, которые могут быть одним из факторов, приводящих к снижению продукции адипонектина. В одном из исследований показано, что антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА- II) уменьшают количество подкожной и висцеральной жировой ткани, повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшают уровень лептина (28). В другом исследовании было выявлено, что терапия рамиприлом 10 мг снижала уровень лептина на 16%, а терапия кандесартаном 16 мг на 12% (29). Кроме того, было выявлено, что повышение показателей адипонектина плазмы можно достигнуть также применением рамиприла и АРА-II (лозартана, валсартана, кандесартана (30). АРА – II оказывают стимулирующее влияние на уровень адипонектина посредством нескольких механизмов. Так некоторые АРА-II могут выступать как активаторы ядерных рецепторов PPAR, тем самым индуцируя непосредственно синтез адипонектина. Так, телмисартан увеличивает активность PPAR на 30-50% (31). Другие АРА-II увеличивают уровень адипонектина, оказывая влияние на посттрансляционном уровне. Ирберсартан увеличивал уровень адипонектина, снижая его внутриклеточную деградацию.

Блокаторы кальциевых каналов. В одном из исследований применение 10 мг амлодипина было достигнуто уменьшение уровня лептина на 12%. В другом исследовании антагонист кальциевых каналов – эфонидипин также влиял на значения лептина, уменьшая его показатели на 12% от исходного уровня (32).

α- и β- блокаторы. Было проведено исследование, где пиндолол показал себя как препарат, снижающий показатели лептина плазмы. Другой β – блокатор – атенолол наоборот увеличивал уровень лептина плазмы. Эффекты других препаратов этого класса не оценивались. У пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и гиперлептинемией α – блокаторы уменьшали показатели лептина плазмы при длительном применении (33).

Тиазидные диуретики. В одном из исследований применение диуретиков не сопровождалось изменением показателей лептина плазмы. В другом исследовании терапия индапамидом сопровождалась снижением концентрации адипонектина плазмы (34).

Статины и фибраты. При применении аторвастатина было показано доза-зависимое снижение секреции лептина культивированными адипоцитами (35). Лечение фенофибратом оказывало положительное влияние на метаболический статус и увеличивало показатели адипонектина плазмы (36).

Метформин. В одном из исследований метформин эффективно снижал показатели инсулина и лептина плазмы у пациентов с морбидным ожирением без СД 2 типа, причем, чем выше было содержание лептина в плазме, тем эффективнее происходило снижение его концентрации на терапии метформин (37). В другом исследовании было выявлено, что метформин в течение 6 месяцев лечения снижал концентрацию лептина плазмы у пациентов с ожирением и СД 2 типа, а также у пациентов жировым гепатозом печени (38). У женщин с поликистозом яичников в течение 3 месяцев терапии метформин отмечалось снижение концентрации лептина, а на фоне приема метформина в дозе 1000 мг/сут

отмечалось значительное повышение концентрации адипонектина в плазме (39). Было показано, что у подростков с ожирением терапия в течение 6 месяцев метформин (40) увеличивала соотношение адипонектин/лептин в плазме (40).

Таким образом, адипокины являются важными участниками процесса формирования, прогрессирования АГ, атеросклероза и других ССЗ и их осложнений. Это участие обусловлено негативным влиянием гиперлептинемии и гипoadипонектинемии на инсулинорезистентность, сосудистое воспаление, дисфункцию эндотелия, гиперплазию ГМК, тромбообразование и другие патогенетические механизмы развития ССЗ. Опубликованные данные о методах коррекции уровня адипокинов изменением образа жизни, а также рядом медикаментозных препаратов открывают новые возможности управления риском развития ССЗ и их осложнений. Это направление профилактической кардиологии требует тщательного изучения и внедрения в клиническую практику.

Литература

1. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis // *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
2. Chen K, Li F, Li J, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin // *Nat Med* 2006; 12: 425–432.
3. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction // *Am J Physiol* 2005; 289: 48–56.
4. Koh KK, Quon MJ, Lee SJ, et al. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension // *Diabetes Care* 2007; 30: 1605–1607.
5. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity // *Hypertension* 2003; 42: 231–234.
6. Lundasen T, Liao W, Angelin B, et al. Leptin induces the hepatic high density lipoprotein receptor scavenger receptor B type I (SR-BI) but not cholesterol 7 α -hydroxylase (Cyp7a1) in leptin deficient (ob/ob) mice // *J Biol Chem* 2003; 278: 43224–43228.
7. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an Independent Risk Factor for Hypertension // *Hypertension* 2004; 43: 1318–1323.
8. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A // *J Biol Chem* 2001; 276: 25096–25100.
9. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis // *Kidney Int* 1999; 56: 860–872.
10. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, et al. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin // *Diabetes* 2005; 54: 2227–2234.
11. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin // *Circ Res* 2001; 88: 954–960.
12. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // *JAMA* 2002; 288: 2008–2014.
13. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men // *Atherosclerosis* 2001; 157: 495–503.
14. Mallamaci F, Cuzzola F, Tripepi G, et al. Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 914–920.
15. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension // *Hypertension*. 2006; 47: 1108–1116.
16. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
17. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction // *J. Intern. Med.* 1999; 246: 409–418.
18. Makris TK, Hatzizacharias AN, Krespi PG, et al. Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction // *Int. J. Cardiol* 2003; 89: 287–293.
19. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting // *Circulation* 2003; 108: 2074–2081.
20. Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort // *Stroke* 1999; 30: 328–337.
21. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study // *JAMA* 2009; 302: 345–356.
22. Matthias B, Shai I, Rimm E. Adiponectin and Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes // *Amer. J. Epidemiol.* 2007; 165: 164–174.
23. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1155–1162.
24. Gnanińska M, Małgorzewicz S, Lysiak-Szydłowska W, et al. The serum profile of adipokines in overweight patients with metabolic syndrome // *Endokrynol Pol* 2010; 61: 36–41.
25. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005; 111: 747–753.
26. Winnicki M, Somers VK, Accurso V, et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass // *Circulation* 2002; 106: 289–291.
27. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines // *Metabolism* 2004; 53: 430–434.
28. Umeda M, Kanda T, Murakami M. Effects of angiotensin II receptor antagonists on insulin resistance syndrome and leptin in sucrose-fed spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2003; 26: 485–492.

29. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial cardiovascular and metabolic effects of combination therapy with ramipril and candesartan in hypertensive patients // Eur. Heart. J. 2007; 28: 1440–1447.
30. Fogari R, Derosa G, Mugellini A, et al. Effect of valsartan and eprosartan on adiponectin, leptin and insulin sensitivity in hypertensive obese patients. J Hypertens 2006; 24: 258–264.
31. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity // Hypertens. 2004; 43: 993–1002.
32. Koh KK, Quon MJ, Lee SJ, et al. Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in non-diabetic patients with hypertension // Diabetes Care 2007; 30: 1605–1607.
33. Ihara S, Shimamoto K, Watanabe H, et al. An α 1-receptor blocker reduces plasma leptin levels in hypertensive patients with obesity and hyperleptinemia // Hypertens Res 2006; 29: 805–811.
34. Wiecek A, Piecha G, Chudek J, Adamczak M. Influence of different antihypertensive drugs on plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // J Hypertens 2006; 24: 356–364.
35. Zhao SP, Wu ZH. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits // Clin Chim Acta 2005; 360: 133–140.
36. Koh K, Quon M, Han S, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia // J AM Coll Cardiol 2005; 45: 1649–1653.
37. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30 // Metabolism 2001; 50: 856–861.
38. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease // Acta Diabetol 2009; 46: 113–8.
39. Nawrocka-Rutkowska J, Brodowska A, et al. Leptin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment depending on insulin resistance, body mass index and androgen concentrations introductory report // Folia Histochem Cytobiol 2009; 47: 323–8.
40. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance // Endocrine 2009; 36: 141–6.

Abstract

Worldwide, obesity prevalence is reaching the level of epidemics. It has been demonstrated that the risk of cardiovascular disease development and progression is very high in obese patients. The main mechanism, underlying negative effects of adipose tissue on cardiovascular system, is its hormonal activity. Leptin, a hormone produced by white adipocytes, plays an important part in endothelial dysfunction, thrombogenesis, and atherogenesis. In obesity, the concentration of adiponectin, which has anti-atherogenic, anti-inflammatory, and insulin-sensitizing effects, is substantially decreased. Correction of such modifiable risk factors as hyperleptinemia and hypoadiponectinemia is one of the methods for cardiovascular prevention.

Key words: Obesity, leptin, adiponectin, cardiovascular disease.

Поступила 08/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

[Веселовская Н.Г. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач диспансера, Чумакова Г.А. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, Козаренко А.А. — научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, аспирант Алтайского государственного медицинского университета, Бокслер М.И. — врач Алтайского краевого кардиологического диспансера].