

ЗНАЧЕНИЕ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ОЖИРЕНИЯ

Отт А. В.^{1,2}, Чумакова Г. А.^{1,3}, Веселовская Н. Г.^{1,3}

В основе висцерального ожирения (ВО) нередко лежит резистентность к регулирующему действию лептина на пищевое поведение пациента. В настоящее время изучается роль растворимых рецепторов к лептину (РРЛ) в передаче лептинового сигнала и формировании лептинорезистентности (ЛР).

Цель. Изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с уровнем инсулинорезистентности (ИР) у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения (МФО).

Материал и методы. В исследование вошли 110 мужчин в возрасте 44–67 лет с артериальной гипертензией, отсутствием признаков атеросклероза любых локализаций и СД 2 типа. Обследуемые были разделены на две группы в зависимости от МФО по показателям толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) и индекса массы тела. В группах проводилась оценка уровня инсулина, индекса ИР HOMA-IR, сывороточного лептина (СЛ), РРЛ, а также свободного лептинового индекса (СЛИ), вычисленного как отношение СЛ/РРЛ, показателей липидного спектра, в том числе апопротеинов А1 и В (Апо-А1, Апо-В). тЭЖТ определялась методом эхокардиографии.

Результаты. Показано, что нарушение обмена лептина и развития ЛР может приводить к формированию метаболически тучного фенотипа ожирения (МТФ) и его основного осложнения — ИР. Получено уравнение регрессии, описывающее связь СЛИ с индексом ИР HOMA-IR.

Заключение. Нарушение лептинового обмена взаимосвязано с развитием ВО и ИР. СЛИ можно использовать в качестве лабораторного маркера ЛР, а также раннего маркера риска развития ИР и, возможно, будущих кардиометаболических осложнений.

Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 14–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-14-18

Ключевые слова: метаболические фенотипы ожирения, лептинорезистентность, инсулинорезистентность.

¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Отт А. В. — аспирант кафедры госпитальной и поликлинической терапии, врач-кардиолог, Чумакова Г. А.* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с., Веселовская Н. Г. — с.н.с., д.м.н., зав. отделением диспансера.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
g.a.chumakova@mail.ru

Апо-А1 — апопротеин А1, Апо-В — апопротеин В, ВО — висцеральное ожирение, ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — индекс массы тела, ЛР — лептинорезистентность, МЗФ — метаболически здоровый фенотип ожирения, МТФ — метаболически тучный фенотип ожирения, МФО — метаболический фенотип ожирения, ОТ — окружность талии, РРЛ — растворимые рецепторы к лептину, СД — сахарный диабет, СЛ — сывороточный лептин, СЛИ — свободный лептиновый индекс, ТГ — триглицериды, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭхоКГ — эхокардиография, HOMA-IR — модель оценки инсулинорезистентности.

Рукопись получена 27.02.2016
Рецензия получена 03.03.2016
Принята к публикации 10.03.2016

A RESISTANCE TO LEPTIN IN DEVELOPMENT OF DIFFERENT OBESITY PHENOTYPES

Ott A. V.^{1,2}, Chumakova G. A.^{1,3}, Veselovskaya N. G.^{1,3}

The underlying process of visceral obesity (VO) is frequently the resistance to regulating action of leptin on the patients food related behavior. There is ongoing research on the role of soluble leptin receptors (SLR) in the leptin signal transmittance and leptin resistance development (LR).

Aim. To study the relation of leptin metabolism parameters with insulin resistance (IR) in men with various obesity phenotypes.

Material and methods. Totally, 110 males included of the age 44–67 y.o., with arterial hypertension, absence of atherosclerosis of any area signs, and diabetes. The participants were selected to two groups according to metabolic obesity phenotype by the value of epicardial fat thickness (EFT) and body mass index. In groups we assessed the levels of insulin, HOMA-IR, serum leptine (SL), SLR and free leptin index (FLI) calculated as SL/SLR, lipid profile including apoproteins A1 and B (ApoA1, ApoB). EFT was measured via echocardiography.

Results. It has been shown, that leptin metabolism disorders and LR might lead to

metabolically stout phenotype (MSP) and its main complication — IR. The regression equation is formulated that links FLI with HOMA-IR.

Conclusion. Leptin metabolism disorder is related to the development of VO and IR. FLI can be used as laboratory marker of LR, as an early marker of IR risk and, possibly, further cardiometabolic complications.

Russ J Cardiol 2016, 4 (132): 14–18
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-14-18

Key words: metabolic obesity phenotypes, leptin resistance, insulin resistance.

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ²Altai Regional Cardiovascular Dispensary, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Темпы распространения ожирения как в экономически развитых странах, так и в развивающихся государствах, сопоставимы с масштабами эпидемии [1]. В Российской Федерации, по данным ВОЗ на 2010г, избыточную массу тела либо ожирение имеют 46,5% мужчин и 51,7% женщин [2]. По дан-

ным российского многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения составила 29,7% [3].

Ожирение — хроническое прогрессирующее заболевание, ассоциированное с риском развития сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистой

и онкологической патологией, нарушениями функции репродуктивной системы и других осложнений [1]. В настоящее время известно, что именно ВО, обладающее эндокринной активностью за счет синтеза биологически активных веществ (БАВ), участвующих в воспалении, атерогенезе, тромбообразовании, определяет сердечно-сосудистый риск (ССР).

Одним из наиболее доступных методов прямой визуализации висцерального ожирения является определение тЭЖТ, расположенной между миокардом и висцеральным листком перикарда, методом эхокардиографии (ЭхоКГ) [4]. ЭЖТ, как и висцеральные жировые депо других локализаций, обладает нейроэндокринной активностью, синтезируя адипокины, цитокины и хемокины и другие факторы, участвующие в патогенезе кардиометаболических осложнений [5, 6].

Особенности распределения жировой ткани в организме зависят от разных причин, одной из которых является нарушение обмена лептина с развитием лептинорезистентности (ЛР). В основе ЛР лежит нарушение чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях [7]. При этом происходит отложение жира в висцеральных жировых депо, нарушение физиологической регуляции выработки инсулина, что может привести к развитию ИР и гиперинсулинемии [8]. В зависимости от преобладания подкожного или висцерального ожирения выделяют его разные фенотипы: метаболически тучный фенотип ожирения (МТФ) при преобладании ВО и метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФ) при отсутствии ВО и наличии подкожного ожирения.

Целью нашего исследования стало изучение взаимосвязей показателей лептинового обмена с уровнем ИР у мужчин с разными метаболическими фенотипами ожирения (МФО).

Материал и методы

В исследование были включены 110 мужчин с артериальной гипертонией в возрасте 44-67 лет, отсутствием атеросклероза любых локализаций и СД 2 типа. Обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от МФО по показателям тЭЖТ и ИМТ. Эпикардиальным ожирением считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития ИР, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [9, 10]. В Группу 1 включены 50 пациентов с МЗФ ожирения, имеющих тЭЖТ < 7 мм и общим ожирением I-II степени по классификации ВОЗ (1997). В Группу 2 пациентов с МТФ ожирения было включено 60 пациентов с тЭЖТ ≥ 7 мм и с ИМТ < 30 кг/м². Пациенты Групп 1 и 2 были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии. Всем исследуемым определяли уровень инсулина, индекс инсулинорези-

стентности НОМА-IR, СЛ, РРЛ, а также СЛИ, вычисленный как отношение СЛ/РРЛ, Апо-А1, Апо-В, липидный спектр.

Лабораторное исследование выполняли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Human (Германия). В сыворотке крови натошак определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) — энзиматическим методом. Определяли также ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в супернатантной плазме. Проводили расчет ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле Фривальда. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом; уровни лептина, РРЛ, инсулина сыворотки крови — методом иммуноферментного анализа. СЛИ определяли как соотношение СЛ/РРЛ. Вычисление индекса ИР по Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR) производили по формуле: (инсулин натошак (мкМЕ/мл) \times глюкоза крови натошак (ммоль/л))/22,5. При показателе индекса НОМА-IR $> 2,77$ диагностировали ИР. Определение Апо-А1 и Апо-В проводили методом иммунопреципитации на анализаторе Konelab. Эпикардиальное ожирение оценивали с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Проводилась оценка тЭЖТ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка [9].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10.0. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (М) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед), нижний и верхний квартили (НКв; ВКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между двумя независимыми группами проверялась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для статистического описания связи между разными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для расчета прогностической значимости полученных данных использовали регрессионный анализ. За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

При анализе основных метаболических факторов риска (ФР) и антропометрических показателей было выявлено, что в группе с МТФ отмечались более высокие показатели ТГ, ХС ЛПНП, более низкие значения ХС ЛПВП, чем в группе МЗФ. Не было различий в окружности талии (ОТ); ИМТ значимо различался в группах, так как являлся группиру-

Таблица 1

Анализ метаболических ФР и антропометрических показателей в группах с различными МФО, $M \pm SD$

ФР	МЗФ, (n=50)	МТФ, (n=60)	p
ИМТ, кг/м ²	33,66±2,05	25,8±1,03	0,001
ОТ, см	95,68±3,32	97,52±3,78	0,053
САД, мм рт.ст.	163±11,65	159,17±11,83	0,13
ДАД, мм рт.ст.	98,60±7,49	95,42±6,33	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,08±0,59	5,20±0,47	0,39
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,44	1,02±0,22	0,003
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,13±1,17	3,73±0,82	0,001
ТГ, ммоль/л	1,70±0,43	2,09±0,48	0,00003

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ФР — факторы риска.

Таблица 2

Показатели ЛР в группах с различными МФО, $M \pm SD$

Показатели обмена лептина	МЗФ, (n=50)	МТФ, (n=60)	p
Лептин, нг/мл	14,92±3,30	32,16±5,46	0,001
РРЛ, нг/мл	41,64±5,91	20,80±5,22	0,001
СЛИ, усл. ед.	0,37±0,09	1,67±0,58	0,001

Таблица 3

Показатели ИР в группах с разными МФО, $M \pm SD$

Показатели ИР	МЗФ, (n=50)	МТФ, (n=60)	p
Инсулин, мкМЕ/мл	5,97±0,97	9,37±2,07	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	1,35±0,29	2,16±0,50	0,001

щим критерием. Полученные данные представлены в таблице 1.

При сравнении показателей ЛР в исследуемых группах наблюдались более высокие средние показатели СЛ, СЛИ в группе с МТФ и более низкий уровень РРЛ в сравнении с группой с МЗФ. Все различия были статистически значимыми (табл. 2). Также в группе с МТФ отмечались более высокие показатели ИР по сравнению с группой с МЗФ (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа между СЛ и факторами ССР в группе с МТФ была выявлена значимая положительная взаимосвязь СЛ с тЭЖТ, инсулином, индексом НОМА-IR, ТГ ($r=0,39$, $p<0,05$; $r=0,63$, $p<0,05$; $r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,36$, $p<0,05$, соответственно) отрицательная взаимосвязь с Апо А1 ($r=-0,47$, $p<0,05$). В группе с МЗФ СЛ положительно коррелировал с тЭЖТ, индексом НОМА-IR, ТГ, однако корреляция была незначимой ($r=0,15$, $p<0,05$; $r=0,17$, $p<0,05$; $r=0,17$, $p<0,05$, соответственно) (рис. 1, 2).

При проведении корреляционного анализа между СЛИ и факторами риска (ФР) в группе ЭО была выявлена значимая положительная корреляция СЛИ

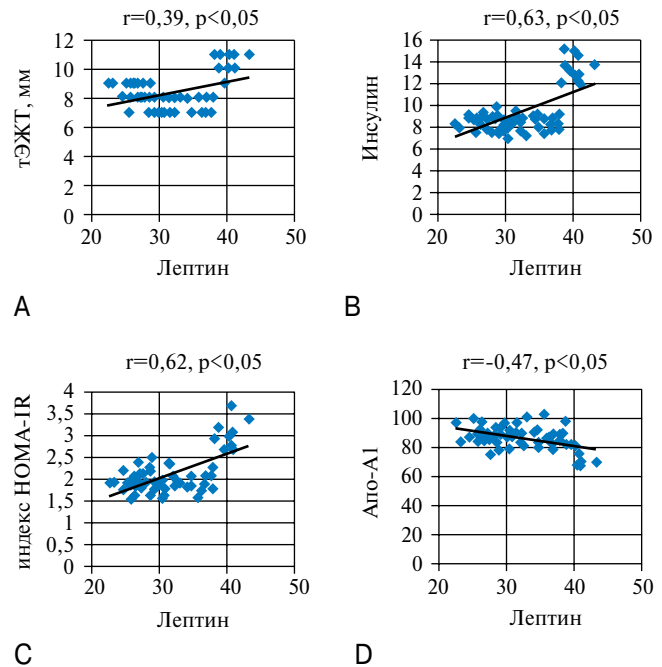


Рис. 1. Корреляционный анализ между СЛ и ФР в группе с МТФ. А — корреляция между лептином и тЭЖТ, В — корреляция между СЛ и инсулином, С — корреляция между СЛ и индексом НОМА-IR, D — корреляция между СЛ и Апо-А1.

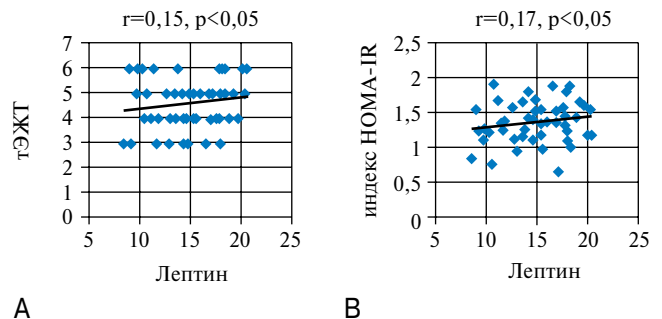


Рис. 2. Корреляционный анализ между СЛ и ФР в группе с МЗФ. А — корреляция между лептином и тЭЖТ, В — корреляция между лептином и индексом НОМА-IR.

с тЭЖТ, инсулином, индексом НОМА-IR ($r=0,38$, $p<0,05$; $r=0,35$, $p<0,05$; $r=0,67$, $p<0,05$, соответственно), причем наибольшая сила взаимосвязи была между СЛИ и индексом НОМА-IR ($r=0,67$, $p<0,05$) (рис. 3). В группе без ЭО СЛИ положительно коррелировал с тЭЖТ, ТГ, но корреляция была незначимой ($r=0,12$, $p<0,05$; $r=0,15$, $p<0,05$, соответственно) (рис. 4).

В результате анализа полученных данных было выявлено, что в группе МТФ у 11 пациентов имела ИР с индексом НОМА-IR $\geq 2,77$, тогда внутри группы были выделены пациенты с наличием и отсутствием ИР. В исследуемых группах были определены средние значения СЛИ. Данный параметр был взят для оценки корреляции между СЛИ и индексом НОМА-IR

в группе МТФ. Было выявлено, что в группе с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ ($2,15 \pm 0,68$), чем в группе без ИР ($1,56 \pm 0,5$). Полученные различия были статистически значимыми ($p=0,005$) (табл. 4).

Используя уравнение регрессии, было определено значение СЛИ, с которого начинала выявляться ИР с индексом $\text{НОМА-IR} \geq 2,77$. Полученное значение составило 1,84 ($p<0,05$). Регрессионный анализ позволил составить уравнение регрессии для описания взаимосвязи между величинами СЛИ и ИР, которая описывается следующей формулой:

$$\text{СЛИ} = 0,33 \cdot \text{НОМА-IR} + 0,95,$$

где 0,33 и 0,95 — расчетные коэффициенты, полученные на основании исходных данных СЛИ и НОМА-IR в группе ИР при $\text{НОМА-IR} \geq 2,77$.

Обсуждение

По результатам исследования было выявлено, что в группе ЭО наблюдались признаки дислипидемии, что связано с эндокринной активностью висцеральной жировой ткани, синтезирующей БАВ, способствующие развитию атеросклероза. Так, по данным нескольких исследований, была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь тЭЖТ с атеросклерозом коронарных артерий (КА) [11]. В группе МЗФ у пациентов наблюдался практически нормальный метаболический профиль, что говорит о низкой значимости ИМТ в прогнозе ССР. Данное явление, на наш взгляд, связано с тем, что ИМТ учитывает общее количество жировой ткани, т.е. вместе с висцеральным жиром учитывается инертный подкожный жир, не обладающий эндокринной активностью. Не было выявлено статистически значимых различий ОТ в исследуемых группах. Так, в исследовании Litwin SE, (2012) было установлено, что при наличии ВО ОТ имела нормальные значения [12], а при наличии абдоминального ожирения по ОТ сохранялся нормальный метаболический профиль, что говорит о низкой прогностической значимости таких показателей как ОТ и ИМТ, так как они отражают не только количество висцерального жира, но и толщину инертной подкожной жировой ткани поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства.

В настоящее время активно изучается роль ЛР в формировании ВО. В норме лептин — белок, кодируемый Ob геном, регулирует пищевое поведение и инсулиновый обмен, препятствуя развитию ВО и ИР [7]. Свое действие лептин осуществляет через специфические рецепторы (РРЛ), расположенные в гипоталамусе и периферических тканях. В условиях нарушения чувствительности к РРЛ исчезает физиологическое действие лептина по регуляции пищевого поведения, формируется гиперлептинемия и ее основное осложнение — ВО, приводящее к ИР.

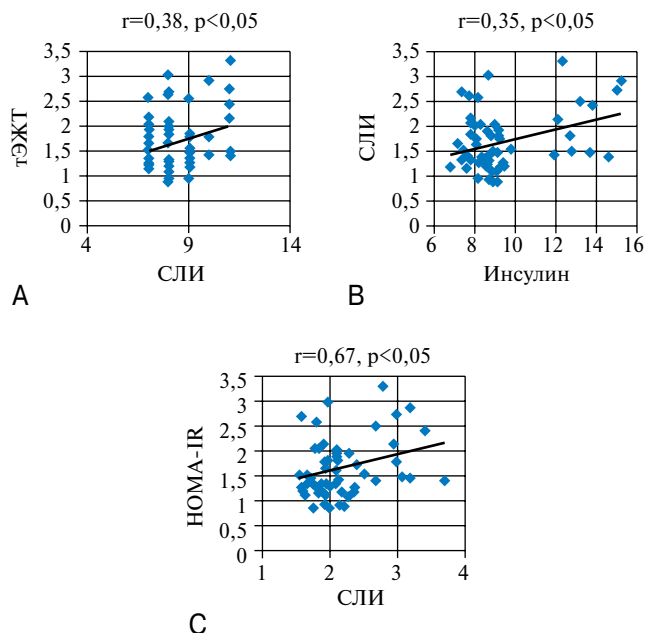


Рис. 3. Корреляционный анализ между СЛИ и ФР в группе с МТФ. А — корреляция СЛИ и тЭЖТ, В — корреляция СЛИ и инсулина, С — корреляция СЛИ и НОМА-IR.

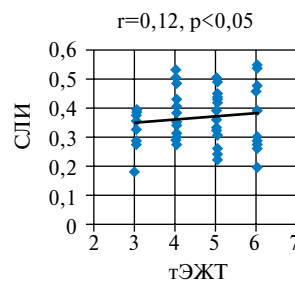


Рис. 4. Корреляционный анализ между СЛИ и тЭЖТ в группе с МЗФ.

Таблица 4

Показатели СЛИ в группах с наличием и отсутствием ИР, $M \pm SD$

Группы	СЛИ	p
ИР (+), n=11	$2,15 \pm 0,68$	0,005
ИР (-), n=49	$1,56 \pm 0,5$	

В нашем исследовании в группе с МТФ наблюдался более высокий уровень лептина, меньший уровень РРЛ, чем в группе с МЗФ. Полученные нами результаты подтверждаются данными современных исследований, в которых установлено, что уменьшение количества рецепторов к лептину и/или нарушения чувствительности к РРЛ приводит к гиперлептинемии вследствие ЛР и формированию ВО [13, 14].

Также в нашем исследовании в группе с МТФ наблюдались более высокие показатели инсулина

и индекса НОМА-IR. Полученные результаты объясняются эндокринной активностью эпикардального жира, синтезирующего адипокины и хемокины, приводящие к ИР [15]. С другой стороны, более высокие показатели ИР в группе с МТФ связаны с гиперинсулинемией.

Корреляционный анализ, проведенный в исследуемых группах, подтвердил положительную взаимосвязь между СЛ с тЭЖТ, инсулином, индексом НОМА-IR. В группе с МТФ корреляция была значимой (r от 0,3 до 0,63, $p < 0,05$). В группе с МЗФ эта связь была статистически незначимой.

В настоящее время активно изучается роль СЛИ в формировании ССР. СЛИ определяется как отношение СЛ/РРЛ. В исследовании Donoso MA, et al. была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между СЛИ и индексом НОМА-IR в группе с ожирением [16]. В нашем исследовании в группе с МТФ наблюдался более высокий показатель СЛИ, чем в группе с МЗФ. Также в группе с МТФ была выявлена значимая положительная корреляционная взаимосвязь СЛИ с тЭЖТ, инсулином, индексом НОМА-IR, причем сила связи между СЛИ и индексом НОМА-IR, была более значимая, чем между СЛ

и индексом НОМА-IR. На основании полученных данных можно сделать вывод, что СЛИ может служить лабораторным маркером ЛР.

После выделения пациентов с наличием и отсутствием ИР в группе с МТФ было выявлено, что в группе с ИР наблюдался более высокий средний показатель СЛИ, что еще раз подтверждает, что СЛИ может указывать на риск развития ИР.

Используя уравнение регрессии, было определено прогностическое значение СЛИ, с которого начинает определяться ИР с НОМА-IR $\geq 2,77$. Данное значение равно 1,84 ($p < 0,05$). Полученное уравнение регрессии для описания взаимосвязи между величинами СЛИ и ИР позволяет использовать показатели лептинового обмена, прежде всего СЛИ, в качестве раннего маркера риска развития инсулинорезистентности.

Таким образом, нарушение обмена лептина с развитием ЛР может приводить к формированию МТФ ожирения и его основного осложнения — ИР. СЛИ может быть использован не только как лабораторный маркер ЛР, но, вероятно, и как ранний маркер риска развития ИР и будущих кардиометаболических осложнений.

Литература

- Romantsova TI. The obesity epidemic: obvious and probable causes. Obesity and metabolism 2011; 1: 5-19. Russian (Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм 2011; 1: 5-19).
- World Health Organisation. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html (18 Dec 2009).
- Muromtseva GA, et al. The prevalence of risk factors noninfectious diseases in Russian population in 2012-2013. Survey ESSAY-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13 (6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. Cardiovasc Diagn Ther 2014; 4(6): 416-29.
- McLean DS, Stillman AE. Epicardial adipose tissue as a cardiovascular risk marker. Clin Lipidol 2009; 4: 55-62.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Kozarenko AA, et al. Adipokines as the corrected risk factor of cardiovascular diseases. Russ J Cardiol. 2010; 6: 88-93. Russian (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А. и др. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал 2010; 6: 88-93).
- Yingjiang Zh, Liangyou R. Leptin signaling and leptin resistance. Front Med. 2013; 7(2): 207-22.
- Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2009; 89(3): 991S-7S.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Kozarenko AA, et al. Epicardial obesity as the probable marker of metabolic syndrome. Cardiosomatics 2012; 4: 38-43. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома. Кардиосоматика 2012; 4: 38-43).
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Ott AV, et al. Noninvasive markers of insulin resistance in obesity patients. Russian journal of cardiology. 2013; 6: 28-33. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В. и др. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал 2013; 6: 28-33).
- Liu J, Fox CS, Hickson D, et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson heart study. Diabetes Care 2010; 33: 1635-39.
- Litwin SE. Normal weight obesity: is bigger really badder? Circ Cardiovasc Imaging 2012; 5: 286-88.
- Hsueh H, Jayaram B, Kastin AJ, et al. Endothelial cell leptin receptor mutant mice have hyperleptinemia and reduced tissue uptake. J Cell Physiol. 2013; 228(7): 1610-16.
- Marino-Ortega LA, Molina-Bello A, Polanco-García JC, et al. Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. Int J Clin Exp Med 2015; 8(7): 11260-67.
- Guilherme AVJ, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Cell Biol. 2008; 9: 367-77.
- Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. Horm Res Paediatr. 2013; 80(5): 363-70.