

О.І. Мітченко, д.м.н., професор, В.Ю. Романов, к.м.н., К.О. Яновська,
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Високий кардіоваскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

На сучасному етапі основною медико-соціальною проблемою здоров'я народу України залишається зростання захворюваності та поширеності найбільш прогностично несприятливих серцево-судинних захворювань (ССЗ): атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічного хвороби серця (ІХС). ССЗ, зумовлені атеросклерозом, розвиваються задовго до появи перших клінічних симптомів і тісно пов'язані з факторами ризику, які, взаємодіючи з генетичними особливостями, здатні прискорювати розвиток захворювань [2]. Дані доказової медицини підтверджують висновок про те, що наявність субклінічного атеросклерозу незалежно від інших факторів асоціюється з підвищеним кардіоваскулярним ризиком. У проведеному 2006 року метааналізі автори, використовуючи, крім товщини інтими-медіа сонних артерій, інші критерії оцінки субклінічного атеросклерозу, продемонстрували, що відсутність атеросклерозу, яка пов'язана зі щорічним ризиком коронарних подій, становила менше 1%, у той час як наявність субклінічного атеросклерозу збільшувала цей ризик до 1-3% і більше [29].

Серед усіх можливих методів інструментальної та лабораторної діагностики субклінічних проявів атеросклерозу в різних судинних басейнах у стандарт обстеження з позиції оцінки рівня ризику входять такі основні критерії, як: ознаки субклінічного ураження сонних артерій (потовщення комплексу інтими-медіа (КІМ) та наявність бляшок); ознаки ураження судин нижніх кінцівок (зниження кістково-плечового індексу); швидкість поширення пульсової хвилі як інтегральний показник підвищення судинної жорсткості. Усі ці параметри є незалежними прогностичними факторами і можуть виступати в якості сурогатної точки в процесі лікування ССЗ, а виявлення ознак субклінічного атеросклерозу в осіб з помірно підвищеним сумарним ризиком може бути підставою для більш агресивної профілактичної тактики [5, 9].

Ще одним важливим фактором підвищеного серцево-судинного ризику є абдомінальне ожиріння, про що свідчать результати багаточисельних міжнародних досліджень [37]. З урахуванням тенденції до збільшення поширеності ожиріння серед осіб молодого віку і дітей, у тому числі в розвинених країнах, ця проблема набуває не тільки медичного, а й соціального значення. Відомо, що адипозна тканина є ендокринним органом та продукує низку біологічно активних речовин, одними із яких є лептин та адипонектин. За даними дослідження WOSCOPS, лептин розглядається як незалежний фактор ризику ІХС та виникнення порушень коронарного та мозкового кровообігу [23]. На відміну від лептину, концентрація якого у пацієнтів з ожирінням підвищена, рівень іншого гормону адипозної тканини – адипонектину – зменшується відповідно до зростання маси тіла. Адипонектин має антиатерогенні властивості, такі як підвищення ендотеліальної вазодилатації, зменшення товщини інтими судин, пригнічення окислення холестерину ліпопротеїдів низької щільності в ендотеліальних клітинах, підвищення чутливості до інсуліну [1, 4, 7]. Неоднозначність уявлень про взаємозв'язок між ендокринною активністю жирової тканини, сурогатними маркерами атеросклерозу та ангіографічно верифікованим атеросклеротичним ураженням коронарного русла у пацієнтів зумовлює необхідність продовження досліджень у напрямі впровадження нових чутливих методів діагностики атеросклеротичного ураження на етапах до клінічної маніфестації захворювань. Останнім часом увагу вчених привертає можливість застосування

лептин/адипонектинового співвідношення як більш чутливого та незалежного маркера розвитку метаболічного синдрому (МС), інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету (ЦД), субклінічного атеросклеротичного процесу за визначенням товщини КІМ загальної сонної артерії (ЗСА). За результатами досліджень, використання саме цього показника найбільш сильно корелювало з проявами дисліпідемії, порушеннями вуглеводного обміну, наявністю атеросклеротичних бляшок і потовщенням КІМ, ніж лептину та адипонектину окремо [13, 16, 24].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку кардіології умовою успішної реалізації профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів є своєчасна оптимізація діагностики пацієнтів високого кардіометаболічного ризику, у тому числі за рахунок визначення ендокринної активності жирової тканини, шляхом аналізу рівнів лептину, адипонектину та їх співвідношення в поєднанні з традиційними факторами ризику, неінвазивними маркерами субклінічного атеросклерозу та характеристиками ІР для подальшого призначення патогенетичної терапії.

Особливості ендокринної активності адипозної тканини у хворих з МС

На сьогодні доведена визначальна патогенетична роль абдомінального ожиріння в розвитку та прогресуванні атеросклерозу (рис. 1), а також ІР і пов'язаних з нею метаболічних розладів, нейрогормональних порушень, підвищеної активності симпатичної нервової системи (рис. 2). Адипоцитокінами, специфічними для жирової тканини, є лептин і адипонектин. Лептин – пептидний гормон, що продукується білою жировою тканиною, бере участь у регуляції харчової поведінки й енергообміну. Рецептори до лептину синтезуються у багатьох тканинах, включаючи серцево-судинну систему, а гіперлептинемія нерідко поєднується з дисліпідемією, гіперглікемією, АГ. Високий рівень лептину у плазмі також часто супроводжується активацією симпатичної нервової системи, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, прозапальних і протромботичних порушень [3, 8]. Разом з тим багато аспектів впливу лептину на метаболізм вивчені недостатньо. Рівень лептину у плазмі крові достовірно корелює з кількістю жирової тканини в організмі. Обсяг жирової тканини і стать людини – основні чинники, що визначають експресію гена лептину. У жінок рівень лептину плазми крові вищий, ніж у чоловіків, що може бути пов'язано з особливостями розподілу жирової тканини, а також стимулюючим ефектом естрогенів і прогестерону або переважно впливом андрогенів. У жінок рівень лептину залежить від фаз менструального циклу: в лютеїнову фазу його рівень в 1,5 раза вище, ніж у фолікулінову, і рівень лептину протягом циклу корелює з концентрацією прогестерону у плазмі.

Як було зазначено вище, лептин розглядається як незалежний фактор ризику ІХС та виникнення порушень

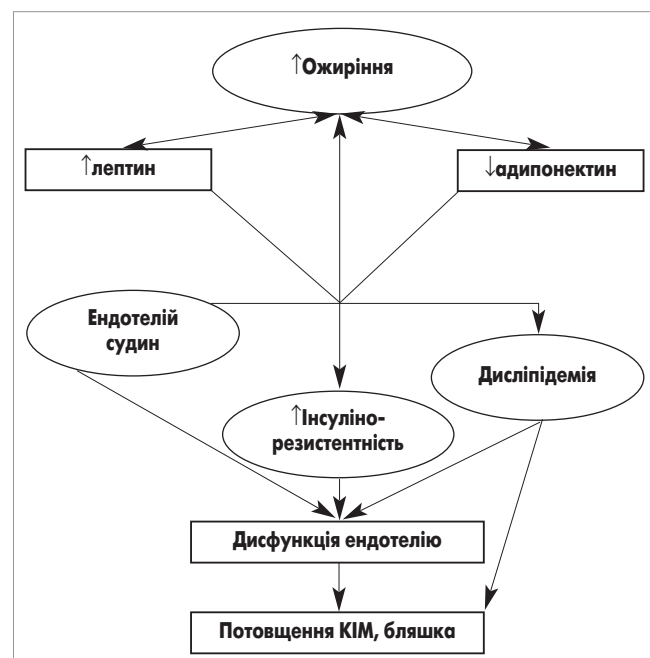


Рис. 1. Патогенетичний зв'язок ожиріння та атеросклерозу

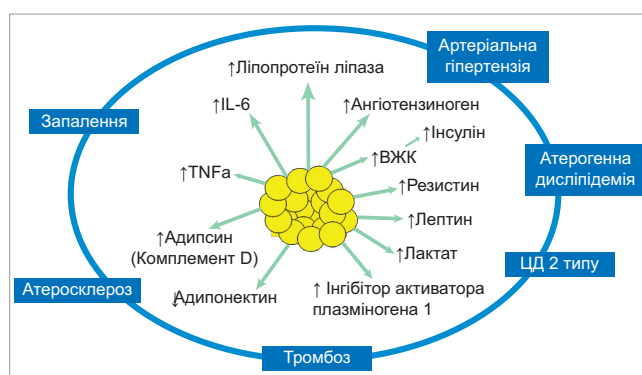


Рис. 2. Кардіометаболічні фактори ризику у хворих з ожирінням



О.І. Мітченко

коронарного та мозкового кровообігу. Підтвердженням тому є збільшення частоти ІХС на 20% при підвищенні рівня лептину після усунення впливу традиційних факторів кардіоваскулярного ризику. Разом з тим продемонстрована залежність рівня лептину з гіперхолестеринемією у чоловіків без анамнезу інфаркту міокарда чи інших проявів ІХС. У багатьох дослідженнях встановлено роль лептину в метаболізмі ліпідів у судинній стінці [28]. Лептин стимулює секрецію макрофагами проатерогенної ліпопротеїнази, яка забезпечує накопичення ліпопротеїнів у субендотелії та сприяє накопиченню ефірів холестерину в ксантомних клітинах унаслідок активації ацетил-КоА, лецитин-холестеринової ацетилтрансферази і деактивації холестеринової естерази. У кількох клінічних дослідженнях була показана зворотна залежність між рівнем лептину і холестерину ЛПВЩ, а також аполіпопротеїну А1. У роботі інших вчених було показано, що у мишей з високим рівнем холестерину ЛПВЩ лептин прискорює печінковий кліренс цих ліпопротеїнів, що призводить до зниження рівня ЛПВЩ і погіршення виведення холестерину з периферичних тканин, у тому числі із судинної стінки [12]. Крім того, гіперлептинемія є значущим фактором у розвитку оксидативного стресу і окислювальної модифікації ліпопротеїнів плазми крові, які відіграють найважливішу роль у процесі атерогенезу [3].

Природним антагоністом лептину є інший цитокін жирової тканини – адипонектин, рівень якого негативно корелює з індексом маси тіла (ІМТ) і співвідношенням об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС). Як і для лептину, встановлено статеві відмінності рівнів адипонектину: у жінок його рівень у крові на 40% вище порівняно з чоловіками, що може бути пов'язано з пригніченням його синтезу під дією андрогенів [26]. Існує тісний взаємозв'язок між рівнем адипонектину і активністю агоністів PPAR, ендотеліального NO-синтази, з чим пов'язують його антипроліферативні та проапоптичні властивості. Виявлений зв'язок між низьким рівнем адипонектину та ожирінням, ІР, ІХС та дисліпідемією дозволяє розглядати його як найважливіший чинник патогенезу МС [10, 17]. Це підтверджується даними про те, що гіпоадипонектинемія тісно корелює з ІР навіть при нормальній масі тіла і на ранніх етапах розвитку МС, а при прогресуванні абдомінального ожиріння та ІР у пацієнтів з більш низьким рівнем адипонектину значно зростають прояви коронарного атеросклерозу та ризик розвитку ЦД 2 типу [6, 11, 18]. Велика кількість експериментальних і клінічних досліджень вказують на антиатерогенний ефект адипонектину, однак існують результати проспективних досліджень, а також метааналізу, за якими не вдалося показати зв'язок між його рівнем і кількістю випадків ІХС, а також серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних. Така суперечливість і неоднозначність даних різних робіт, безумовно, вимагають подальших більш глибоких досліджень у цьому напрямі.

За даними деяких авторів, показником, що більш корелює з проявами надлишкової маси тіла та рівнями ліпідного та вуглеводного обміну, є співвідношення лептин/адипонектин (Л/А), яке за результатами досліджень корелює з потовщенням КІМ сонних судин у асимптомних пацієнтів та пацієнтів з ЦД 2 типу [35] і останнім часом вважається одним із маркерів субклінічного атеросклерозу. Наразі існують поодинокі спостереження щодо кореляційних зв'язків між індексом Л/А, проявами надлишкової маси тіла, рівнями ліпідного та вуглеводного обміну, проявами коронарного атеросклерозу [32]. Найбільш сильний незалежний зв'язок був встановлений саме між розвитком ЦД 2 типу та характеристиками співвідношення Л/А, ніж значеннями кожного з цих показників окремо (дослідження MONICA/KORA, 2010). Наразі чіткої асоціації цього показника з ризиком розвитку ССЗ у зазначеному дослідженні встановлено не було [33]. За результатами іншої роботи (Sung Soo Oh et al.) зроблені висновки, що співвідношення Л/А є незалежним потужним фактором ризику потовщення КІМ не тільки у пацієнтів з ЦД, а й у здорових людей незалежно від ІМТ, який корелював з антропометричними, метаболічними і клінічними параметрами краще, ніж кожен адипоцитокін окремо. Авторами дослідження було запропоновано використовувати це співвідношення як індекс атерогенності у пацієнтів з ЦД 2 типу, а також як корисний маркер оцінки

резистентності периферичних тканин до інсуліну у пацієнтів з і без порушень вуглеводного обміну [30].

З метою визначення можливості оптимізації діагностики пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та МС як когорти хворих з високим кардіоваскулярним ризиком на базі відділу дисліпідемії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України було проведено дослідження за участю 174 хворих на ГХ II стадії, 1-2 ступеня та МС. До схеми обстеження хворих було включено визначення ендокринної активності жирової тканини з використанням індексу Л/А як додаткового сурогатного маркера атеросклеротичного ураження.

Встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС незалежно від статі реєструвалася позитивна кореляція між збільшенням ІМТ та зростанням рівня лептину, а також негативна кореляція між співвідношенням ОТ/ОС та рівнем адипонектину. Найбільш універсальним показником, який корелював як з ІМТ, так і з співвідношенням ОТ/ОС, був індекс Л/А, більш виражений у когорті чоловіків, ніж у жінок. У пацієнтів з ГХ та МС виявлена позитивна пряма кореляція між характеристиками НОМА-індексу та індексом Л/А, що зумовлено наявністю продіабетогенного потенціалу в когортах хворих з надлишковою масою тіла, а також визначено пряму кореляцію між індексом Л/А та проатерогенними зрушеннями ліпідного спектра.

Додатковий аналіз хворих залежно від наявності ІХС засвідчив, що навіть пацієнти з нормальною масою тіла, але з наявною ІХС мали вищий індекс Л/А, ніж хворі без ІХС.

Разом з тим пацієнти з ГХ та МС без ІХС демонстрували співставну кількість факторів ризику порівняно з когортою хворих з наявною ІХС та визначений за шкалою SCORE середній показник у чоловіків 12,3%, у жінок – 10,8%, що відносить їх до когорти дуже високого ризику. Нагадаємо, що згідно із сучасними рекомендаціями запропоновано проводити оцінку серцево-судинного ризику на основі класичних атеросклеротичних факторів ризику (Фрамінгемська шкала ризику, європейська шкала оцінки ризику SCORE) у скринінгових дослідженнях для моніторингу результатів проведеної терапії, а також аналізу впливу кардіометаболічних факторів ризику. Більшість фахівців вважає, що важливо не допустити істотної недооцінки ризику, тому скринінг на субклінічний атеросклероз виправданий у асимптомних осіб з наявністю кардіологічних захворювань у сімейному анамнезі і/або з 10-річним кардіоваскулярним ризиком $\geq 20\%$ за Фрамінгемською шкалою.

За даними нашого дослідження, виявлено, що пацієнти з ГХ, МС без клінічної манифестації ІХС, але з множинними факторами ризику мають співставний глобальний серцево-судинний ризик (у чоловіків без ІХС середній відсоток за європейською шкалою ризику SCORE – 12,3%, у жінок – 10,8%) порівняно з хворими із встановленою ІХС та вимагають аналогічного жорсткого контролю факторів ризику.

Аналіз пацієнтів з ІХС, ГХ, МС виявив зв'язок між індексом Л/А, ІМТ та кількістю уражених коронарних артерій за даними коронарографії (рис. 3).

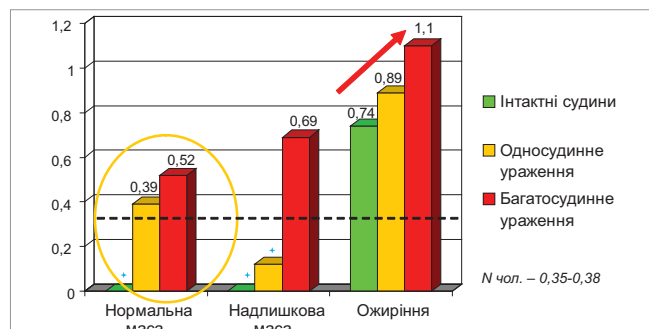


Рис. 3. Показники індексу Л/А у пацієнтів з ІХС, ГХ, МС залежно від ІМТ та кількості уражених коронарних судин

Таким чином, у хворих з багатосудинним ураженням коронарних артерій залежно від ІМТ прогресує зростання індексу Л/А. Також у когорті чоловіків з ожирінням спостерігалася кореляційна залежність між зростанням індексу Л/А та збільшенням кількості уражених коронарних судин. Отримані дані свідчать, що індекс Л/А може слугувати додатковим сурогатним маркером атеросклеротичного ураження, збільшення якого реєструють навіть за нормальної маси тіла, у пацієнтів з атеросклерозом коронарних судин, який корелював з кількістю атеросклеротично уражених коронарних артерій і показником ІМТ.

Товщина КІМ загальної сонної артерії як ранній маркер розвитку атеросклерозу

Як уже зазначалося, співвідношення Л/А є потужним незалежним предиктором потовщення КІМ ЗСА, визначення якого, а саме КІМ і/або верифікації атеросклеротичних бляшок на ЗСА, згідно з останніми Європейськими рекомендаціями з профілактики ССЗ 2012 року вважається необхідним для оцінки серцево-судинного ризику у безсимптомних пацієнтів з помірним ризиком (клас рекомендацій ПА, рівень В) [9, 31]. За даними численних епідеміологічних та клінічних досліджень, потовщення КІМ ЗСА є раннім маркером системного атеросклерозу, що підвищує ризик формування атеросклеротичних бляшок протягом чотирьох

років у кілька разів. Згідно із сучасними уявленнями, збільшення товщини КІМ розглядається як незалежний фактор ризику інфаркту міокарда, інсульту і раптової смерті як у хворих з клінічними ознаками атеросклерозу, про що свідчать дані Cardiovascular Health Study, так і у здорових людей, у тому числі з низьким ризиком розвитку ССЗ. Цілком очікуваним є виявлений тісний зв'язок потовщення КІМ ЗСА з іншими факторами ризику ССЗ, такими як вік, куріння, ЦД, і особливо компонентами МС. У дослідженні AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance study) було встановлено, що товщина КІМ у хворих з МС більша, ніж у пацієнтів без МС, навіть коли вони мали інші кілька серцево-судинних факторів ризику [22]. Результати японських вчених продемонстрували, що в міру збільшення ІМТ посилюється зв'язок між цим показником і товщиною КІМ ЗСА [21]. До чинників, що сприяють розвитку раннього атеросклерозу і, відповідно, збільшенню товщини КІМ ЗСА у хворих з абдомінальним ожирінням, відносяться: гіперінсулінемія та ІР, дисліпідемія, підвищення активності ренін-ангіотензинової системи і порушення функціональної активності жирової тканини. Однією з найбільш значущих причин збільшення товщини КІМ ЗСА у хворих з абдомінальним ожирінням є гіперінсулінемія, яка сприяє проліферації м'язових клітин судин, підвищеному надходженню натрію в клітини і збільшенню концентрації вільного кальцію в цитоплазмі. Це супроводжується підвищенням базального тону і різким підвищенням чутливості клітин до пресорних впливів, що, з одного боку, призводить до збільшення товщини КІМ, а з іншого підвищення артеріального тиску. Існує тісний зв'язок між наявністю субклінічного атеросклерозу сонних артерій у хворих на АГ і прогнозом: наявність атеросклеротичних бляшок у каротидних артеріях асоціюється з ризиком розвитку інфаркту міокарда, інсульту [27]. Не викликає сумніву той факт, що верифікація атеросклеротичних бляшок у сонній артерії в комбінації з вимірюванням товщини КІМ дозволяє точніше діагностувати наявність субклінічного атеросклерозу, ніж тільки вимір КІМ.

Тому на увагу заслуговують результати нашого дослідження, які продемонстрували, що незалежно від статі у хворих на ГХ з МС при збільшенні маси тіла та прогресуванні ІР спостерігається зростання товщини КІМ ЗСА, збільшення кількості виявлених бляшок за даними ультразвукового дослідження порівняно з хворими, у яких НОМА-індекс $< 2,77$.

Таким чином, не викликає жодних сумнівів тісний взаємозв'язок ризику розвитку кардіальних та цереброваскулярних ускладнень зі зростанням КІМ сонних артерій. Неодноразово уявлені про взаємозв'язок між ендокринною активністю жирової тканини, сурогатними маркерами атеросклерозу та ангіографічною верифікованим атеросклеротичним ураженням коронарного русла у пацієнтів зумовлює необхідність продовження подальшого дослідження.

Значення дисфункції ендотелію у хворих з МС

Маркером ранньої діагностики формування атеросклеротичного процесу у хворих на ГХ та МС, крім потовщення КІМ ЗСА, є дисфункція ендотелію [14]. Ендотеліальна дисфункція починає реєструватися вже з початкових стадій атеросклеротичного процесу, і за наявності факторів ризику відмічається погіршення ендотеліозалежної вазодилатації. Ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні нормального тону та структури судин, локального гомеостазу та процесів проліферації клітин судинної стінки на усіх рівнях судинного русла. Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції доведена при таких захворюваннях, як атеросклероз, АГ, ожиріння, дисліпідемія. Наявність та ступінь дисфункції ендотелію у хворих з документованим ураженням вінцевих артерій серця у наш час є доведеним маркером несприятливого прогнозу. Важливим наслідком ендотеліальної дисфункції є зниження вазодилатації у відповідь на різні фармакологічні та фізіологічні стимули, включаючи реактивну гіперемію. Саме на дослідженні ступеня дилатації плечової артерії під час реактивної гіперемії з використанням ультразвуку засновано один з найбільш поширених у клінічних дослідженнях методів оцінки функції ендотелію та індивідуального ризику у хворих. Згідно із сучасним уявленням неадекватне розширення судин під час проби з реактивною гіперемією пов'язано з порушенням ендотеліозалежної вазодилатації внаслідок змін метаболізму оксиду азоту (NO). Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями, навіть за відсутності атеросклеротичних бляшок, дефіцит NO у коронарному ендотелії здатний призвести до міокардальної ішемії. Враховуючи той факт, що вазорегуляторна дисфункція ендотелію виявляється ще до розвитку атеросклеротичних змін артеріальної стінки (за наявності таких факторів ризику, як куріння, дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну), є необхідним виявлення ранніх форм захворювання та проведення активних профілактичних заходів щодо наявних факторів ризику розвитку атеросклерозу.

Одним із висновків нашої роботи стало те, що незалежно від статі у хворих на ГХ з МС при збільшенні маси тіла та прогресуванні ІР спостерігається більш виразне пригнічення ендотеліозалежної вазодилатації порівняно з хворими без ІР.

Таким чином, виявлення субклінічного атеросклерозу за рахунок як традиційних клініко-інструментальних методів діагностики, так і нових сурогатних маркерів сприяє оптимізації діагностики пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком. Визначення ендокринної активності жирової тканини шляхом аналізу рівнів лептину, адипонектину та їх співвідношення у поєднанні з традиційними факторами ризику, неінвазивними маркерами атеросклерозу та характеристиками ІР є доцільним для подальшого призначення патогенетичної терапії.

Література

1. Коваль С.Н., Снегурская И.А. Гормон жирової ткани адипонектин і його роль в патогенезі метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Ліпоадипонектинемія як терапевтична мішень (обзор літератури) // Журн. НАМН України, 2011, т. 17, № 2. – С. 174-185.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) // Київ, 2011. «СПД ФО «Коломийці В.Ю.» С. 36-46.
3. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД-М54 пресс-информ, 2007 г., с. 87-102.
4. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского ун-та. – 2008. – Сер.11, вып. 1. – С. 32-43.
5. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2011, № 10(6), с. 1-64
6. Brakenhielm E. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and anti tumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – 101. – P. 2476-2481.
7. Broedl U.C., Leberer C., Lehrke M. et al. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and noncalcified coronary atherosclerotic plaques // PLoS ONE. – 2009. – 4, № 3. – e4733.
8. Johnson B.D. Leptin and the ventilatory response to exercise in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol., Nov 2003; 42: 1644-1649.
9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
10. Eynatten M., von, Schneider J.G., Humpert P.M. et al. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – 47. – P. 2124-2126.
11. Iwashima Y. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // Hypertension. – 2004. – 43. – P. 1318-1323.
12. Iwaki M. et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors // Diabetes. – 2003. – 52. – P. 1655-1663.
13. Finucane F. et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals Diabetologia. 2009 November; 52(11): 2345-2349.
14. Fuentes B. et al. Endothelial dysfunction markers in stroke patients // Cerebrovasc Dis. – 2002. – Vol. 13 (Suppl 3). – P. 31.
15. Gustafsson S., Lind L., Zethelius B. et al. Adiponectin and cardiac geometry and function in elderly: results from two community-based cohort studies // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – 162, № 3. – P. 543-550.
16. Norata G.D., Raselli S. Leptin:Adiponectin Ratio Is an Independent Predictor of Intima Media Thickness of the Common Carotid Artery. Stroke. 2007; 38: 2844-2846.
17. Hall N., Vora R. Leptin/adiponectin ratio in patients with coronary heart disease: comparing subjects with and without metabolic syndrome. Ann Clin Biochem. July 2011 vol. 48 no. 4 327-331.
18. Koenig W. et al. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – 48. – P. 1369-1377.
19. Kumada M., Kihara S., Sumitani S. et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – 23. – P. 85-89.
20. Lim S., Koo B.K., Cho S.W. et al. Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study // Atherosclerosis. – 2008. – 196, № 1. – P. 398-404.
21. Matsuoka H. et al. Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Type 2 Diabetic Subjects. Predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. Diabetes Care 23:1310-1315, 2000.
22. Mayer E.J. et al. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. Ann Epidemiol. 1995 Nov; 5(6): 464-72.
23. Wallace M. et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) // Circulation. 2001; 104: 3052.
24. Imamura S. et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. Metabolism.// Clinical and experimental. 2008 Feb. Vol. 57, Issue 2: 268-273.
25. 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. – P. 1155-1162.
26. Page S.T. et al. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men // J. Andrology. – 2005. – 26, № 1. – P. 85-92.
27. Painesalo M. et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in middle-aged hypertensive and control subjects. A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound // J Hypertens 1996; 14: 1433-1439.
28. Wolk R. et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol., Nov 2004; 44: 1819-1824.
29. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N. et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and metaanalysis // Circulation. – 2006. – 114. – P. 623-629.
30. Sung Soo Oh et al. The ratio of serum leptin to adiponectin provides adjunctive information to the risk of metabolic syndrome beyond the homeostasis model assessment insulin resistance: The Korean Genomic Rural Cohort Study. Clinica Chimica Acta, Volume 412, Issues 23-24, 20 November 2011, Pages 2199-2205.
31. Stein J.H., Korcarz C.E. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical disease and evaluate cardiovascular risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society of Vascular Medicine // J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 93-111.
32. Takeshi Usui et al. Leptin-to-Adiponectin Ratio as a Potential Atherogenic Index in Obese Type 2 Diabetic Patients Diabetes Care October 2004 vol. 27 no. 10 2488-2490.
33. Thorand B.A. et al. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002 Diabet. Med. 27, 1004-1011 (2010).
34. Wannamethee S.G. et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure // Arch. Intern. Med. – 2007. – 167, № 14. – P. 1510-1517.
35. Zhuo Q., Wang Z., Fu P., Piao J., Tian Y., Xu J., Yang X. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities // Diabetes Res Clin Pract. – 2009 Apr; 84(1): 27-33.