

АДИПОЦИТАРНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

Т.В.Чайченко

*кафедра педіатрії №1 та неонатології харківського національного
медичного університету*

Ожиріння є суттєвою проблемою сучасного суспільства, яка набула масштабів епідемії в усьому світі. За прогностичними даними на кінець 2010 року ожиріння спостерігали в середньому у 30% дітей світу з незначними коливаннями залежно від регіону проживання [1]. Відомо, що особи, які страждали на ожиріння в дитинстві, демонструють його в подальшому дорослому житті та страждають на коронарну хворобу серця з більш раннього віку у порівнянні із загальною популяцією [2]. Ожиріння уже в дитячому віці асоціюється з інсулінорезистентністю та інтолерантністю до вуглеводів аж до формування цукрового діабету 2 типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ремоделюванням серця та крупних судин [3, 4-6]. В 2005 році International Diabetes Federation визначила сполучення абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу й хронічного субклінічного запалення як метаболічний синдром (МС) [7].

Загалом існує декілька теорій патогенезу МС, провідні з яких глюкоцентрична, ліпоцентрична та ліпокінінова (адіпокінова). Глюкоцентрична теорія розглядає в якості провідного механізму формування порушень інсулінорезистентності, ліпоцентрична – факт що перенавантаження адіпоцитів ліпідами з їх подальшим викидом у кровообіг та відповідним впливом на тканини, ліпокінова (адіпокінова) – порушення адіпоцитарно-гіпоталамічних відносин завдяки надмірному викиду адіпоцитокінів. Найбільшу кількість прихильників має на сьогодні глюкоцентрична теорія. При чому Reaven, який, власно, запропонував термін «метаболічний синдром», постулював його як ланцюг між інсулінорезистентністю та

кардіоваскулярними розладами [8]. Інсулінорезистентність розглядається як ключовий патогенетичний елемент кардіометаболічного континуума і в педіатричній практиці [9].

Під інсулінорезистентністю мають на увазі порушення інсулін-опосередкованої утилізації глюкози в трьох органах (кістякові м'язи, жирова тканина й печінка), де патофізіологічні зміни залежать від природи дії інсуліну через специфічність GluT-4 рецепторів, що забезпечують ефекти гормону [10].

Основною клінічною ознакою, що дозволяє віднести пацієнта до групи ризику по формуванню МС, є ожиріння, яке представляє собою патологічний стан з надлишковим накопиченням жирової тканини внаслідок дисбалансу між енергоспоживанням та енерговитратами у осіб із спадковою схильністю або без неї [11]. Жирова тканина регулює енергетичний баланс шляхом секреції адіпоцитокінів, а ожиріння є проявом адіпоцитарної дисфункції, провідним проявом якої є інсулінорезистентність [12].

При збільшенні об'єму адіпоцитів зростає кількість депонованих в них тригліцеридів (ТГ). На ранніх стадіях ожиріння адіпоцити в змозі активно депонувати ТГ та підтримувати адекватну швидкість ліполізу натше. На цій стадії підвищується експресія ензимів, що сприяють синтезу ТГ. При подальшому збільшенні розміру адіпоцитів, зменшується їх спроможність до виконання ендокринної функції [13], що призводить до виникнення адіпокін-залежного запалення, яке впливає на спроможність адіпоцитів депонувати ТГ. Особливо відзначається роль MCP-1, хемоаттрактантна функція якого призводить до макрофагальної інфільтрації адіпоцитів. Інші фактори, такі як TNF- α , IL-1 β також сприяють виникненню макрофагальної інфільтрації [14]. Доведено, що кількість макрофагів у осіб з ожирінням доходить до 50 % від загальної кількості клітин жирової тканини в порівнянні з 5-10 % у худих [15].

Під впливом прозапальних цитокінів прискорюється ліполіз та гальмується синтез ТГ в адіпоцитах. Як наслідок – підвищення в циркуляції

ВЖК та захоплення ТГ безпосередньо скелетними м'язами після впливу ліпопротеїдліпази в судинному руслі. Так надлишок циркулюючих ВЖК призводить до аккумуляції тригліцеридів та активованих ліпідів у формі довголанцюгових ефірів ацил-Co-A в скелетних м'язах, печінці та β -клітинах підшлункової залози, що призводить до пошкодження нормальної функції цих клітин – так званому ефекту ліпотоксичності [16].

Залежність структури та функції адипоцитів та скелетних м'язів від об'єму жирової тканини з урахуванням запалення, представлена на рис.1.

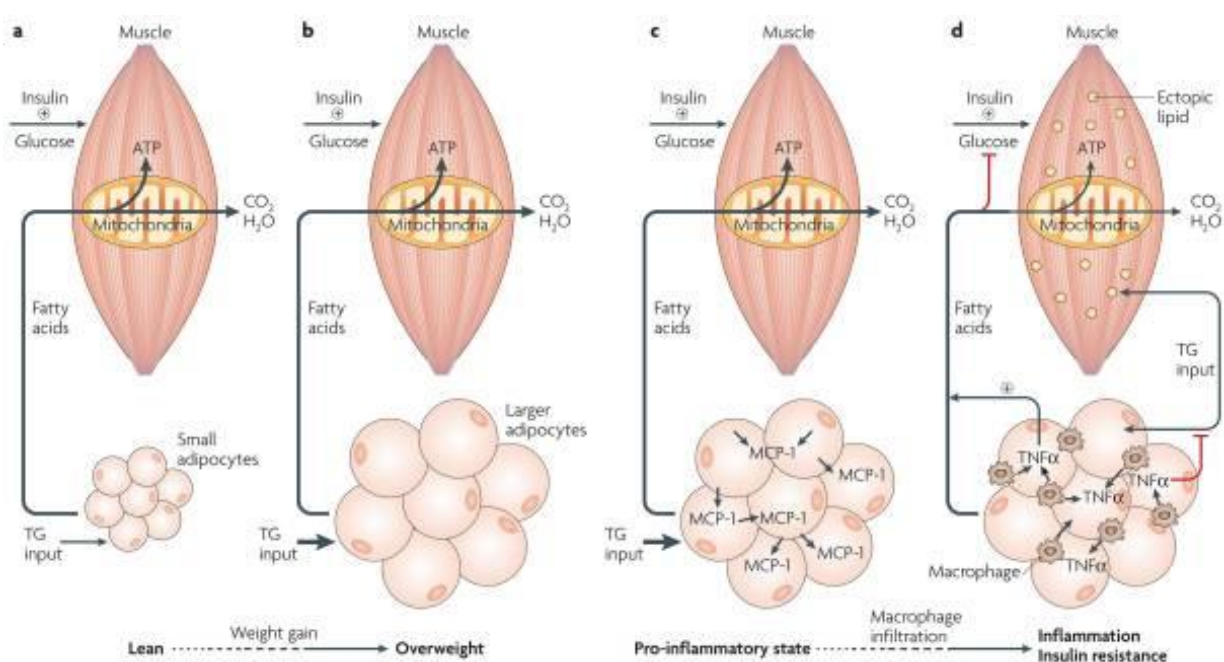


Рис. 1 Адипоцитарна дисфункція та інсулінорезистентність при ожирінні [17]

Інсулінорезистентність патогенетично пов'язана з кількома механізмами: як результат впливу адіпоцитокінів, як результат підвищеного рівню ВЖК, як наслідок генетично детермінованої мітохондріальної дисфункції. Кінцевим рецептором ВЖК є мітохондрія, де безпосередньо відбувається процес β -окислення жирних кислот, а також повна оксидація ліпідних та вуглеводних метаболітів в циклі трикарбонових кислот та респіраторному ланцюгу. Тому порушення експресії генів, що регулюють окислення/фосфориляцію, які було винайдено у пацієнтів з цукровим

діабетом 2 типу, з предіабетом та віково-залежною інсулінорезистентністю, можуть розглядатись в якості доказу існування мітохондріальної дисфункції як підґрунтя інсулінорезистентності. Мітохондріальна дисфункція призводить до неспроможності засвоєння жирних кислот шляхом оксидації, що, в свою чергу, підсилює ліпотоксичність та накопичення тригліцеридів у м'язах [18]. З іншого боку, збільшений потік ВЖК у мітохондрію з підвищеною їх оксидацією, призводить до медіаторної інсулінорезистентності більш вірогідно, ніж власно надлишок внутрішньоклітинних ліпідів.

В якості медіаторів ВЖК-індукованої інсулінорезистентності розглянуто активність деяких протеїнів Ser/Тур кіназ, оскільки ВЖК інгібірують проксимальні рівні інсулінового сигналу, такі як Тур фосфориляція інсулінових рецепторів та IRS протеїнів [19]. До того ж надлишок ВЖК може підтримувати інсулінорезистентність шляхом активації Toll-like рецепторів (TLR2 and TLR4) в адипоцитах та м'язах з індукцією прозапального сигналіну [20].

Запалення призводить до виникнення м'язової інсулінорезистентності шляхом прямого та непрямого впливу TNF- α на інсулінові сигнали. Непрямий відбувається через фосфориляцію інсулін-рецептор-субстратного протеїна (IRS), що потребує наявності протеїнкіназ JNK-1 та MAP4K4 [14]. При чому MAP4K4 розглядається в якості ініціального медіатора сигнальних шляхів інгібіторного ефекта TNF α на інсулін-залежний транспорт глюкози в жировій тканині та скелетних м'язах.

Хронічне цитокінзалежне запалення в жировій тканині супроводжується зростанням рівня TNF- α , який негативно регулює рецептор ядерного гормону - receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ). PPAR γ – незамінний транскрипційний регулятор адіпогенезу, в фосфориляції якого беруть участь числені кінази і для підтримки якого абсолютно необхідною є зріла адипоцитарна функція, що проявляється у спроможності до синтезу і кумуляції ТГ [21]. Тобто взаємини TNF- α та

PPAR γ розглядаються в якості ключового моменту сполучення між запаленням і адипоцитарною дисфункцією [17], а саме TNF α впливає на PPAR γ на різних рівнях – транскрипційному, трансляційному та обміну PPAR γ mRNA і протеїну (рис.2)

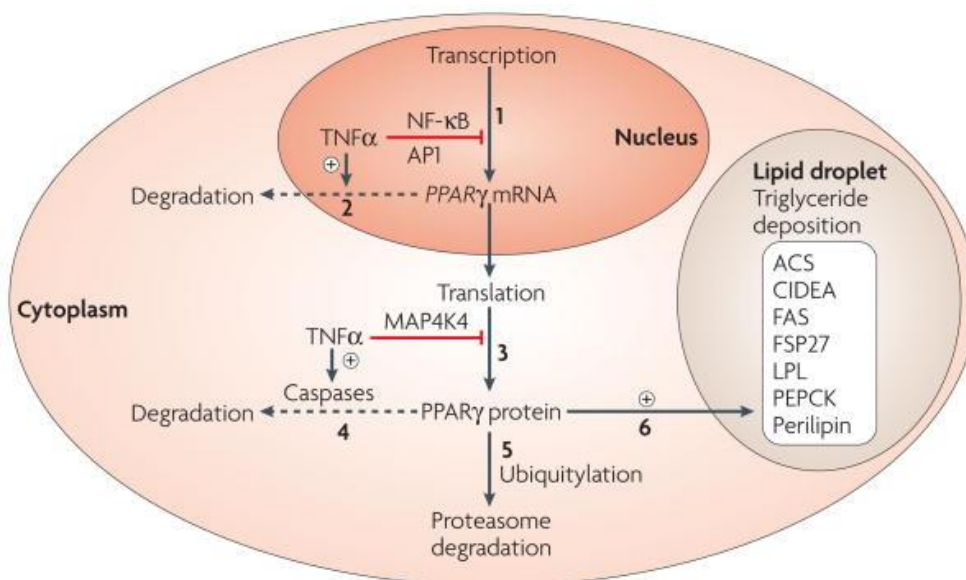


Рис.2. Взаимоотношения PPAR γ и TNF α в адипоцитах [17]

Індукована інсулінорезистентність, в свою чергу, призводить до розвитку компенсаторного гіперінсулінізму та інтолерантності до вуглеводів, що клінічно презентуються порушеннями глікемії натще, порушенням толерантності до глюкози або розвитком цукрового діабету.

Відомо, що в ситому стані адипоцити продукують лептин, який зв'язується із специфічними рецепторами на поверхні нейронів базомедіального гіпоталамуса [22], що стимулює продукцію ними проопіомеланокортину, який сприяє продукції α -меланоцитстимулюючого гормону та активує меланокортин-3 та меланокортин-4 рецептори, чим знижує апетит. В той же час лептин інгібує виділення апетит-стимулюючого нейропептиду гамма в arcuate nucleus та призводить до зменшення рівня білку, пов'язаного з агуті, який стримує сигналінг рецепторів меланокортину-3 та меланокортину-4 [23]. При ожирінні реєструють як

підвищення, так і зниження концентрації лептину. Підвищення рівня лептину при ожирінні може бути спричинене центральною лептиновою резистентністю, а саме підвищення концентрації гормону не призводить до інгібіції нейропептиду гамма та білку, пов'язаного з агуті, тому апетит зберігається підвищеним [24]. Також описані нечисленні генетично детерміновані сімейні варіанти лептинового дефіциту, що спричиняють недостатнє пригнічення апетиту з формуванням морбідного ожиріння [25], успішне лікування якого стало можливим після створення препарату рекомбінантного лептину людини (рис. 3).

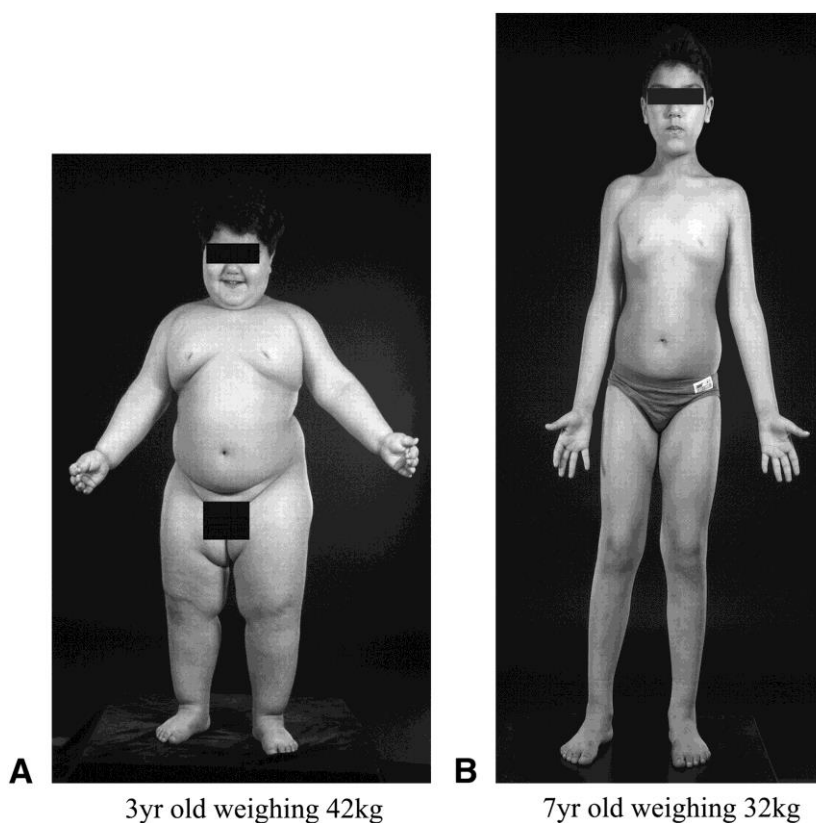


Рис. Ефект лікування пацієнта із вродженим дефіцитом лептину моногенної етіології [26]

Отже у більшості випадків ожиріння діагностується надлишковий рівень лептину. При чому повідомляють, що концентрація лептину прямопропорційна жировій масі [27]. Доведено, що лептинові рецептори розташовані не тільки в гіпоталамусі, а також презентовані в різноманітних тканинах організму, що робить можливим прямий вплив лептину на організмишені [28]. Так наявність лептинових рецепторів в серці та судинах

обумовлює прямий вплив лептину на серцевосудинну систему при ожирінні шляхом стимуляції контракції гладких м'язів судин та додаткової коопераційної взаємодії із ангіотензином-II та ендотеліном-1 [29]. Поряд із рецепторною теорією існує думка про те, що центральна гіперсимпатікотонія обумовлена порушенням функції arcuate nucleus в умовах лептинорезистентності з центральним механізмом розвитку артеріальної гіпертензії [30].

Здібність лептину стимулювати продукцію TNF- α та IL-6, індукувати оксидативний стрес, підвищувати продукцію хемоаттрактантного протеїну-1 та ендотеліну-1 також призводить до промоції артеріальної гіпертензії та атерогенезу у осіб з гіперлептинемією та інсулінорезистентністю [31]. Означені ефекти також підтримуються здібністю лептину стимулювати кальцифікацію судинної стінки та провокувати тромбогенез шляхом підвищення агрегації тромбоцитів [32].

Нейрональна синтаза оксиду азоту та eNOS, що супроводжують гіперлептинемію, незалежно асоціюються із формуванням концентричного ремоделювання міокарду лівого шлуночка. До того ж погіршення відповіді на адренергічні стимули в умовах погіршення оксид-азотного сигналінгу призводять до зменшення контрактильності міокарду [33].

З гіперлептинемією також пов'язана додаткова керамід-залежна теорія, що постулує зменшення контрактильності міокарду у осіб з ожирінням внаслідок ліпотоксичного ефекту щодо кардіоміоцитів. При чому доведено, що концентрація лептину більша за 10 нг/мл вже асоціюється з впливом на міокардіальну функцію [34].

З точки зору впливу на контрактильність міокарду в умовах гіперлептинемії важливим представляється ефект лептину на метаболізм ВЖК, які є провідним енергетичним ресурсом для кардіоміоцитів. Так, відомо, що збільшення концентрації лептину призводить до підвищення

оксидзації жирних кислот та ліполізу триацилгліцеридів із-за стимуляції фосфориляції АМФ протеїнкінази [35]. З цієї позиції розглядають компенсаторний антистеатозний ефект лептину. В той же час, повідомляють, що означений ефект зберігається лише на початкових стадіях ожиріння, тоді як пізніше формування лептинорезистентності та/або лептинодефіциту з формуванням ліпотоксичності призводять до розвитку міокардіальної дисфункції, яка до того ж підтримується інсулінорезистентністю.

Встановлено, що лептин концентраційно-залежно індукує концентричний тип ремоделювання лівого шлуночка [36]. В той же час існує думка про ремоделювання внаслідок сукупного ефекту лептинорезистентності з гіперпродукцією ендотеліну-1 та ангіотензину-2 [37]. В усякому разі впливає парадоксальний ефект лептину на формування дезадаптаційної гіпертрофії кардіоміоцитів з апоптозом, проліферацією та ремоделюванням екстрацелюлярного матриксу. При чому сумація даних щодо пошкоджуючого впливу лептину на серцево-судинну систему призвела навіть до формулювання гіперлептинемічної теорії розвитку кардіоміопатії при ожирінні [38].

Адіпонектин – цитокін, що продукується адіпоцитами, рівень якого асоціюється із ожирінням як у дорослих осіб, так і дітей [39], при чому його концентрація зменшується при збільшенні маси тіла та збільшується після її втрати [40]. Адекватна продукція адіпонектину залежна від функціональної активності інсулінових рецепторів [41]. Провідним ефектом адіпонектину вважають підвищення інсулінсенситивності в інсулінзалежних тканинах (скелетні м'язи, печінка, жирова тканина) за рахунок підвищення оксидзації жирних кислот, а також збільшення витрат енергії та редукцію продукції глюкози в печінці. Повідомляють, що низькі рівні адіпонектину асоціюються з інсулінорезистентністю, навіть можуть бути прогностичними у відношенні формування цукрового діабету 2 типа [42]. При чому низьку концентрацію

адіпонектину вважають раннім маркером ризику формування цукрового діабету і атеросклерозу у дітей та підлітків.

Окрім лептину та адіпонектину адіпоцити продукують також грелін (відіграє роль у довготривалій регуляції масостату), резистин (що є антагоністом інсуліну в інсулінзалежних тканинах), активатор плазміногену-1 (сприяє формуванню тромботичних станів), ангіотензиногену (що додатково сприяє підвищенню артеріального тиску особливо у сукупності з симпатотонічним впливом лептину), трансформуючий фактор росту β (сприяє проліферації преадіпоцитів особливо на тлі підвищення концентрації $\text{TNF}\alpha$) та багато інших молекул, рівень яких при ожирінні асоціюється з усугубленням інсулінорезистентності, формуванням серцевосудинних та реологічних порушень.

Отже адіпоцити представляють собою активно функціонуючий ендокринний орган, діяльності якого притаманна функція саморегуляції. Зріла адіпоцитарна функція проявляється у тому, що при надлишковому надходженні ТГ, вони депонуються у ліпідні краплі. При критичному збільшенні об'єму адіпоциту вмикається механізм продукції $\text{TNF-}\alpha$ що сприяє прискоренню ліполізу завдяки послабленню антиліполітичної дії інсуліну із-за редукції інсулінової рецепції, а також гальмуванню синтезу ТГ в ліпідних краплях шляхом гальмування регулятора адіпогенезу $\text{PPAR}\gamma$ з підвищенням експресії CIDEA (як медіатору $\text{PPAR}\gamma$), що призводить до підвищення секвестрації безпосередньо ТГ з ліпідної краплі з обмеженням викиду ВЖК, надлишок яких спричиняє ліпотоксичність. Інший компенсаторний механізм при збільшенні об'єму адіпоцитів полягає у підвищенні викиду лептину (з метою пригнічення апетиту і зменшення надходження ліпідів у депо) і адіпонектину (з метою підвищення інсулінсенситивності в інсулінзалежних тканинах).

Порушення адіпоцитарної функції проявляється у неспроможності «утримання» ВЖК всередині клітин навіть в умовах надмірного викиду $\text{TNF-}\alpha$, що у сукупності призводить до формування інсулінорезистентності. В той

же час центральна лептинорезистентність призводить до надмірного викиду лептину з прямим пошкоджуючим впливом на тканини, а пригнічення викиду адіпонектину призводить до нівелювання його компенсаторного ефекту.

З клінічної точки зору інсулінорезистентність, яка модифікує утилізацію ВЖК та споживання кисню, дисглікемія, дисліпіденія, гіперлептинемія, підвищені рівні TNF α зменшують ефективність серцевої діяльності та призводять до ремоделювання міокарду та судин, розвитку артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, стеатозу печінки, що у сукупності представляють собою симптомокомплекс, відомий під назвою «метаболічний синдром».

Отже адіпоцитарна дисфункція є патогенетичним ланцюгом, що поєднує надлишок маси з інсулінорезистентністю і ліпотоксичністю та може розглядатись в якості провідного патогенетичного фактора метаболічного синдрому у дітей з ожирінням.

Список літератури:

1. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response / edited by F.Branka, H. Nikogosian, T. Lobstein. - WHO Library Catalogue in Publication Data: Copenhagen, Denmark, 2009.
2. Baker J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol.23. – P.2329-2337.
3. Weiss R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R.Weiss, F.R. Kaufman // Diabetes Care. - 2008. – Vol. 31 (Suppl 2). – P. 310–316.
4. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths / H.S.Kang, B.Gutin, P.Barbeau [et al.] // Int. J. Obes. – 2002. – Vol. 26. – P. 1030–1035.

5. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children / M.Miyashita, T.Okada, Y.Kuromori, K.Harada // *Eur. J.Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 60. – P. 416–420.
6. Chan D.C. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy / D.C. Chan, H.P. Barrett, G.F. Watts // Am. J. Cardiovasc. Drugs. // 2004. – Vol. 4 (4). – P. 227-246.
7. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Zimmet, J. Shaw [et al.] / *Lancet.* - 2005. – Vol. 366. – P.1059-1062.
8. Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* - 1995. – Vol. 75. – P. 473-486.
9. Marcovecchio M. Obesity and Insulin Resistance in Children / M. Marcovecchio, M. Loredana, A. Mohn // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* - 2010 – Vol.51 – P 149–150.
10. Watson R.T.Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes / R.T. Watson, M. Kanzaki, J.E. Pessin // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25 (2). – P. 177–204.
- 11.Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатохимии): учебник для студентов мед. ВУЗов. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - СПб: Элби, 2005. 656 с.
- 12.Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity/ M. Blüher // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2009. – Vol. 117 (6). – P. 241-250.
- 13.Rajala M.W. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis / M.W. Rajala, P.E. Scherer // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144. – P. 3765–3773.
- 14.Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / Xu H. [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. - 1821–1830.

15. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity / I. Harman-Boehm [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2240–2247.
16. Unger R.H. Lipotoxic diseases / R.H. Unger // *Annu. Rev. Med.* -2002. – Vol. 53. – P. 319–336.
17. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 9 (5). – P. 367–377.
18. Morino K. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction / K. Morino, K.F. Petersen, G.I. Shulman // *Diabetes.* – 2006. - 55 (Suppl 2). - S9–S15.
19. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and β cell failure in type II diabetes and obesity / E.W. Kraegen [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – Vol. 109 (Suppl 2). - S189–S201.
20. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 84–91.
21. Diradourian C. Phosphorylation of PPARs: from molecular characterization to physiological relevance / C. Diradourian, J. Girard, J.P. Pégorier // Biochimie. – 2005. – Vol. 87 (1). – P. 33-38.
22. Central nervous system control of food intake / M.W.Schwartz, S.C.Woods, D. Jr. Porte [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 661–671.
23. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus / M.A.Cowley, J.L.Smart, M. Rubinstein [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 411. – P. 480–484.
24. Bates S.H. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function / S.H. Bates, M.G. Jr. Myers // *Trends Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 14. – P. 447–452.

25. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S.Farooqi, G. Matarese, G.M. Lord [et al.] // J Clin Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 1124-1129.
26. Farooqi I.S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis / I.S. Farooqi, S. O'Rahilly // Am J Clin Nutr. – 2009. – Vol. 89 (3). – P. 980S-984S.
27. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action / R.C. Frederich, A. Hamann, S. Anderson [et al.] // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 1311–1314.
28. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg, R.A. Hill // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 26. – P. 1407–1433.
29. Rahmouni K. Leptin and the cardiovascular system / K. Rahmouni, W.G. Haynes // Recent Prog. Horm. Res. – 2004. – Vol. 59. – P. 225–244.
30. Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications / A.L. Mark, M.L. Correia, K. Rahmouni, W.G. Haynes // Clin Exp Hypertens. – 2004. – Vol. 26. – P. 629–636.
31. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A / S.I. Yamagishi [et al.] // J Biol Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 25096–25100.
32. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes / M.P. Reilly [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. -2004. – Vol. 89. – P. 3872–3878.
33. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. / M.W. Nickola [et al.] // Ren. J. Hypertension.- 2000. – Vol. 36. – P. 501–505.
34. Ren J. Leptin-induced suppression of cardiomyocyte contraction is amplified by ceramide / J. Ren, D.P. Relling // Peptides. – 2006. – Vol. 27. – P. 1415–1419.

35. Induction of cardiac uncoupling protein-2 expression and adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase phosphorylation during early states of diet-induced obesity in mice / B. Somoza [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 924–931.
36. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / V. Rajapurohitam, X.T. Gan, L.A. Kirshenbaum, Karmazyn M. // *Circ Res*. – 2003. – Vol. 93. – P. 277–279.
37. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes / F.P. Xu [et al.] // *Circulation*. – 2004. Vol. 110. – P. 1269–1275.
38. Ashrafian H. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry / H. Ashrafian, T. Athanasiou, C.V. Roux // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 171–172.
39. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi // *Endocrine Reviews*. – 2005. - Vol. 26. - No. 3. – P. 439–451.
40. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth / G.Q. Shaibi, M.L. Cruz, M.J. Weigensberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (5). – P. 1809–1813.
41. Paradoxical Elevation of High-Molecular Weight Adiponectin in Acquired Extreme Insulin Resistance Due to Insulin Receptor Antibodies / R.K. Semple, J.N. Halberg, K. Burling [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1712–1717.
42. Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors / P. Gorden, V.K. Chatterjee, N.J. Wareham, S. O'Rahilly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Vol. 91. – P. 3219–3223.