ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თ ა მ ა რ ზ ე რ ე კ ი ძ ე

ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილებისა და კარდიომეტაბოლური მახასიათებლების კორელაცია ლეპტინთან

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

მედიცინაში

2015 წ.

უნივერსიტეტის გამომცემლობა

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია

შპს "ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი"-ს ბაზაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
პროფ. ელენე გიორგაძე

თბილისი 2015 წელი

სარჩევი

	პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები	4
	შესავალი	5
თავი 1	ლიტერატურის მიმოხილვა	16
1.1	ლეპტინის აღმოჩენა	16
1.2	რეზისტენტობა ლეპტინის მიმართ	20
1.3	ლეპტინის გენდერული დიმორფიზმი	24
1.4	ლეპტინისა და ნახშირწყლოვანი ცვლის კავშირი	26
1.5	ლეპტინი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2	29
1.6	ლეპტინი და კარდიომეტაბოლური დარღვევების განვითარების რისკი	31
1.7	ლეპტინი და ძვლის მინერალური სიმკვრივე	35
1.8	კვების სხვადასხვა სტილის გავლენა ლეპტინზე	38
თავი 2	გამოკვლევის მასალა და მეთოდები	41
თავი 3	გამოკვლევის შედეგები	51
თავი 4	გამოკვლევის შედეგების განხილვა	68
	დასკვნები	77
	პრაქტიკული რეკომენდაციები	78
	გამოყენებული ლიტერატურა	79

პირობითი აღნიშვნები და შემოკლებები

1. სმი –სხეულის მასის ინდექსი
2. თტჰ - თირეოტროპული ჰორმონი
3. მეტ. სინდრომი – მეტაბოლური სინდრომი
4. დსლ – დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები
5. მსლ – მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები
6. DXA – Dual energy X-ray absorbtiometry (ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრია)
7. ცნს – ცენტრალური ნერვული სისტემა
8. ჰრბ – ჰიპოთალამუსის რკალისებრი ბირთვი
9. ob/ob – obese/obese
10. db/db – diabetes/diabetes
11. პომკ – პროოპიომელანოკორტინი
12. ნპγ - ნეიროპეპტიდი γ
13. AgRP - Agouti-related protein
14. გმპ-1 - გლუკაგონისმსგავსი-პეპტიდი 1
15. IVF - in vitro განაყოფიერება
16. ირს-1 – ინსულინის რეცეპტორის სუბსტრატი 1
17. იზჰ-1 – ინსულინისმსგავსი ზრდის ჰორმონი 1

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით ჭარბი წონა და სიმსუქნე მსოფლიოში სიკვდილობის რისკის მხრივ მეხუთე ადგილზეა. ჭარბი წონისა და სიმსუქნის შედეგადწელიწადში, სულ მცირე 2,5 მილიონი ადამიანი იღუპება (1).ჭარბი წონა და სიმსუქნე ზრდის ისეთი სიცოცხლისთვის საშიში დაავადებების რისკს, როგორიცაა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2(44%-მდე), ინსულტი და/ან ინფარქტი(23%-მდე) და სხვადასხვა სახის სიმსივნური დაავადებები(7-დან 41%-მდე)(1).ასევე იზრდება სხვა გართულებების რისკიც, როგორიცაა ძვალ-სახსროვანი დაკუნთოვანი დაავადებები [2]. სიმსუქნე ეპიდემიურ მაჩვენებელს აღწევს მსოფლიოს თითქმის ყველა ქვეყანაში, განურჩევლად განვითარების დონისა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით 2008 წლისთვის ჭარბი წონა აღენიშნებოდა 1.5 მილიარდ ზრდასრულს (≥ 20 წელი). აღნიშნული 1.5 მილიარდიდან, დაახლოებით 200 მილიონ მამაკაცს და 300 მილიონ ქალს აღენიშნება სიმსუქნე, როგორც უკვე ჩამოყალიბებული დაავადება. დღეისათვის, მსოფლიოს მოსახლეობის ყოველ მეათე ადამიანს აღენიშნება დაავადება - სიმსუქნე. მსგავსი საგანგაშო მდგომარეობაა მსოფლიოს ბავშვთა პოპულაციაში, სადაც 2010 წლის მონაცემებით ჭარბწონიანი ბავშვების რიცხვი 5 წლამდე ასაკში 43 მილიონსშეადგენს [1]. Iსფაქტი, რომ 1980 წლიდან ჭარბი წონისა და სიმსუქნის შემთხვევები გაორმაგდა, საგანგაშო და დამაფიქრებელია.

ჭარბი წონა და სიმსუქნე ასევე დაკავშირებულია მეტაბოლური სინდრომის განვითარებასთან. თავის მხრივ, მეტაბოლური სინდრომი ორჯერ ზრდის გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების რისკს, 5-ჯერ - შაქრიანი დიაბეტისა და 2,5-ჯერ- საერთო სიკვდილიანობის განვითარების შემთხვევებს [3].

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, საკმაოდ მნიშვნელოვანია ჭარბი წონისა და სიმსუქნის პრევენცია. დიდი მნიშვნელობა ენიჭებასიმსუქნის გართულებების ადრეულ დაიგნოსტიკასა და მკურნალობას, რასაც, თავის მხრივ, მინიმუმამდე დაყავს მასთან დაკავშირებული დაავადებების განვითარების რისკი და სახელმწიფოსა თუ კერძო პირის მიერ გაწეული ხარჯები.

ჭარბი წონისა და სიმსუქნის პრევენციისა და მკურნალობისთვის, აუცილებელია მისი გამომწვევი მიზეზების ცოდნა. ჭარბი წონა და სიმსუქნე ცხიმოვანი ქსოვილის ანომალიური ან ჭარბი რაოდენობით დაგროვების შედეგია. სიმსუქნე კომპლექსური, მრავალფაქტორული დაავადებაა [4]. ჭარბი წონისა და სიმსუქნის ძირითად გამომწვევ მიზეზად გვევლინება გარემო ფაქტორები (არასწორი კვება და უმოძრაო ცხოვრების წესი).დარღვეულია ბალანსი ენერგიის მიღებასა და გაცემას შორის. ბოლო ათწლეულების მანძილზე მოსახლეობის რაციონში გაიზარდა ისეთი საკვების მოხმარება, რომელიც გამდიდრებულია ცხიმებით, ნახშირწყლებითა და მარილით. სანაცვლოდ, მნიშვნელოვნად შემცირდა ვიტამინებით, მინერალებითა და მიკროელემენტებით მდიდარი საკვების წილი. სევეიზრდება უმოძრაო ცხოვრების წესის მქონე ადამიანთა რიცხვი. ამას გარდა, ჭარბი წონისა და სიმსუქნის განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობფაქტორად ტრანსპორტის, ტექნიკისა და ურბანიზაციის გაზრდაც გვევლინება.ჭარბი წონისა და სიმსუქნის განვითარების არანაკლებ მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს სოციო-ეკონომიკური და გენეტიკური ფაქტორები.გენეტიკური წინასწარგანწყობა, ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია სიმსუქნის განვითარების მექანიზმში, რასაც ცხადყოფს ოჯახის წევრებსა და ტყუპებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები [5-6]. დადგენილია, რომ სიმსუქნის განვითარების 40-70% დაკავშირებულია გენეტიკურ წინასწარგანწყობასთან.

ცნობილია, რომ მადის რეგულაციაშიცენტრალური როლი ჰიპოთალამუსს ეკუთვნის; ჰიპოთალამუსში შიმშილის ცენტრი განლაგებულია მის ლატერალურ ბირთვებში, ხოლო მაძღრობის ცენტრი განლაგებულია ვენტრომედიალურ ბირთვებში. ენერგიის ჰომეოსტაზის რეგულირება ტვინის მიერ ხდება იმ სიგნალების მეშვეობით, რომელიც მოდის როგორც ცხიმოვანი ქსოვილიდან, ისე კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან [7-9].

სულ უფრო მეტი ახალი კვლევა ცხადყოფს, რომ სიმსუქნის კიდევ ერთი მიზეზი შესაძლოა იყოს ცხიმოვან ქსოვილში მიმდინარე ანთებითი პროცესი და/ან ჰორმონული ცვლილება. ცხიმოვანი ქსოვილი გვევლინება სხვადასხვა მეტაბოლურად აქტიური ნივთიერებების – ადიპოკინების სინთეზის ადგილად. ეს ცილები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ მეტაბოლური პროცესების რეგულაციაში, ვინაიდან აქვთ აუტო- და პარაკრინული მოქმედება. ამას გარდა,

ისინი არეგულირებენ სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის მუშაობას, ანუ ავლენენ ტიპიურ ენდოკრინულ აქტივობას. ერთ-ერთ ასეთ ადიპოკინს წარმოადგენს ლეპტინი. შესაბამისად ცხიმოვანი ქსოვილი მნიშვნელოვანი ენდოკრინული ორგანოა.ცხიმოვან ქსოვილში გამომუშავებულ თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებსა და ადიპოკინებს მნიშვნელოვანი გავლენა აქვთ გლუკოზის ჰომეოსტაზზე. ადიპოციტები ნაწილობრივ მონაწილეობენ ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის რეგულაციაში, რის გამოც გვევლინებიან სიმსუქნესა და ინსულინრეზისტენტობას შორის დამაკავშირებელ რგოლად [10, 11]. სიმსუქნით გამოწვეული ჰორმონებისა და ანთებითი ციტოკინების სეკრეციის დარღვევამ, შესაძლოა გავლენა იქონიოს მეტაბოლური გართულებების განვითარებაზე [12].

ცხიმოვანი ქსოვილითავისი აღნაგობით, შემადგენლობით საკმაოდ საინტერესო ენდოკრინული ორგანოა. მნიშვნელოვანი განსხვავებაა კანქვეშა და ვისცერალურ ცხიმოვან ქსოვილს შორის. ვისცერალურ ცხიმოვან ქსოვილში გამომუშავებული ჰორმონები გადადიან კარის ვენის მიმოქცევაში და აქვთ პირდაპირი გავლენა ღვიძლში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებზე. კანქვეშა ცხიმოვან ქსოვილში პროდუცირებული ნივთიერებები კი ხვდებიან სისტემურ ცირკულაციაში. კანქვეშა და ვისცერალურ ცხიმოვან ქსოვილს შორის განსხვავება რეცეპტორების განლაგებაშიც შეიმჩნევა. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ცხიმოვანი ქსოვილი ჰეტეროგენული ორგანოა; მისი სეკრეტორული ფუნქცია დამოკიდებულია საკუთარ ზედაპირზე არსებული რეცეპტორების ლოკალიზაციაზე [13-15]. სწორედაღნიშნულის გამო ცენტრალურად განლაგებული ცხიმოვანი ქსოვილი, რომელიც ხშირად გვხვდება სიმსუქნის დროს, მჭიდროდ კორელირებს სხვადასხვა მეტაბოლურ გართულებებთან.

ლეპტინს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს სხეულის მასის რეგულაციაში. მისი რაოდენობა სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის პირდაპირპროპორციულია, ცხიმოვანი ქსოვილი კი,თავის მხრივ, გავლენას ახდენს ლეპტინის დონეზე. ამასთან, სხვა ფაქტორები, როგორიცაა მაღალკალორიულიდა ჭარბი ოდენობით საკვების მიღება, ძილი, სხეულის ტემპერატურა, სქესი, ცირკადული რითმი და სხვა ჰორმონები, მათ შორის ინსულინი, ზრდის ჰორმონი, გლუკოკორტიკოიდები, ტესტოსტერონი და ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები, მოქმედებენ ლეპტინის სეკრეციასა და ექსპრესიაზე.

შრატში ლეპტინის გაზრდილი დონე უპირატესად გვხვდება სიმსუქნისა და ცხიმოვანი ქსოვილის აბდომინურ მიდამოში ჩალაგების დროს და ის წარმოადგენს დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს მეტაბოლური დარღვევებისგანვითარებისა [16-18].

ლეპტინის აღმოჩენიდან გარკვეული პერიოდის შემდეგ, მან ყურადღება მიიპყრო, როგორც არა მარტო ცხიმოვანი მასის მარეგულირებელი ერთ-ერთი კომპონენტი, არამედ როგორც ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ ძვლოვანი ქსოვილის დაცვის სავარაუდო მედიატორი. ძვლოვან ქსოვილზე სიმსუქნის დაცვითი გავლენის მიზეზად დიდი ოდენობით ცხიმოვანი ქსოვილი მიიჩნეოდა.ცნობილია, რომ ლეპტინის პროდუქცია ხდება ცხიმოვანი უჯრედების მიერ და ის პირდაპირ ასახავს ცხიმოვანი ქსოვილის ოდენობას ორგანიზმში. დიდი ხნის მანძილზე იყო გავრცლებული მოსაზრება, რომ სიმსუქნით დაავადებულ პირებს კორონარული დაავადებების განვითარებისმაღალი ალბათობა აქვთ, თუმცა დაბალი აქვთ ოსტეოპოროზის განვითარების რისკი.დღეისათვის ლეპტინსა და ძვლოვან სისტემაზე ჩატარებული კვლევების შედეგები განსხვავებულია; კერძოდ, ლეპტინი ავლენდა როგორც დადებით, ისე უარყოფით ეფექტს ან არავითარიგავლენა არ ჰქონდა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე.რიგი კვლევების თანახმად ლეპტინი წონის მატებასთან ერთად ხელს უწყობს ძვლის სიმკვრივის გაზრდასაც. ლეპტინის აბსოლუტური დეფიციტის დროს ob/ob ვირთაგვებისთვის ლეპტინის შეყვანა წონის კლებასთან ერთად ამცირებდა ძვლის სიმკვრივესაც. რიგი კვლევების თანახმად ჭარბი ცხიმოვანი ქსოვილი შესაძლოა არ წარმოადგენდეს დამცავ მექანიზმს, ძვლის სიმკვრივის დაქვეითების წინააღმდეგ [19].

რაც უფრო მაღალია სმი ან წელის გარშემოწერილობა, მით უფრო მეტია შრატის ლეპტინის დონე [20]. შრატის ლეპტინის მომატებული დონე დაკავშირებულია კარდიომეტაბოლურ რისკ- ფაქტორებთან, როგორიცაა ჰიპერტენზია, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 [21-28]; იმ კვლევების შედეგები, რომელშიციკვლევენ ლეპტინის კავშირს მეტაბოლურ მარკერებთანგანსხვავებულია[29-31]. უპირატესად ასეთი სახის კვლევები ჩატარებულია სოციო-ეკონომიკურად მძლავრ ქვეყნებში. განვითარებად ქვეყნებში მათი რიცხვი მცირეა. საქართველოში კი მსგავსი ხასიათის კვლევა ჯერ არ ჩატარებულა. საქართველოში ლეპტინსა და ძვლის სიმკვრივის დაქვეითებით მიმდინარე დაავადებებს შორის კვლევა არ ჩატარებულა.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანია დავადგინოთ:

ლეპტინისგავლენა მეტაბოლურ მახასიათებლებზე, კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებსადა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე20-დან 70 წლის ასაკის მქონე ქართველ ქალებში.

კვლევის ამოცანები:

კვლევის მიზანის განსახორციელებლად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. შრატის ლეპტინის საშუალო არითმეტიკული მაჩვენებლის განსაზღვრა საკონტროლო ჯგუფში, რომელსაც სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირები შეადგენდა;
2. ჭარბი წონის ან/და სიმსუქნის მქონე პაციენტების გამოკვლევა, შრატის ლეპტინის საშუალო არითმეტიკული მაჩვენებლისდასადგენად;
3. აღნიშნული პაციენტებისთვის იმ პარამეტრების გამოკვლევა, რომელიც ზრდის კარდიომეტაბოლური დარღვევების რისკს.
4. სხეულისკომპოზიციის განსაზღვრა, რომელიც მოიცავს ცხიმოვანი, კუნთოვანი და ძვლოვანი ქსოვილის რაოდენობის შეფასებას.
5. ლეპტინსა და კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებს შორის კორელაციის გამოვლენა.
6. ლეპტინსა და სხეულის კომპოზიციას შორის კორელაციის გამოვლენა.
7. ეპტინსა დაძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის კორელაციის დადგენა.
8. კვების სხვადასხვა სტილის გავლენის შესწავლა ლეპტინის დონესა და წონაზე (კგ), ისევე როგორც მათი ეფექტურობის შედარება.

ნაშრომისსამეცნიერო სიახლე

- კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა ლეპტინის საშუალო არითმეტიკული დონის განსაზღვრა და მისი კავშირის დადგენა მეტაბოლურ დარღვევებთან როგორც ნორმალური წონის, ისე ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე 20-70 წლის ქართველ ქალებში.
- აღნიშნული კვლევა პირველია საქართველოში, რომელიც გამოავლენს არა მარტო ლეპტინის კორელაციას კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან, არამედ მის კავშირს ცხიმოვანი ქსოვილის გადანაწილების თავისებურებებსა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან.
- აღნიშნული კვლევა პირველია საქართველოში, რომელიც იკვლევს კვებისსხვადასხვა სტილის გავლენას ლეპტინის დონეზე.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

აღნიშნული კვლევასაშუალებას მოგვცემს დავადგინოთ ჰიპერლეპტინემიისკავშირი მეტაბოლური დარღვევების განვითარების რისკთან ნორმალური წონის, ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პირებში.ასევეგამოვავლინოთლეპტინის კორელაცია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან, და განვსაზღვროთ წარმოადგენს თუ არა იგიმოტეხილობის განვითარების პრედიქტორს და შევადაროთ სხვადასხვა კვებითი კომპონენტისგან შემდგარი დიეტის გავლენალეპტინის დონეზე.

დისერტაციის დასაცავად გასატანი ძირითადი დებულებები

1.გამოვლინდაკორელაცია შრატის ლეპტინსა და სმი-ს შორის. სმი-ის ზრდასთან ერთად იზრდება შრატის ლეპტინის დონე 20-70 წლის ასაკის მქონე ქართველ ქალებში.

2. შრატის ლეპტინი დადებითად კორელირებს ისეთ კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან როგორიცაა, წელის გარშემოწერილობა, სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა, აბდომინური სიმსუქნე, ტრიგლიცერიდების, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა და გლუკოზის დონე უზმოდ.

3. შრატის ლეპტინის დონის ზრდასთან ერთად მცირდება ძვლის მინერალური სიმკვრივე ზრდასრულ ქალებში.

4. ნახშირწყლოვანი საკვების შეზღუდვა საკვებ რაციონშიუფრო მეტად აქვეითებს ლეპტინის დონეს, ცხიმებით ღარიბ დიეტასთან შედარებით

სადისერტაციო თემის გარშემო გამოქვეყნებული პუბლიკაციების სია:

1. Влияние лептина на минеральную плотность костив пременопаузе и постменопаузе (Шанава Ш.Г., Зерекидзе Т.В., Амашукели М. Т., Асатиани К. А., GeorgianMedicalNews);

2. Serum Leptin Concentration with Body Fat Distribution in Georgian Population"; First International Diabetes and Obesity Forum, Athens, Greece, 21-23 of October 2010, poster presentation;

3. Androgen Deficiency and insulin resistance in obese male patients; First International Diabetes and Obesity Forum, Athens, Greece, 21-23 of October 2010);

4. ჰიპერლეპტინემია და კარდიომეტაბოლური მახასიათებლები; თ. ზერეკიძე, შ. ჯანჯღავა, ლ. უჩავა, ქ. ასათიანი, ე. გიორგაძე; ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა №4, 2014, გვ. 57-63;

5. ანდროგენდეფიციტი და ინსულინრეზისტენტობა სიმსუქნით დაავადებულ მამაკაცებში, შ. ჯანჯღავა, ლ. უჩავა, ე. გიორგაძე, ქ. ასათიანი, თ. ზერეკიძე; №4, 2014, გვ. 70-77;

6. Hyperletinemia May Protect From Cardio-vascular Complications: A Small Georgian Study; T. Zerekidze, Sh. Janjgava, K. Asatiani, E. Giorgadze; Maced J Med Sci; doi. org/10.3889/MJMS.1857-5773.2014.0433;

7. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency.Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L, Giorgadze E, Asatiani K.Eur J Med Res. 2014 Oct 23;19(1):56.

სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა

სადისერტაციო ნაშრომი გადმოცემულია ქართულ ენაზე,94ნაბეჭდგვერდზე და შედგება შემდეგი თავებისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევის შედეგები, საკუთარი კვლევის შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები; ციტირებულია 245გამოყენებული ლიტერატურის წყარო. სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს10 ცხრილს, 2 სურათს და 12 გრაფიკს.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 ლეპტინის აღმოჩენა

ლეპტინი უპირატესად თეთრი ცხიმოვანი უჯრედების მიერ სინთეზირებული ჰორმონია [32-33]. თუმცა,ლეპტინის სინთეზი ასევე ხდება: რუხ ცხიმოვან ქსოვილში, პლაცენტაში (სინციტიოტროფობლასტები), საკვერცხეებში, კუნთოვან ქსოვილში, კუჭში (ფუნდუსი და P/D1 უჯრედები), სარძევე ჯირკვლის ეპითელურ უჯრედებში, ძვლის ტვინში, ჰიპოფიზსა და ღვიძლში [34-37].

ჰორმონი ლეპტინი აღმოაჩინეს 1994 წლის დეკემბერში.Friedman-ის ჯგუფმა მოახდინა სიმსუქნის (ob) გენის კლონირება, რომელიც პასუხისმგებელია სიმსუქნის, დიაბეტისა და ინსულინრეზისტენტობის მქონე ob/ob ვირთაგვების ფენოტიპზე [38].მალევე აღმოაჩინეს ამ გენის ცილოვანი პროდუქტი და პლაზმაში მისი კონცენტრაციის განსაზღვრის მეთოდებიც შემუშავდა [39]. obგენის ამ პროდუქტს ლეპტინი ეწოდა, რაც წარმოსდგება ბერძნული სიტყვა “leptos”-იდანდა თხელს ნიშნავს; სახელწოდება შეირჩა იმ ფუნქციის აღსანიშნავად, რომელსაც მათი აზრით ეს ჰორმონი ასრულებდა. ამ აღმოჩენის შემდეგ დაიწყო მრავალი კვლევა, რათა სხეულის მასის რეგულაციაში განსაზღვრულიყო ლეპტინის ფუნქცია; ამ კვლევების მიზანი ადამიანის სიმსუქნის პათოფიზიოლოგიის ახსნა იყო.

მრავალი კვლევა და დაგროვილი მასალა ადასტურებს, რომ ლეპტინი მნიშვნელოვანია არა მარტო საკვების მიღებისა და ენერგიის ბალანსის რეგულაციაში, არამედ მას რიგი სხვა მეტაბოლური და ნეიროენდოკრინული გავლენა აქვს. მისი მონაწილეობით მიმდინარეობს ნორმალური სექსუალური განვითარება და რეპროდუქცია; ის ასევე ურთიერთქმედებს ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძთან, ფარისებრი ჯირკვლისა და ზრდის ჰორმონებთან, ასევე მას გავლენა აქვს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე; ამას გარდა, ლეპტინსკავშირი აქვს ჰემატოპოეზთან, იმუნურ და ძვლოვან სისტემასთან.

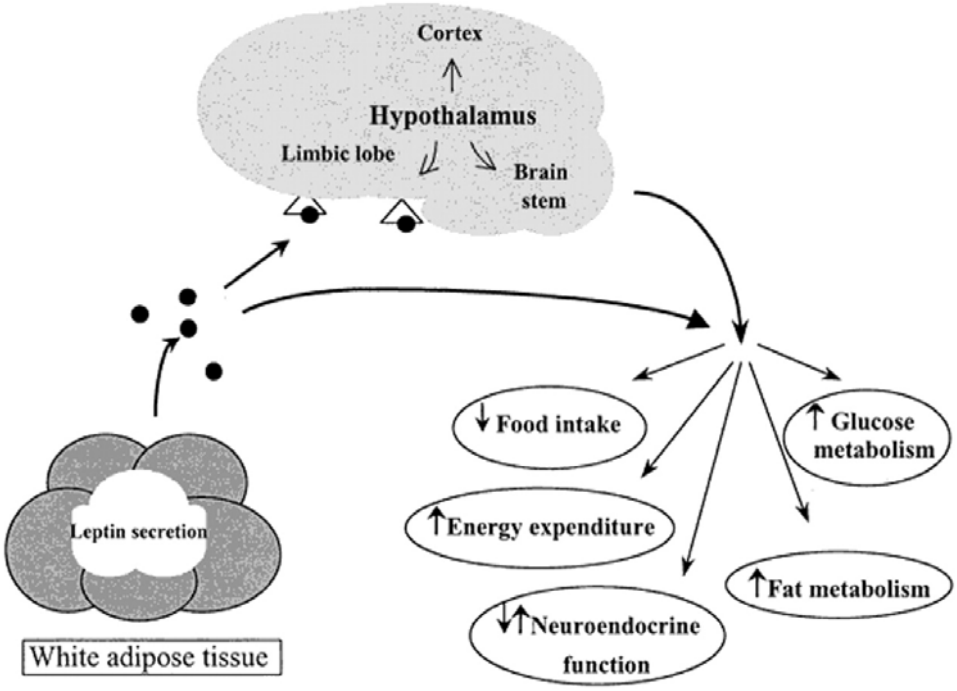
ისაწვდის ინფორმაციას თავის ტვინს ცხიმოვანი ქსოვილის რაოდენობის შესახებ. მას ხატოვნად ცხიმოვანი ქსოვილის “ხმასაც” უწოდებენ. აქვე უნდა აღინიშნოს,

რომ მისი მოქმედება ხორციელდება უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით. ლეპტინის ფუნქციაა განსაზღვრულ დონეზე სხეულის ცხიმოვანი მარაგის შენარჩუნება. მოცირკულირე ლეპტინის დონე მჭიდრო კავშირშია ცხიმოვანი ქსოვილის მარაგთან [38], რაც გულისხმობს, რომ ცხიმოვანი ქსოვილის მასის მატება ზრდის ლეპტინის გამომუშავებას, შესაბამისად კი ითრგუნებასაკვების მიღება და პირიქით. ლეპტინის მაკოდირებელი გენის ან მისი რეცეპტორის მუტაციის დროს, ვირთაგვებსა და ადამიანებში აღინიშნება მორბიდული სიმსუქნის ადრეული ჩამოყალიბება [40-44]. დღემდე ლეპტინის უკმარობით გამოწვეული მონოგენური სიმსუქნის მხოლოდ რამდენიმე შემთხვევაადაფიქსირებული, რაც საკმაოდ კარგად ექვემდებარება რეკომბინანტული ლეპტინით მკურნალობას [45-46]. ვირთაგვების წონის რეგულაციაში ლეპტინის როლი უარყოფითი უკაუკავშირის ციკლში კარგად არის შესწავლილი, რასაც ვერ ვიტყვით ადამიანებზე. ბოლომდე ყველაფერი ნათელი არ არის. აღსანიშნავია, რომ სიმსუქნის მქონე პირების უმეტესობას ლეპტინის დონე მომატებული აქვს, თუმცა ეს მომატება ცხიმოვანი მასის დაკლებას არ იწვევს [47-49]. ამავდროულად, სიმსუქნის მქონე პირებისთვის ეგზოგენურად ლეპტინის შეყვანა არ ამცირებს წონას, ეს კი მიუთითებს იმაზე, რომ სიმსუქნის მქონე პირები ლეპტინის გავლენის მიმართ რეზისტენტულნი არიან [50].

ყოველივე ზემოთქმული იმაზე მეტყველებს, რომ ლეპტინის ძირითადი ფუნქცია მხოლოდ წონის მატების შეფერხებაში არ მდგომარეობს. სავარაუდოა, რომ აღნიშნული სისტემა უფრო ცხიმოვანი ქსოვილის მარაგის შექმნას განაპირობებს, ვიდრე მისხარჯვას. სწორედ ამიტომ, რიგი მკვლევარის აზრით, ლეპტინის ძირითადი ფიზიოლოგიური მოქმედებაარ არის "მაძღრობის სიგნალის" გადაცემასიმსუქნის პრევენციისათვის.არამედ "შიმშილის სიგნალის" გადაცემაა, რათა ენერგიის დეფიციტის დროს ორგანიზმის დასაცავად შეინარჩუნოს საკმარისი ცხიმის მარაგი [51].

ლეპტინისა და მისი რეცეპტორის უკმარობისდროსშეინიშნებაერთნაირი ფენოტიპი.ესგამოხატულება გაცილებით უფრო ნაკლებია ლეპტინის რეცეპტორის უკმარობის შემთხვევაში[52]. ასევე, ლეპტინის რეცეპტორის დეფიციტი შედარებით უფრო გავრცელებულია და მორბიდული სიმსუქნის ყველა შემთხვევის დაახლოებით 3%-სშეადგენს.

ლეპტინის ფუნქციებიდან პირველად აღწერეს მისი გავლენა წონის რეგულაციაზე; ადამიანებში მისი დონე მნიშვნელოვნად კორელირებს სმი-სა და ცხიმოვან მასასთან [40-43]. ლეპტინის სეკრეცია ხდება ადიპოციტების მიერ პირდაპირ სისხლის მიმოქცევის სისტემაში [42-46]; მას ტვინში მიაქვს ინფორმაცია ორგანიზმში არსებული ცხიმოვანი მასის შესახებ (სურ 1). ეს ჰიპოთეზა დადასტურდა კვლევით, სადაც ob/ob ლეპტინის დეფიციტის მქონე ვირთაგვებში ლეპტინის შეყვანამ მიღებული საკვების რაოდენობის შემცირება და ენერგიის ხარჯვის გაზრდაგამოიწვია [46-49]. ნორმალურ ვირთაგვებშიცკი, მსგავსი შედეგიიქნა მიღებული, თუმცა, გაცილებით სუსტად გამოხატული ვიდრე ob/ob ვირთაგვების შემთხვევაში [47-50].



სურათი 1: ლეპტინი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედებს ან პირდაპირ ან გარკვეული ცენტრების აქტივაციის გზით. ის ამცირებს საკვების მიღებას, ზრდის ენერგიის ხარჯვას, გავლენას ახდენს გლუკოზის და ცხიმის მეტაბოლიზმზე და ცვლის ნეიროენდოკრინულ აქტივობას.

აღმოჩენიდან ძალიან მალე მოხდა ლეპტინის რეცეპტორების კლონირება და აღნიშნული რეცეპტორებისგამოვლენა ქორიონულ წნულსა და ჰიპოთალამუსში; ეს ის რეგიონებია, რომელიც მონაწილეობს მადის რეგულაციაში, საკვების მიღებასა

და სხეულის მასის ნორმალიზაციაში [51-55]. შემდგომ მოხდა იმ გზების აღმოჩენაც, რომლითაც ლეპტინი ახორციელებდა თავის მოქმედებას ცნს-ზე.დღეისთვის ცნობილია, რომ ლეპტინი თავის ტვინში ურთიერთქმედებს თითქმის ყველა ნეიროპეპტიდთან, რომელიც ჩართულია ენერგიის რეგულაციასა და განსაკუთრებით კვებით პროცესში. ჰიპოთალამუსის რკალისებრიბირთვი (ჰრბ) ლეპტინის ძირითადი სამიზნე უბანია [56-57]. ჰრბ-ში გვხვდება ნეირონების ორი კლასი: პირველი კლასი წარმოდგენილია პროოპიომელანოკორტინითა (პომკ) და კოკაინ/ამფეტამინ-დაკავშირებული ტრანსკრიპტით, რაც ამცირებს საკვების მიღებას, მაშინ როცა მეორე კლასი წარმოდგნილია ორი პეპტიდით: ნეიროპეპტიდი γ(ნპγ)და AgRP (agouti-related protein), რომლებიც ასტიმულირებენ კვებით ქცევას [58-59]. ლეპტინის რეცეპტორები დიდი რაოდენობით გვხვდება ორივე კლასის ნეირონებზე, რაც მას საშუალებას აძლევს რეციპროკულად არეგულიროს ორივე პროცესი, როგორც საკვების მიღების შემცირება, ისე მისი სტიმულაცია.

ჰიპოთალამუსის რკალისებრ ბირთვში ლეპტინი აინჰიბირებს ნეიროპეპტიდ Y-ს (ნპγ) სეკრეციას [60] და პარავენტრიკულურ ბირთვზე ზრდის კორტიკოტროპინ რილიზინგ ჰორმონის ექსკრეციას [61]. ლეპტინის საპასუხო რეაქციაში ჩართულია სხვა გზებიც: გლუკაგონის-მსგავსი-პეპტიდი 1-ის (გმპ-1) სისტემა, პრე-ოპიომელანოკორტინის სისტემა, ნეირონები, სადაც ხდება ორექსინების ან ჰიპოკრეტინების ექსპრესია, კოკაინ- და ამფეტამინ-მარეგულირებელ ტრანსკრიპტი და გალანინი [62].

ლეპტინის რეცეპტორი არის ერთშრიანი ცილა, რომელიც სტრუქტურულად კლასი I ციტოკინების რეცეპტორების ოჯახის მსგავსია [63, 64]. არსებობს ლეპტინის რეცეპტორის (ObR) რამდენიმე განსხვავებული იზოფორმა [63], თითოეული დამახასითებელი უჯრედშიდა დომენით. სწორედ უჯრედშიდა დომენის სიგრძის მიხედვით იზოფორმები იყოფა მოკლე და გრძელ იზოფორმად. მოკლე იზოფორმას (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe და ObRf) აქვს შეზღუდული სასიგნალო უნარი, მაშინ როცა გრძელი იზოფორმა ObRb, სავარაუდოდ რეცეპტორის ძირითადი სასიგნალო ფორმაა [63, 65, 66]. მოკლე იზოფორმაObRa და ObRc დიდი რაოდენობით გვხვდება ტვინის მიკროსისხლძარღვებზე, რაც წარმოადგენს ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერს და ძირითად როლს ასრულებენ ცნს-სკენ ლეპტინის ტრანსპორტში [67]. სავარაუდოდ, მოკლე იზოფორმა ლეპტინის ტრანსპორტს იმონაწილეობს, თუმცა მისი მოქმედება

ჯერჯერობით კვლავ უცნობია [68]. რეცეპტორის გრძელი იზოფორმა, ObRbდიდი ოდენობით გვხვდება ჰიპოთალამუსში და სწორედ მისი მეშვეობით ლეპტინი ახორციელებს თავის მოქმედებას ენერგიის ჰომეოსტაზზე[66, 69]. ObRb-ს მემბრანული ექსპრესია ნაწილობრივ რეგულირდება OB-R გენთან შეჭიდული ცილით[70].სწორედ ფუნქციური ObRb-ს უკმარისობაა პასუხისმგებელი სიმსუქნესა და მეტაბოლურ სინდრომზე, რომელიც ნანახია db/db ვირთაგვების მოდელში [71].

მას შემდეგ რაც აღმოაჩინეს, რომ ვირთაგვების ლეპტინის გენის მუტაცია განაპირობებდა ob/ob ფენოტიპს, დაიბადაასეთიშეკითხვა: შეეძლო თუ არა ადამიანებში მსგავს მუტაციას გამოეწვია სიმსუქნე?მოლეკულური სკრინინგის მონაცემების თანახმად, ლეპტინის მაკოდირებელი გენი სიმსუქნის მქონე პირების უმეტეს ნაწილში ნორმის ფარგლებშია [72-76]. 2000 წლამდე ლეპტინის გენის მუტაციით მხოლოდ ორი ოჯახი იყო გამოვლენილი - ლეპტინის თანდაყოლილი დეფიციტით [77-79].ყველა მათგანს აღენიშნებოდა მორბიდული სიმსუქნის ადრეული ჩამოყალიბება, ჭარბი ცხიმოვანი მასის მიუხედავად ლეპტინის ძალიან მცირე დონე, გამოხატული ჰიპერფაგია და ჰიპერინსულინემია. ადამიანის რეკომბინანტული ლეპტინით მკურნალობის შედეგად მიაღწიეს წონის კლებასა და ყველა მეტაბოლური დარღვევის გაუმჯობესებას [80]. ამ პაციენტების ჰეტეროზიგოტ ოჯახის წევრებს არ აღენიშნებოდა მორბიდული სიმსუქნე და მათი ლეპტინის დონეც ნორმის ფარგლებში იყო.

1.2. რეზისტენტობა ლეპტინის მიმართ

ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა ტერმინია, რომელიც ორგანიზმის მიერ ლეპტინის აღქმის დარღვევას აღწერს; სიმსუქნის მქონე პირებში ის ასევე აღნიშნავს ლეპტინის მომატებულ დონეს. არსებობს რიგი მოლეკულური მექანიზმებისა, რომელიც აღწერს ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის ფენომენს. ის მოიცავს მოლეკულური და ფუნქციური დარღვევების ფართო სპექტრს. ამოყოფენლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის განვითარების შემდეგ მექანიზმებს: ა) ლეპტინის ტრანსპორტის დარღვევა სისხლიდან ტვინამდე და ბ) ლეპტინის რეცეპტორის ფუნქციისა და სასიგნალო თვისებების დარღვევას. სიმსუქნისთვის დამახასიათებელი ქრონიკულად მომატებული ლეპტინის დონე ამცირებს ლეპტინის

ტრანსპორტს ცნს-კენ და არღვევს ლეპტინის რეცეპტორის სასიგნალო თვისებებს. მისშედეგად, ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა ზრდის საკვებით-გამოწვეული სიმსუქნის განვითარებას, რაც, თავის მხრივ, ზრდის ლეპტინის დონეს და კიდევ უფრო აუარესებს ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობას; ყალიბდება წონის მატების მანკიერი წრე. აქედან გამომდინარე, ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა გვევლინება სიმსუქნის გამომწვევ როგორც მიზეზად, ისე მის შედეგად [81, 82].

გარკვეულმაკვლევებმა აჩვენა, რომ ჰემატოენცეფალური ბარიერი ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის გაჩენის საკვანძო უბანია [83-85]. მოლეკულური მასით 16 კდა, ლეპტინი ძალინ დიდიაიმისათვის, რომ გაიაროს ტრანსმემბრანული ბარიერი დიფუზიის გზით, ამიტომაც ტვინში ნაჯერი სატრანსპორტო სისტემით ტრანსპორტირდება.ლეპტინის ტრანპორტი მთელ ცნს-შიხდება, თუმცა დაკავშირების ყველაზე ინტენსიურ უბნად ჰიპოთალამუსის ჰრბ-ი გვევლინება. ცნს-ში ლეპტინის ტრანსპორტზე რამოდენიმე ფაქტორიმოქმედებს. მაგ: α-ადრენერგული სტიმულაცია აძლიერებს ტრანსპორტს [86], მაშინ როცა ჰიპერტრიგლიცერიდემია მნიშვნელოვნად აქვეითებს მას [87]. ჰიპერტრიგლიცერიდემია აღინიშნება შიმშილის დროს. ამ შემთხვევაში მოწოდებული ჰიპოთეზის თანახმად, ტრიგლიცერიდებს აქვთ ლეპტინის ტრანსპორტის ინჰიბირების უნარი, რაც სავარაუდოდ საკვების დეფიციტის დროს ორგანიზმის დამცავი მექანიზმია. ჰიპერტრიგლიცერიდემია ასევე ასოცირდება სიმსუქნესთან; ამ დროს ლეპტინის ტრანსპორტის დარღვევა სავარაუდოდ დაკავშირებულია ლეპტინის მიმართ პერიფერიულ რეზისტენტობასთან [83-85]. პერიფერიული რეზისტენტობა, ცენტრალურის მსგავსად, სიმსუქნის განვითარების როგორც მიზეზი, ისე შედეგია და გულისხმობს, რომ სავარაუდოდ ერთდროულად გვხვდებაორი ტიპის რეზისტენტობა (პერიფერიული და ცენტრალური); როგორც კი ეს ორი ტიპის რეზისტენტობა ჩამოყალიბდება, მაშინვე იქმნება წონის მატების მანკიერი წრე [83-85].

თეორიულად ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა შეიძლება ლეპტინის სასიგნალო გზების სხვადასხვა დონეებზე განვითარდეს [89].ეს დონეებია: რეცეპტორის დონე, შემაკავშირებელ ცილასთან დაკავშირების დარღვევა, ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლითტრანსპორტის დარღვევა და პოსტ-რეცეპტორული დეფექტები.

ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა შესაძლოა იყოს რეცეპტორის დეფექტის შედეგი; ეს დეფექტი იწვევს ლეპტინის შეკავშირების დარღვევას მის რეცეპტორთან. ადამიანებში ასეთი დეფექტი საკმაოდ იშვიათია [89-91]. ამ მუტაციის მხოლოდ ერთი შემთხვევაა აღწერილი [88]. უფუნქციო რეცეპტორი სიცოცხლის პირველივე თვეში მორბიდული სიმსუქნის ჩამოყალიბებას, ჰიპერფაგიას, პუბერტული განვითარების შეფერხებას და ზრდის ჰორმონისა და თირეოტროპული ჰორმონის სეკრეციის დარღვევასიწვევს. ამ მუტაციის დროს ლეპტინის დონე მკვეთრად მაღალია ოჯახის სხვა წევრებში: ოჯახის ჰომოზიგოტ წევრებში 500-დან 700 ნგ/მლ-მდე, ხოლო ჰეტეროზიგოტებში 145-დან 362 ნგ/მლ-მდე [88].

ლეპტინის რეცეპტორთან დაკავშირებული მუტაციები ასევე მოიცავს [89, 90, 92-96], რეცეპტორის შემაკავშირებელი ან სასიგნალო თვისებების ცვლილებებს. თუმცა, ამ კუთხით კვლევები არ მოიპოვება.

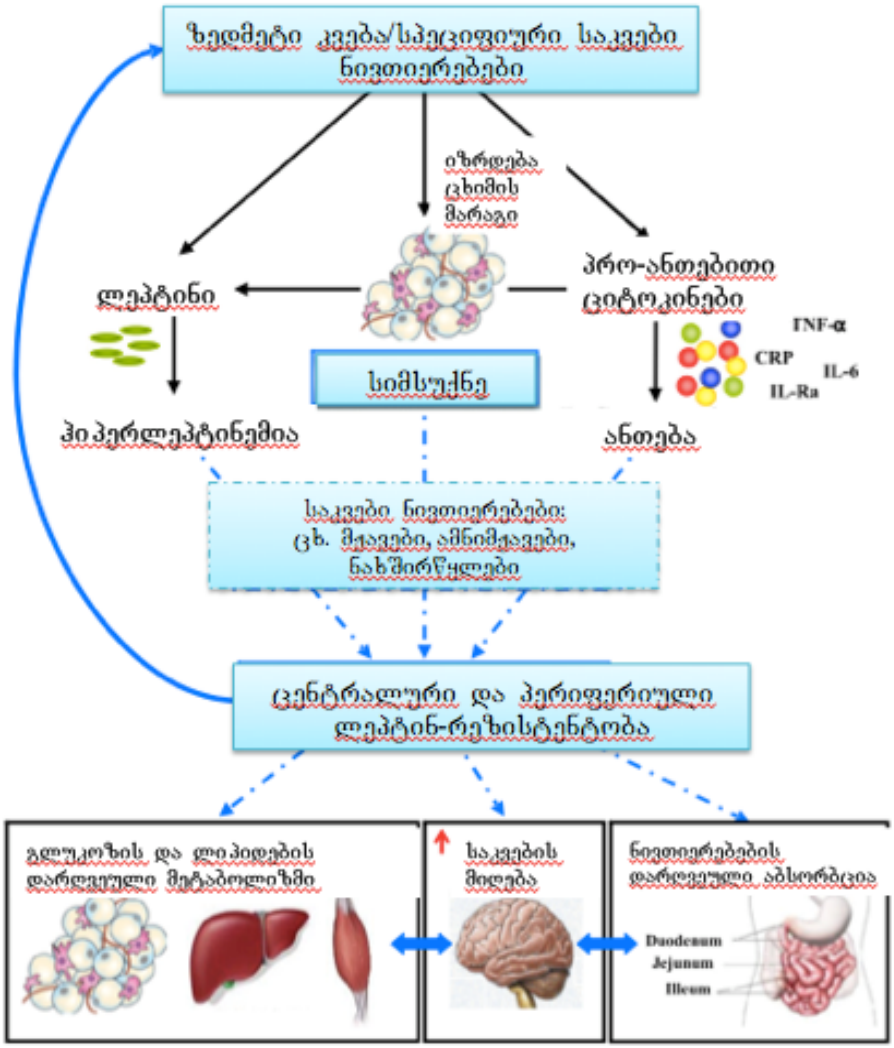
ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის ასევე შესაძლო მექანიზმია, დისბალანსი სისხლის შრატში მოცირკულირე ლეპტინსა და მის შემაკავშირებელ ცილას შორის. თუ ლეპტინის შემაკავშირებელი ცილა სისხლში ძალიან დიდი რაოდენობითაა, მაშინ ეს აქვეითებს ჰორმონის ბიოლოგიურ მოქმედებას.ნაჩვენებია, რომ ადამიანებში შეკავშირებული ლეპტინის შეფარდება თავისუფალ ლეპტინთან გამხდარ და სიმსუქნის მქონე პირებშიგანსხვავებულია; თავისუფალი ლეპტინის დონე დადებითად კორელირებს სმი-თან [97].

ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა, ასევე შესაძლოა გამოიწვიოს ლეპტინის დარღვეულმა ტრანსპორტმა ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლით. ცნობილია, რომ ამ ტრანსპორტში მონაწილეობს ლეპტინის რეცეპტორის მოკლე იზოფორმა [98-100], რომელიც განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით ქორიონულ წნულში გვხვდება [99, 101]. ვირთაგვებში ამ სახის რეზისტენტობის დროს, ლეპტინზე საპასუხო რეაქცია არ წარმოიქმნება, მაშინ როცა ორგანიზმი ეგზოგენურ ლეპტინზე რეაგირებს (102). ადამიანებში ნაჩვენებია, რომ ლეპტინის შეფარდება თავზურგტვინის სითხესა და შრატის ლეპტინს შორის ქვეითდება სიმსუქნის მქონე პირებში [99, 100]. ამიტომ ლეპტინის თავზურგტვინის სითხეში შესვლის სხვაობა მნიშვნელოვანია სიმსუქნის გარკვეული ფორმების პათოგენეზის ასახსნელად; თუ შრატის ლეპტინს არ ძალუძს მიაღწიოს მისი მოქმედების უბანს, ის ვერ გაზრდის

ლეპტინის კონცენტრაციას ცენტრალურად; შედეგად კი დაირღვევა სამიზნე უბანშისიგნალის გადაცემა.

ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა შესაძლოა გამოიწვიოს ასევე პოსტ-რეცეპტორულმა დეფექტმა;

სურათი №: 2 ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის სქემატური გამოსახულება და მასში საკვები ნივთიერებების მნიშვნელობა.



ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პირებს შრატის ლეპტინის მაღალი დონე აღენიშნება.თავისუფლად მოცირკულირე ლეპტინის დიდი რაოდენობა არ იწვევს კალორიების მიღების შემცირებასა და ენერგიის ხარჯვის გაზრდას, ანუ საქმე გვაქვს ლეპტინის რეზისტენტობასთან.წონის კლება ასოცირდება ლეპტინის დონის

დაქვეითებასთან, ლეპტინის რეცეპტორის რაოდენობის მომატებასთან და მოცირკულირე თავისუფალი ლეპტინის კონცენტრაციის შემცირებასთან.

1.3. ლეპტინის გენდერული დიმორფიზმი

ადამიანებში ლეპტინის აღმოჩენისთანავეცნობილი გახდა, რომ ლეპტინის დონეებს შორის არსებობს გენდერული დიმორფიზმი. ლეპტინის დონე ქალებში 2-3-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრემსგავსი სმი-ის მქონე მამაკაცებში [2, 5]. ამ განსხვავებას, შესაძლოა საფუძვლად უდევს განსხვავებული სხეულის აგებულება; ქალებს, როგორც წესი,ცხიმოვანი ქსოვილის უფრო მაღალი პროცენტი და კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი/ვისცერალური ცხიმის უფრო მაღალი თანაფარდობა აღენიშნება. როგორც ცნობილია, შრატის ლეპტინი მჭიდროდაა დაკავშირებული ცხიმოვან მასასთან და კანქვეშა ცხიმთან [103-108]. შესაძლოა ქალებისთვის დამახასიათებელი ჭარბი ცხიმოვანი მასა და განსაკუთრებით კანქვეშა ცხიმი, განაპირობებს ლეპტინის შედარებით მაღალ დონეს.საინტერესოა ის ფაქტი, რომ სმი-ის კორექციისას [109, 110, 111], ცხიმოვანი მასის [112-114] და კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის [112] დაქვეითების შემდეგაც, ლეპტინის დონე მაინც განსხვავებულია და ქალებშიკვლავ მაღალი რჩება. ლეპტინის დონის გენდერული სხვაობა დაბადებისთანავეშეინიშნება. [115-118]; განსხვავება განსაკუთრებით თვალსაჩინოა პუბერტატის ასაკში [118-123].ლეპტინის დონის ასეთი სხვაობა გოგონებსა და ბიჭებში ნაწილობრივ აიხსნება პუბერტატის დროს განსხვავებული სხეულის აგებულებით: გოგონებში უფრო მეტია ცხიმოვანი ქსოვილი, ხოლო ვაჟებში სჭარბობს კუნთოვანი მასა, განსაკუთრებით გვიანი პუბერტატის დროს.

ადამიანებშიშეინიშნება ლეპტინის სეკრეციის პროგრესული ზრდა, რომელიც კულმინაციას სქესობრივი მომწიფების პერიოდშიაღწევს. გოგონებში, ლეპტინის დონე პროგრესულად იზრდება 5-დან 15 წლამდე, მაშინ როცა ბიჭებში, ლეპტინის დონის ზრდა 5-დან 10 წლამდეხდება, ხოლო 13 წლის ასაკისთვის დაქვეითებასიწყებს. ამას ადასტურებს კვლევა, რომელშიც ხდებოდალეპტინის დონის კვლევა ვაჟებში.კვლევის თანახმად ლეპტინის დონე ყველაზე მაღალ მაჩვენებელს პუბერტატის დაწყების მომენტშიაღწევს, ხოლო ადრეული პუბერტატის შემდეგ პრეპუბერტულ დონეს უბრუნდება [124]. განვითარების ეს ცვლილება,

განაპირობებდა ბიჭებში შრატის ტესტოსტერონის, ხოლო გოგონებში ესტრადიოლის დონის მატებას. შესაძლოა, რომ ლეპტინი არის ის მეტაბოლური ბარომეტრი, რომელიც ცნს-ს ატყობინებს, რომ ორგანიზმი მზადაა პუბერტული განვითარების დაწყებისთვის.

რიგი კვლევების თანახმად, ლეპტინის გენდერულ სხვაობაში ცხიმოვანი ქსოვილის გარდა სხვა ფაქტორებსაც ენიჭება მნიშვნელობა, მაგ: როგორიცაა სასქესო სტეროიდები. ეს დამტკიცებულია in vitro ექსპერიმენტებითა და ადამიანებზე ჩატარებული სხვა კვლევების მონაცემებით. ლეპტინის გენდერული სხვაობა აიხსნება სასქესო ჰორმონების განსხვავებული მოქმედებით, განსაკუთრებით, ტესტოსტერონის მაინჰიბირებელი ეფექტით, რაც ემატება სხეულის აგებულების განსხვავებებს, კერძოდ,ქალებში მეტი კანქვეშა ცხიმია, რომელიც მეტ ლეპტინს გამოიმუშავებს [125].

ნაჩვენებია, რომ in vitro, ესტროგენები ასტიმულირებენ ადიპოციტებიდანლეპტინის სეკრეციას [126, 127]; ეს ეფექტი, მხოლოდ ქალების ცხიმოვან უჯრედებშია ნანახი [128]. ამასთან აღსანიშნავია, რომ ლეპტინის დონე ქვეითდება ოვარექტომირებულ ვირთაგვებში და საწყის მაჩვენებელს ესტრადიოლით ჩანაცვლებითი მკურნალობის შემდეგ უბრუნდება [127, 130]. ადამიანებში, ეგზოგენური ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის შეყვანა IVF-ს (in vitro განაყოფიერების) დროს ესტროგენთან ერთად ზრდის ლეპტინის დონეს [131, 132].

ესტროგენებისგან განსხვავებით, ანდროგენებს ლეპტინზე მაინჰიბირებელი მოქმედებააქვს. ტესტოსტერონი ადამიანის ცხიმოვანი უჯრედებიდან თრგუნავს ლეპტინის ექსპრესიას და სეკრეციას [129]. ვირთაგვებში ტესტოსტერონის შეყვანა ამცირებს ლეპტინის ექსპრესიას [133]. ათლეტების მიერ ანაბოლური ანდროგენული სტეროიდების მოხმარება მნიშვნელოვნად ამცირებს ლეპტინის დონეს [134], მაშინ როცა, ამავე ათლეტებში ან ბიჭებში ნაადრევი პუბერტატით ტესტოსტერონის პროდუქციის სუპრესია, გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის აგონისტის შეყვანით, პირიქით, ზრდის ლეპტინის დონეს [134, 135]. ჰიპოგონადურ მამაკაცებს აღენიშნება ლეპტინის მომატებული დონე [136], რომელიც ტესტოსტერონის შეყვანით მცირდება [137].

1.4. ლეპტინისა და ნახირწყლოვანი ცვლის კავშირი

ლეპტინსა და ინსულინს შორის არსებული კავშირი შემთხვევითი აღმოჩენის შედეგია.სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილის მასის და მიუხედავად უზმოდ შრატის ლეპტინსა და ინსულინს შორის კორელაცია გამოვლინდა [138, 139,140-142]. ამ კორელაციის შემდეგ დაიბადა შეკითხვა -არსებობს თუ არა მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი, და თუ არსებობს, რომელი მიმართულებით? დასაზუსტებელი იყო რეგულირდებოდა თუ არა ლეპტინის სეკრეცია ინსულინით, თუ ლეპტინი ახდენდა ზეგავლენას ინსულინის სეკრეციასა და ეფექტებზე.

მრავალ წყაროზე დაყრდნობით, შეგვიძლია ვთქვათ, რომ ინსულინს შეუძლია ლეპტინის ექსპრესიის რეგულირება. იზოლირებულ ადიპოციტებზე ჩატარებული კვლევების თანახმად, in vitro, ინსულინი ასტიმულირებს ლეპტინის მ-რნმ-ის ექსპრესიასა და სეკრეციას, როგორც ვირთაგვების, ისე ადამიანის ადიპოციტებში [143-147]. ამას გარდა, ვირთაგვებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ინსულინი იწვევს ცხიმოვან ქსოვილში ob მ-რნმ-ის გაზრდას [143, 148-149] და პლაზმის ლეპტინის დონის მატებას [150; 151]. იმ ვირთაგვებში, რომელთაც აღენიშნებოდა ინსულინის დეფიციტი, სტრეპტოზოტოცინის ზეგავლენის შედეგად ლეპტინის დონეც მნიშვნელოვნად დაქვეითებული ჰქონდა: როდესაც ამ სტრეპტოზოტოცინით ნამკურნალევ ცხოველებს უკეთებდნენ ინსულინის ინექციებს, ლეპტინის სეკრეცია კვლავ იზრდებოდა [148, 151, 152]. ანალოგიურად, ინსულინის დეფიციტის მქონე დიაბეტიან ვირთაგვებშიც პლაზმის ლეპტინის შემცირებული დონე იზრდება ინსულინით მკურნალობის საპასუხოდ [152].

ადამიანებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტებში, ჰიპერინსულინემია იწვევს ლეპტინის კონცენტრაციის მატებას, მაგრამ მხოლოდ გარკვეული პერიოდის შემდეგ [143, 151-153] და არა მომენტალურად (ვარაუდია პოსტპრანდიალურ ჰიპერლეპტინემიაზე) [138, 153, 154, 155]. ღოგორცშაქრიანი დიაბეტიტიპი 1, ასევე ტიპი 2 დროს, ინსულინოთერაპია ზრდის შრატის ლეპტინის დონეს [140, 156].ასევე დაფიქსირებულია ინსულინომის ერთი შემთხვევა ლეპტინის საგრძნობლად მაღალი დონით; ინსულინომის ქირურგიული მკურნალობის შედეგად შემცირდა როგორც ინსულინის, ისე ლეპტინის დონე [157]; ამ შემთხვევამაც კიდევ ერთხელ გაუსვა ხაზი, რომ ქრონიკული ჰიპერინსულინემია ზრდის ლეპტინის ექსპრესიას.

მოსაზრება, იმის თაობაზე, რომ ლეპტინი ინსულინის სეკრეციისა და აქტივობის მოდულატორია, რაც ინსულინისა და გლუკოზის დონის დაქვეითებას იწვევს, სულ უფრო პოპულარული ხდება და მტკიცდება მრავლობითი კვლევებითა და ექსპერიმენტებით. ჰიპერგლიკემიის, ჰიპერინსულინემიისა და ინსულინრეზისტენტობის მქონე ob/ob ვირთაგვების ლეპტინით მკურნალობამ შესაძლოა მოაწესრიგოს ყველა აღნიშნული მეტაბოლური დარღვევა; თანაც იმაზე გაცილებით უფრო ადრე, ვიდრე წონის კლება დაიწყება [46, 60, 158]. ამას ადასტურებს ექსპერიმენტი, სადაც ნაკვებ და მშიერ ვირთაგვებს ეგზოგენურად შეუყვანეს ლეპტინი; პირველ ჯგუფში (ნაკვები ვირთაგვები) ლეპტინის შეყვანამ პლაზმის ინსულინის დონის დაქვეითება და მასთან ასოცირებული ჰიპერგლიკემია გამოიწვია [159, 160]; მეორე ჯგუფში (მშიერი ვირთაგვები) კი ლეპტინის დანიშვნამ, როგორც გლუკოზის, ისე ინსულინის დონის დაქვეითება გამოიწვია [161, 162]. სავარაუდოდ ამ შემთხვევაში ლეპტინი გავლენას ახდენს ინსულინის ფუნქციასა და სეკრეციაზე.ცხოველებში, ლეპტინის უნარი დათრგუნოს ინსულინი შესაძლოა იყოს სიმპათიკურ ინერვაციაზე მისი გამააქტივებელი მოქმედების შედეგი [163]. აღსანიშნავიაის ფაქტი, რომ ლეპტინის ფუნქციური რეცეპტორები ნანახია პანკრეასის β უჯრედებზე [164]. შესაძლოა სწორედ ეს რეცეპტორები განაპირობებდნენ ინსულინის სეკრეციის დაქვეითებას ლეპტინის ადმინისტრირების საპასუხოდ.ბაზალური და გლუკოზით სტიმულირებული ინსულინის სეკრეციის ინჰიბირება პანკრეასის კუნძულებზე ნანახია ლეპტინის ან მაღალი კონცენტრაციის, ან პროლონგირებული მოქმედების შედეგად [159, 165-172]. თუმცა, სხვა კვლევებმა საპირისპირო შედეგები გამოავლინა; როგორც ჩანს ინსულინის გამოყოფაზე ლეპტინის მოქმედება საკმაოდ სპეციფიურია, რასაც ადასტურებს ის ფაქტი, რომ ლეპტინის დეფიციტის მქონე db/db და ft/ft ვირთაგვებისქსოვილებში, არანაირი პასუხი არ ვლინდებოდა [159].

სავარაუდოდ, ლეპტინი მოქმედებს ინსულინის სეკრეციის ფოსფოლიპაზა C/პროტეინკინაზა C გზების რეგულაციის დონეზე. ამ გზაზე აღწერილია ლეპტინის სხვადასხვა საფეხურზემოქმედება: ა) უჯრედშიდა Ca++ კონცენტრაციის დაქვეითება და ატფ-მგრძნობიარე K+ არხების გააქტივება [166, 169, 173]; ბ) ფოსფოლიპაზა C-თი განპირობებული ინსულინის სეკრეციის ინჰიბირება, რომელიც ძლიერდება ob/ob ვირთაგვებში [167, 174]; და გ) Ca++ დამოკიდებული მედიატორი ფოსფოლიპაზა C-ს

სასიგნალო გზის მეორე ფაზაში, პროტეინკინაზა C-ს დაქვეითება [167, 170]. ლეპტინის სუპრესიული მოქმედება ინსულინზე შესაძლოა ნაწილობრივ გამოწვეული იყოს ფოსფოდიესთერაზა 3B-ს აქტივაციით გზით [171, 175], რაც იწვევს ც-ამფ-ის სუპრესიას და გმპ-1-ით სტიმულირებული ინსულინის სეკრეციის ინჰიბირებას. ბოლო პერიოდში, ნანახია პანკრეასის β ურედებზე ინსულინის გენის ტრანსკრიფციაზე ლეპტინის პირდაპირი ზეგავლენა, რაც გამოიხატება პრეპროინსულინის მ-რნმ-ის 50%-ით დაქვეითებით [168, 176]. სავარაუდოდ, ლეპტინი უჯრედის შიგნით სხვადასხვა დონეებზე მოქმედებს, დაწყებული ტრანსკრიფციიდან - მემბრანის განვლადობამდე, რათა გამოიწვიოს ინსულინის როგორც სინთეზის, ისე სეკრეციის ინჰიბირება.

პანკრეასისβ უჯრედების გარდა, ლეპტინის რეცეპტორები ღვიძლში, ჩონჩხის კუნთებსა და ცხიმოვან უჯრედებზე (ადიპოციტებში) ვლინდება; ეს ფაქტი კი იმაზემეტყველებს, რომ ლეპტინმა შესაძლოა ზეგავლენა მოახდინოს ინსულინის სამიზნე ამ სამ კლასიკურ ქსოვილზე (ინსულინდამოკიდებული ქსოვილი) და ასევე იმოქმედოს ამ ქსოვილებში ინსულინის საპასუხო რეაქციაზე.

In vivo კვლევებიდან ჩანს ლეპტინის გავლენა გლუკოზის უტილიზაციაზე.ლეპტინის ცენტრალური ან ი/ვ ინფუზია ვირთაგვებში ზრდის ღვიძლისმიერ და პერიფერიულ მგრძნობელობას ინსულინზე, შედეგად კი იზრდება გლუკოზის უტილიზაცია [161, 177-180]. ob/ob ვირთაგვების ლეპტინით მკურნალობის საპასუხოდ, ვითარდებანორმოგლიკემია [9]. იმისთვის, რომ გაერკვიათ თურითი იყო გამოწვეული მისი ეს ეფექტი - წონის კლებისა თუ პირდაპირ ლეპტინის ჰიპოგლიკემიური ეფექტით (მაგ: პერიფერიაზე ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის გაზრდა), ჩატარდა ექსპერიმენტი ვირთაგვებზე.ob/ob ვირთაგვები ორ ჯგუფად დაიყო; ერთ ჯგუფს ლეპტინით მკურნალობდნენ, მეორეს კი - კვების შეზღუდვით; წონის კლების გარდა ორივე ჯგუფშიინსულინისა და გლუკოზის დონის დაქვეითება აღინიშნა. თუმცა, ლეპტინით ნამკურნალევ ჯგუფში 60%-ით უფრო მეტი ეფექტი მიიღეს [181].სხვა კვლევაშიკი შეადარეს ვირთაგვებში ვისცერალური სიმსუქნის შემცირების გავლენა ინსულინის მოქმედებაზე; ვირთაგვები განსხვავებული მკურნალობის მიხედვით სამ ჯგუფადდაიყო: ლეპტინი, β3-ადრენორეცეპტორის აგონისტი ან კვების შეზღუდვა. სამივე ჯგუფში ინსულინის

ღვიძლისმიერი აქტივობა ერთნაირად გაიზარდა, თუმცა ინსულინის პერიფერიული აქტივობის მნიშვნელოვანი გაზრდა მხოლოდ ლეპტინის მკურნალობის საპასუხოდ შეინიშნა [180]. ამ ექსპერიმენტებიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ლეპტინი ჰიპოგლიკემიურ მოქმედებას ავლენს, ნაწილობრივ დამოუკიდებლად მისი წონისა და ცხიმოვანი მასის დაქვეითების ეფექტისგან. ამასთან, ლეპტინის მოქმედება გლუკოზის მეტაბოლიმზე, ნაწილობრივ ინსულინის ეფექტზე არ არის დამოკიდებული, რაც STZ-(სტრეპტაზოტოცინი)-ინდუცირებულ დიაბეტიან ვირთაგვებზეჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა; ამ კვლევაში ლეპტინით მკურნალობამ გლუკოზა ნორმაში მოიყვანა და გააუმჯობესა ინსულინის მიმართ მგრძნობელობა ინსულინის გამოყენების გარეშეც [179].

ლეპტინის რეცეპტორები ადამიანის ჰეპატოციტებზეცგვხვდება; შესაძლოა ლეპტინი ამ უჯრედებშიც ინსულინ-დამოკიდებული აქტივობების მოდულატორად გვევლინება [182]. ლეპტინი ინსულინის სასიგნალო მოქმედების საწინააღმდეგო მოქმედებას ავლენს, ირს-1-ისინსულინ-დამოკიდებული თიროზინ-ფოსფორილირების დაქვეითების გზით [182]; ის ზრდის ფოსფოენოლპურივატ-კარბოქსიკინაზას [183, 184] და ამცირებს გლუკოკინაზის ექსპრესიას [183]; შედეგად იზრდება გლუკონეოგენეზი და ქვეითდება გლუკოგენოლიზი [183, 184].

პერიფერიულ ქსოვილზე ლეპტინის მიერ ინსულინის ბიოლოგიურ ეფექტზე ზეგავლენის მოქმედების შესასწავლად მრავალი კვლევაჩატარდა. რიგი კვლევების თანახმად, ლეპტინს შეუძლია ინსულინის აქტივობის გაზრდა (გლუკოზის შთანთქმა და/ან ლიპიდების სინთეზი) ადიპოციტებსა [160, 177, 185-187] და კუნთოვან უჯრედებში [177, 188-191] თუმცა, სხვა კვლევებმა ლეპტინის ეს ეფექტი ვერ დაადასტურა.

1.5. ლეპტინი და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2

რამდენიმე წლის წინ პირველად დაისვა შეკითხვა, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ლეპტინი შაქრიანი დიაბეტიტიპი 2 –ს განვითარებაში [192, 193]. სხვადასხვა კვლევების თანახმად, ჰიპერლეპტინემიას შეუძლია დაარღვიოს ინსულინის

პროდუქცია და პერიფერიაზე გამოიწვიოს ან გააძლიეროს ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა. ჩამოყალიბდა სიმსუქნის მქონე პირებში ინსულინრეზისტენტობის/ შაქრიანი დიაბეტიტიპი 2 –ს განვითარების ჰიპოთეზა: სიმსუქნის დროს ლეპტინის მაღალი დონე იწვევს ჰიპერგლიკემიას, რომლის მიზეზიცაა პანკრეასის β უჯრედებში გლუკოზით გამოწვეული ინსულინის სეკრეციის სუპრესია. პერიფერიული ინსულინრეზისტენტობა, რომელიც შესაძლოა ასევე ჰიპერლეპტინემიით იყოს გამოწვეული, კიდევ უფრო აღრმავებს გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევას, ლეპტინით-გამოწვეული ინსულინის სეკრეციის სუპრესია β უჯრედებზე წყდება და ვითარდება ჰიპერინსულინემია. სხვა შესაძლო ჰიპოთეზაა: ჰიპერლეპტინემია იწვევს რეცეპტორის მგრძნობელობის მოშლას, ირღვევაβ უჯრედებზე ლეპტინის რეცეპტორის სიგნალი და შედეგად ყალიბდება ქრონიკული ჰიპერინსულინემია და განწყობა შაქრიანი დიაბეტის განვითარებისადმი [172].

სხვა მხრივ, ლეპტინს შესაძლოა ჰქონდეს შაქრიანი დიაბეტის განვითარების საწინააღმდეგოდ მიმართული დამცავი მოქმედება, ვინაიდან ის ზრდის პერიფერიაზე ინსულინის მგრძნობელობას და ამცირებს სხვადასხვა ქსოვილებშიტრიგლიცერიდების დაგროვებას [194, 195].

დღეისათვის არც ერთი კვლევა არ ამტკიცებს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ან გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევაში რაიმე კავშირი აქვს ლეპტინის ან მისი რეცეპტორის გენის მუტაციას. ადამიანის ob გენის ან მისი გამააქტივებელი ფაქტორის სკრინინგისასშაქრიანი დიაბეტიტიპი 2-ითდაავადებულებში არანაირი მუტაცია არ გამოვლინდა [74, 76]. მსგავსი სმი-ითა და ცხიმოვანი მასის მქონე შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ და ჯანმრთელ ინდივიდებში, ლეპტინის დონეს შორის განსხვავება პრაქტიკულად არ შეინიშნება [109, 197-199]. ასევე მსგავსია ლეპტინის კორელაცია შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ და ჯანმრთელ ინდივიდებში სხეულის აგებულებასთან, ინსულინთან და გენდერულ დიმორფიზმთან[196, 156, 199].

ჩატარებული კვლევებიდან სავარაუდოა, რომ ლეპტინი აინჰიბირებს ინსულინის სეკრეციას პანკრეასის β უჯრედების დონეზე; ამავდროულად ის ზრდის ინსულინის აქტივობას და გლუკოზის უტილიზაციას. ადიპოციტების მიერ

ლეპტინის სეკრეცია მჭიდროდაა დამოკიდებული ინსულინზე. ადამიანებში, ლეპტინის და ინსულინის დონე ერთმანეთთანაადაკავშირებული, თუმცა, კვლავ სადავოა ის ფაქტი, შეუძლია თუ არა ინსულინს ლეპტინის რეგულაცია. ნანახია ლეპტინის დონის ცვლილება ინსულინის საპასუხოდ, თუმცა ეს ეფექტი გარკვეული პერიოდის შემდეგშეინიშნება. სავარაუდოდ, ინსულინის ეს მასტიმულირებელი მოქმედება ლეპტინის სეკრეციაზე ნაწილობრივ ინსულინის ადიპოციტებზე ტროპული მოქმედების შედეგია.

1.6. ლეპტინი და კარდიომეტაბოლური დარღვევების რისკი

ბოლო წლებში ლეპტინის სეკრეცია და მისი კონცენტრაციის შესწავლა საკმაოდ აქტუალურია სიმსუქნისა და შაქრიანი დიაბეტიტიპი 2-ითდაავადებულ პაციენტებში; შედეგად, მომრავლდა ლეპტინზე ჩატარებული კვლევების რიცხვიც. არსებობს მონაცემები, რომ შრატის ლეპტინის დონე იზრდება სიმსუქნის მქონე პირებსა და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში. ექსპერიმენტული კვლევის შედეგებით ჰიპერლეპტინემიამ შესაძლოა პირდაპირ ან მეორადად იმოქმედოს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარებაზე [200].გარკვეული კვლევების თანახმად მნიშვნელოვანი კავშირი გამოვლინდა შრატის ლეპტინის დონესა და ინსულინრეზისტენტობა/ანთების მარკერებს შორის, რაც იმაზემეტყველებს, რომ ლეპტინი შესაძლოა გვევლინებოდეს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორად. თუმცა, არსებობს კვლევები, სადაც ლეპტინის კორელაცია არ გამოვლინდა ლეპტინის დონესა და გულის კორონარულ დაავადებას შორის [201, 202]. ურთიერთსაპირისპირო შედეგების გამო Kajikawa და თანაავტ. ჩაატარეს კვლევა, რომლიც უფრო კლინიკური კუთხით მიმდინარეობდა. ამ კვლევის ერთ-ერთი მიზანი იყო ლეპტინის კავშირის გამოვლენა მეტაბოლური სინდრომის და გულის კორონარული დაავადების რისკთან, სხვადასხვა კორონარული რისკ-ფაქტორების მქონეპაციენტებში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 104-მა პაციენტმა, ვისაც უკვე დასმული ჰქონდა მეტაბოლური სინდრომის დიაგნოზი, ან აღენიშნებოდა სულ მცირე ერთი კორონარული რისკ-ფაქტორი. კვლევის შედეგების თანახმად, ყველა პაციენტში, ლეპტინმა დადებითი კორელაცია აჩვენა წელის გარშემოწერილობასთან, სმი-თან და ინსულინრეზისტენტობის იდექსთან. ლეპტინის

ყველაზე მაღალი ციფრი არამწეველ ქალებშიდაფიქსირდა. მეტაბოლური სინდრომის ჯგუფში ლეპტინის დონე უფრო მაღალიიყო; ასევე უფრო მაღალი იყო უზმოდ ინსულინის დონე და Homa-IR-ინდექსი (P<0,01). მულტივარიაციულმა ანალიზმა გამოავლინა, რომ ლეპტინი დადებითად კორელირებს მეტაბოლურ სინდრომთან. რაც შეეხება გულის კორონარულ დაავადებას, ლეპტინის დონის მხრივ არანაირი მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლინდა პაციენტებში გულის კორონარული დაავადებით და მის გარეშე (ლეპტინი 1,79 ±0,12 vs 1,91 ± 0,10). Kajikawa და თანაავტ. მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად ლეპტინი დადებითად კორელირებს მეტაბოლურ სინდრომთან. მიუხედავად იმისა, რომბოლო წლებში ჩატარებული რამდენიმე კვლევის თანახმად ლეპტინი ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის და კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარებას სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, ამ კვლევამ მსგავსი შედეგი ვერ გამოავლინა და შესაბამისად ვერ ჰპოვა დასაბუთება იმ მოსაზრებამ, რომლის თანახმადაც ლეპტინი შესაძლოა პირდაპირ ასოცირდებოდეს გულის კორონარულ დაავადებასთან [203], თუმცა, მეტაბოლურ სინდრომთან კორელაცია აჩვენებს, რომ მეორადად ლეპტინი, შესაძლოა ზრდის კარდიომეტაბოლური დარღვევების განვითარების რისკს.

ადიპოკინების როლის გამოსაკვლევად, ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში, .მეტაბოლურ სინდრომით და მის გარეშე დაინტერესდნენ ***Maria Gnacińska*** და თანაავტ. მათ მიერ ჩატარებულ კვლევაში მონაწილეობდა 55 პაციენტი (38 – მეტაბოლური სინდრომით და 17 – მეტაბოლური სინდრომის გარეშე). კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ორივე ჯგუფის პაციენტებში შრატის ლეპტინის დონე მსგავსი იყო.

Marie-He´le`ne Gannage´-Yared და თანაავტ. კვლევის თანახმად ლეპტინი დაკავშირებულია ინსულინის მგრძნობელობასთან, დამოუკიდებლად ასაკისა და სმი-სა. ამავე კვლევის თანახმად გამოვლინდა კორელაცია ლეპტინსა და სმი-ს შორის, თუმცა ლეპტინის კორელაცია ლიპიდურ სპექტრთან საკმაოდ სუსტად იყო გამოხატული. სმი-ის გათვალისწინების შემდეგ, ლეპტინსა და ლიპიდებს შორის კორელაცია მთლიანად გაქრა, ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის რაოდენობრივი ინდექსის მნიშვნელობა კი არ შეცვლილა. მსგავსი შედეგები მიიღეს Baratta-ს და თანაავტ. მიერ ჩატარებულკვლევაში [204] ლეპტინისა და ლიპიდებს შორის

კორელაციური კავშირის გამოკვლევის დროს. WOSCOPS კვლევამ აჩვენა ინსულინის მიმართ მგრძნობელობასა და ლეპტინს შორის მჭიდრო კავშირი, სმი-სგან დამოუკიდებლად. რაც შესაძლოა ხსნის იმ ფაქტს, რომ ლეპტინი გულის კორონარული დაავადების დამოუკიდებელი რისკ ფაქტორია[205].

Erik Ingelsson-მა და თანაავტ. გამოიკვლიეს 362 პაციენტი, რათა განესაზღვრათ ლეპტინის ჯვარედინ-დამოკიდებულება კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან. მათი შედეგების თანახმად ლეპტინის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ქალებში (P<0,0001). მულტივარიაბელურ მოდელში, ლეპტინი დადებითად კორელირებდა სმი- თან და წელის გარშემოწერილობასთან. ლეპტინის კონცენტრაცია მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების რიცხვთან უფრო მაღალი იყო, ვიდრე სხვა ადიპოკინებისა. ამ კვლევაში გამოვლინდა ლეპტინის კორელაცია ყველა გამოკვლეულ მახასიათებელთან, გარდა თამბაქოს მწეველებისა. კვლევის თანახმად, ლეპტინის კონცენტრაცია იზრდებოდა მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტების რაოდენობის ზრდასთან ერთად.

Wildman და თანაავტ. კვლევის თანახმად მენოპაუზის მქონესაშუალო ასაკის ქალებში, ლეპტინის გაზრდილი დონე ასოცირდებოდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დონის დაქვეითებასთან და დიასტოლური წნევის, გლუკოზის დონისა და ინსულინრეზისტენტობის მატებასთან [206]. მსგავსი შედეგები მიიღეს Langenberg-მა და თანაავტორებმა. მათი გრძელვადიანი კვლევის თანახმად, ლეპტინი ასოცირდებოდა მეტაბოლური სინდრომის უმეტეს კომპონენტებთან საწყის ეტაპზე; თუმცა,მათი კვლევის თანახმად ლეპტინის აღნიშნული კავშირი მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან, არ უნდა ყოფილიყო ამ დროსგანვითარებული გულის კორონარული დაავადებით სიკვდილობის ხელშემწყობი ფაქტორი[207]. ასევე, არსებობს მტკიცებულება, რომ ლეპტინის კავშირი ინსულინრეზისტენტობასთან არ არის დამოკიდებული ცხიმოვან მასაზე [208, 209]. ლეპტინსა და ინსულინრეზისტენტობას შორის არსებული ზუსტი მექანიზმი და მათი კომპლექსური ურთიერთდამოკიდებულება სხვა კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან, ბოლომდე ნათელი არ არის [210].

Huang KCდა თანაავტ. კვლევა მოიცავდა მოზარდებში (დიაბეტის გარეშე) პლაზმის ლეპტინის კავშირის გამოვლენას სხვადასხვა ანთროპომეტრულ მაჩვენებლებთან,

სმი-თან, ლიპიდებთან და ინსულინრეზისტენტობასთან. მათ მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად, პლაზმის ლეპტინის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო გოგონებში (17.45+/-10.13 ნგ/მლ) ვაჟებთან შედარებით (8.81+/-6.71 ნგ/მლ, P<0.001). პლაზმის ლეპტინის დონე დადებითად კორელირებდა სმი-თან, წელის გარშემოწერილობასთან, წელი/თეძოს თანაფარდობასთან, ცხიმოვან მასასთან, ცხიმოვანი მასისპროცენტულ მაჩვენებელთან და ტრიგლიცერიდებთან. ინსულინრეზისტენტობის ინდექსი დადებითად კორელირებდა სმი-თან, წელის გარშემოწერილობასთან, წელი/თეძოს თანაფარდობასთან, ცხიმოვან მასასთან, ცხიმოვანი მასის პროცენტულ მაჩვენებელთან, ტრიგლიცერიდებთან და ლეპტინთან. მულტივარიაციული ხაზობრივი რეგრესიის მოდელის გამოყენებით, აღმოჩნდა, რომ პლაზმის ლეპტინის დონე მნიშვნელოვან კავშირშირჩება ინსულინრეზისტენტობასთან, თუნდაც მას შემდეგ რაც დარეგულირდა ასაკისთვის, სქესისთვის, სმი, ცხიმოვანი მასისა და ტრიგლიცერიდებისთვის. კვლევიდან გამომდინარე პლაზმის ლეპტინის დონე შესაძლოა მეტაბოლური სინდრომის დარღვევებისა და კარდიოვასკულური დაავადებების ჩამოყალიბების პრედიქტორი იყოს [211].

არსებული სამეცნიერო ლიტერატურა, კვლევის შედეგები ბოლომდე ვერ ადასტურებს ლეპტინის მჭიდრო კორელაციას მეტაბოლურ სინდრომთან და მის ცალკეულ კომპონენტებთან. ასევე ბოლომდე ნათელი არ არის, ლეპტინის, როგორც კარდიომეტაბოლური დარღვევის პრედიქტორის როლი და ის მოსაზრება, რომ ეს ჰორმონი ზრდის მეტაბოლური დარღვევების რისკს. ამას გარდა, გამოითქვა მოსაზრება ჰიპერლეპტინემიის, როგორც მეტაბოლური სინდრომის ახალი კომპონენტის დამატებისა და განხილვის თაობაზე. ვინაიდან არსებობს მონაცემები იმის თაობაზე, რომ ლეპტინის სიჭარბის მქონე პირებს მეტაბოლური სინდრომი გაცილებით უფრო ადრეულ ეტაპზეუვითარდებათ.

ტაივანში ჩატარდა კვლევა, რომელშიც იკვლევდნენ ლეპტინის კორელაციას კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან და ჰიპერლეპტინემიას, როგორც მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორს. კვლევაში 957 ადამიანი მონაწილეობდა, უპირატესად მამაკაცები. კვლევის თანახმად, ლეპტინის დონე ორივე სქესში კორელირებდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გაზრდილ რისკთან. უზმოდ გლუკოზის გარდა, ლეპტინის მომატებული დონე ასოცირდებოდა მეტაბოლური

სინდრომის ზრდასთან. ასაკის გათვალისწინების შემდეგ, შეინიშნებოდა კავშირი ლეპტინის დონესა და მეტაბოლურ სინდრომს შორის. მხოლოდ ასაკთან ან თამბაქოს მოხმარების გათვალისწინების შემდეგ, ის პირები ვისაც აღენიშნებოდა ლეპტინის უფრო მაღალი დონე, ყველაზე მეტად ჰქონდათ გაზრდილი მეტაბოლური სინდრომის განვითარების რისკი. სმი-ის გათვალისწინების შემდეგაც მეტაბოლური სინდრომის რისკი კვლავ მნიშვნელოვნად მაღალი რჩებოდა იმ მამაკაცებში, ვისაც ლეპტინის უფრო მაღალი დონე აღენიშნებოდა. კვლევის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი შედეგი იყო დასკვნა, რომ მამაკაცებსა და ქალებში ლეპტინის გაზრდილი დონე მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორიიყო [211].

1.7. ლეპტინი და ძვლის მინერალური სიმკვრივე

ახლო წარსულში სიმსუქნესა და ოსტეოპოროზს შორის კავშირი არ იყო ცნობილი, თუმცა უახლესი კვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ამ ორ დაავადებას აქვს რიგი საერთო გენეტიკური და გარემო ფაქტორები. არსებობს დამადასტურებელი მასალა, რომ სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი შესაძლოა დადებითად მოქმედებდეს ძვალზე, თუმცა საპირისპირო კვლევების შედეგები არ ადასტურებს ცხიმოვანი ქსოვილის ძვალზე დამცავ ეფექტს [213].

ცნობილია, რომ მოტეხილობის რისკის საუკეთესო განმსაზღვრელი ფაქტორი ძვლოვანი ქსოვილის მასაა, რომელიც იზომება ძვლის მინერალური სიმკვრივით (ძმს). მრავალრიცხოვანი კვლევები ადასტურებს, რომ დიდი წონა ან მაღალი სმი დადებით კორელაციაშია ძმს-სთან და რომ წონის კლება ძვლის მასის კარგვას იწვევს. აღნიშნული კორელაცია შეინიშნება, როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში, ასევე ზრდასრულებში, ბავშვებსა და მოზარდებში. მრავალწლიანი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ძმს-ს ცვლილებები დადებით კორელაციაშია იყო ცხიმოვანი მასის ცვლილებასთან [215, 216]; ასევე კვლევა EPIC-მა აჩვენა, რომ იმ პირებს, ვისთანაც უფრო "სწრაფად" მცირდებოდა ძვლის სიმკვრივე, ჰქონდათ მნიშვნელოვნად ნაკლები ცხიმოვანი ქსოვილის მასა,იმ პირებთან შედარებით, ვისთანაც "ნელა" მიმდინარეობდა ძვლის მასის შემცირება [217]. Lau და

თანაავტორების თანახმად მამაკაცებს, რომელთაც აღენიშნებოდა ვერტებრული დეფორმაციის მძიმე ფორმა, ჰქონდათ ცხიმოვანი ქსოვილის გაცილებით დაბალი შემცველობა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით [218].

აღნიშნული მონაცემების საპირისპიროდ, რიგი კვლევების თანახმად, ცხიმოვანი ქსოვილი შესაძლოა სრულებით არ მოქმედებდეს ძვლის მასის დამცავად. აზიელ და კავკასიელ ქალებში ჩატარებული ფართომასშტაბური კვლევით, ცხიმოვანი ქსოვილის მასა უარყოფითად კორელირებდა ძვლოვან მასასთან, რაც მიუთითებდა ძვალზე ცხიმოვანი ქსოვილის უარყოფით გავლენაზე. მსგავსი შედეგი დადასტურდა რამოდენიმე ფართომასშტაბური კვლევითაც [214].

ძმს-სა და ცხიმოვან მასას შორის უარყოფით კავშირზე მეტყველებს კვლევები, რომლებშიც შესწავლილია გარემო ფაქტორების და სხვადასხვა მედიკამენტების გავლენა ძვლოვან მასაზე. მაგ. ცნობილია, რომ ფიზიკური დატვირთვა ზრდის ძვლოვან მასას და პარალელურად ამცირებს ცხიმოვანი ქსოვილის მასას [219].დადგენილია, რომ კალციუმით მდიდარი საკვები პუბერტატის ასაკში ზრდის ძვლის პიკურ მასას, ხანდაზმულებში ამცირებს ძვლის დანაკარგს და მოტეხილობის რისკს. ამასთან ერთად, კალციუმი აუმჯობესებს წონისა და ცხიმოვანი ქსოვილის კლებას, თუმცა, ამის დასადასტურებლად მრავალწლიანი კვლევებია საჭირო [220]. მენოპაუზა ასევე დაკავშირებულია ძვლოვანი მასის გაზრდილ დანაკარგებთან, ცხიმოვანი მასის ზრდასთან და კუნთური მასის შემცირებასთან. ასევე დადგენილია, რომ მედიკამენტებისრიგი უარყოფითად მოქმედებს ძვლოვან მასაზე და ამასთან ზრდის სხეულის მასას მაგ: გონადოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი პროსტატის კიბოს მკურნალობისას, ან გლუკოკორტიკოიდები [214].

აღნიშნული განსხვავებულიშედეგებისავარაუდოდ განპირობებულია სხვადასხვა ფაქტორით, როგორიცაა სქესი, ასაკი, ეთნიკურიწარმომავლობა, კვლევის დიზაინი, ანალიზის მეთოდები და სხვა.

არსებობს ცხიმოვანი ქსოვილის ძვალზე მოქმედების რამდენიმესავარაუდო მექანიზმი, რომელიც ხსნის ცხიმოვან და ძვლოვან ქსოვილს შორის კავშირს. ერთ-ერთი აღნიშნული მექანიზმი შესაძლოა დაკავშირებლი იყოს ცხიმოვან ქსოვილთან და მის მიერ გამომუშავებულ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებთან. ლეპტინი,

ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ გამომუშავებული ჰორმონი, შესაძლოა მონაწილეობდეს ძვლის მეტაბოლიზმში. ამასთან,ცნობილია, რომ ადიპოციტები და ოსტეობლასტები ერთი პროგენიტორისგან ვითარდებიან, მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედისგან; In vitro კვლევებმა გამოავლინა, რომ ლეპტინი შესაძლოა პირდაპირ მოქმედებდეს ძვლის ტვინის მეზენქიმურ ღეროვან უჯრედებზე, რათა გააძლიეროს მათი დიფერენციაცია ოსტეობლასტებად და დათრგუნოს მათი დიფერენციაცია ადიპოციტებად. დიფერენციაციის დროს მათ შორის ბალანსი დამოკიდებულია რამდენიმე მექანიზმზე, რამაც შესაძლოა ასევე განსაზღვროს ცხიმოვანი ქსოვილის საბოლოო ზეგავლენა ძვალზე [221].

ლეპტინის ძვლის მეტაბოლიზმზე მოქმედების ზუსტი მექანიზმი ბოლომდე ცნობილი არ არის. ლიტერატურის მონაცემები არასრულყოფილი და სადავოა. სავარაუდოდ ლეპტინის ძვალზე მოქმედება ხორციელდება ორი მექანიზმით. I მექანიზმი – "არაპირდაპირი", შემოთავაზებულია Ducy და თანაავტორების მიერ. ამ მექანიზმის მიხედვით ცხიმოვანი უჯრედების მიერ გამომუშავებული ლეპტინი სისხლძარღვოვანი ენდოთელური უჯრედის ObRa რეცეპტორის მეშვეობით გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს, სადაც ააქტიურებს ჰიპოთალამუსის ObRb რეცეპტორს. ეს სიგნალები, თავის მხრივ, ასტიმულირებენ ე.წ. HOBIF-ის (ჰიპოთალამუსის ოსტეობლასტების მაინჰიბირებელი ფაქტორი) ექსპრესიას. გამომუშავებული HOBIF აქვეითებს ოსტეობლასტების მატრიქს-წარმომქმნელ უნარს. ამ ავტორებმა აღმოაჩინეს დიდი წონის მქონე Ob(Lep)$^{-/-}$ ვირთაგვებში ანომალიურად დიდი ძვლოვანი მასის სავარაუდო მიზეზი. კერძოდ გამოავლინეს, რომ ლეპტინის ინტრაცერებროვენტრიკულური ინექციები იწვევდა ძვლოვანი მასის შემცირებას. აქედან გამომდინარე, Ducy და თანაავტორების ვარაუდით ლეპტინი ასტიმულირებს ტვინშიHOBIF-ის გამომუშავებას.

აღნიშნულ მექანიზმში ჩართული მეორე ცენტრალური რგოლი არის NPY და მისიY2 რეცეპტორი, რომელსაც, თავის მხრივ, შეუძლია HOBIF-ის სტიმულაცია.NPYარის ჰიპოთალამუსის მიერ გამომუშავებული პეპტიდი, რომელიც საკვების მიღებას, ენერგიის ჰომეოსტაზს და ძვლის რემოდელირებას არეგულირებს. ლეპტინი აინჰიბირებს NPYგენის ექსპრესიას ჰიპოთალამუსში. პლაზმის ლეპტინის დაქვეითება აძლიერებს NPYექსპრესიას, ასტიმულირებს

საკვების მიღებას, აინჰიბირებს ენერგიის დანახარჯს და ხელს უწყობს სიმსუქნისა და მასთან დაკავშირებული ფენოტიპის განვითარებას. NPY-ის ეფექტი რეგულირდება Y- რეცეპტორული სისტემით, რომელიც ექსპრესირდება ჰიპოთალამუსში და შედგება 5 განსხვავებული რეცეპტორისგან (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6).ჩამოთვლილთაგან ყველაზე უკეთ შესწავლილია Y2 რეცეპტორი. ჰიპოთალამუსში NPY2 დეფიციტის მქონე ვირთაგვებს აღენიშნებოდათ მომატებული ძვლოვანი მასა, მაშინ როცა ამის გამომწვევი სხვა ენდოკრინული მიზეზი არ არსებობდა. აღნიშნული მიუთითებს, რომ ეს რეცეპტორები არეგულირებენ ძვლის ჰომეოსტაზს ავტონომიური ფუნქციის შეცვლის გზით. ამგვარად, Y2 ან ლეპტინის, არქონა აქვეითებს HOBIF–ს და აძლიერებს ოსტეობლასტების პროდუქციას. Elefteriou et al. აღმოაჩინეს, რომ NPY-დეფიციტის მქონე ვირთაგვებს აღენიშნებოდათ ძვლის ნორმალური მასა, განსხვავებით NPY2-დეფიციტის მქონე ვირთაგვებისგან. ასევე გამოვლინდა, რომ NPY4-დეფიციტის მქონე ვირთაგვებს აღენიშნებათ ძვლის ნორმალური მასა, მაშინ როცაNPY2 და NPY4-ის ერთდროული გამოთიშვა მნიშვნელოვნად ზრდის ძვლოვან მასას, მხოლოდ NPY2-დეფიციტის მქონე ვირთაგვებთან შედარებით. ძვლის გაძლიერებული ფორმირება NPY2 და NPY4-ს ერთდროული გათიშვის შემთხვევაში მიუთითებს NPY2 და NPY4-ს რეცეპტორულ გზებს შორის სინერგიულ დამოკიდებულებაზე [214].

ამასთან, სიმსუქნეზე ლეპტინის მოქმედება განპირობებულია იმ ნეირონული გზებით, რომელიც მოიცავს პროოპიომელანოკორტინით (პომკ) წარმოდგენილ კატაბოლურ გზებს. ლეპტინი ასტიმულირებს პომკ ნეირონებს რათა გამომუშავდეს α-მელანოკორტინ მასტიმულირებელი ჰორმონი (α-მმჰ).α-მმჰ-ის და მელანოკორტინ 3და 4-ის კომბინაცია იწვევს საკვების ნაკლები რაოდენობით მიღებას და ენერგიის დანახარჯის გაზრდას. ამასთან, ლეპტინი აინჰიბირებსAgRP-ის(agouti-related protein)აქტივობას, რომელიც არის მელანოკორტინ 3 და 4-ის რეცეპტორის ენდოგენური ანტაგონისტი. ყოველივე ამის შედეგად იზრდება მელანოკორტინ 3 და 4-ის რეცეპტორის სიგნალი და მცირდება მადა. სიმსუქნეზე ზემოქმედების გარდა, მელანოკორტინ-სასიგნალო გზა შესაძლოა იწვევდეს ძვლის რეზორბციას და არა

ფორმირებას. *Mc4r* გათიშული თაგვები ავლენენ ძვლის დიდ მასას ძვლის რეზორბციის შემცირების ხარჯზე [222].

II მექანიზმი – "პირდაპირი"ანუ ოსტეოტროფული ეფექტი - გულისხმობს ღეროვანი უჯრედებიდან ოსტეობლასტების დიფერენციაციისთვის ხელის შეწყობასა და ოსტეოკლასტების წარმოქმნის დათრგუნვას. ლეპტინი ასტიმულირებს IGF-1-ის (Insulin-like growth factor-1)პროდუქციას, რომელიც, თავის მხრივ, ახდენს: ა) ოსტეობლასტების პროლიფერაციის სტიმულაციას, რის შედეგადაც იზრდება ოსტეობლასტური ხაზის უჯრედების მდგრადობა აპოპტოზისადმი; ბ) ოსტეოკლასტების წარმოქმნის სუპრესიას, ოსტეობლასტების ღეროვანი უჯრედებიდან ნაკლები RANKL-ის (NF-kappaB Ligand) წარმოქმნის შედეგად; გ) OPG (Osteoprotegerin) სტიმულაციას, რომელიც იწვევს ოსტეოკლასტების სუპრესიას.

ამგვარად, ლეპტინი ძვლის რემოდელირების მნიშვნელოვანი რეგულატორია. მისი გავლენა ძვალზე კომპლექსურია. კერძოდ, ადამიანებში ჩატარებულ კვლევებში მიღებულია როგორც უარყოფითი, ასევე დადებითი კავშირი ლეპტინსა და ძმს-ს შორის ან ლეპტინის გავლენა ძვლოვან ქსოვილზე სრულებით არ ვლინდება.

1.8. კვების სხვადასხვასტილის გავლენა ლეპტინზე

არსებობს მოსაზრება, რომ ტრიგლიცერიდების მაღალი დონე იწვევს ლეპტინის გადაადგილების დაბრკოლებას ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლით[223]. საინტერესო იქნებოდა იმის გამოკვლევა, თუ რა შედეგი ექნებოდა ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებას. თეორიულად აღარ დაბრკოლდებოდა ლეპტინის ტრანსპორტი ჰიპოთალამუსამდე, შესაბამისად მოხდებოდა წონის დარეგულირება მადის დათრგუნვის და ენერგიის დანახარჯის გაზრდის შედეგად. აღნიშნულიდან გამომდინარე გადავწყვიტეთ გაგვესაზღვრა ნახშირწყლების და ცხიმების შეზღუდვის გავლენა ტრიგლიცერიდების დონეზე და შესაბამისად ლეპტინის კონცენტრაციაზე სიმსუქნის მქონე პაციენტებში. ჩატარებულმა in vivoკვლევებმა ვირთაგვებზე, აჩვენა, რომ რძემ, სადაც ცხიმის 98% ტრიგლიცერიდების სახით იყო წარმოდგენილი, დაუყოვნებლივ შეაფერხა

ლეპტინის გადასვლა სისხლიდან ტვინში. მსგავსი შედეგი არ დაფიქსირებულა უცხიმო რძის მიღების შემთხვევაში. ასევე არ გამოვლენილა მსგავსი ეფექტი სოიოს ცხიმის მიღების შემდეგ, რაც გვაფიქრებინებს იმას, რომ მცენარეულ ტრიგლიცერიდებს და ესენციურ თავისუფალ ცხიმოვან მჟავებს ასევე არ აქვთ ლეპტინის ტრანსპორტირების შეფერხების უნარი [224].

მილანის უნივერსიტეტში ჩატარებული კვლევის თანახმად ლეპტინის დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა დაბალკალორიული დიეტის, ფიზიკური დატვირთვის და შესაბამისად წონის კლებისა და სმი-ის დაქვეითების შედეგად. მეორე კვლევის თანახმადაც, სხეულის 10%-ით დაქვეითებამ - ლეპტინის დონის თითქმის 50%-ით შემცირება გამოიწვია. მსგავსი სახის კვლევები მრავალია და შედეგებიც მსგავსია.

ლეპტინის შემცირება ხდება როგორც ცხიმების ისე ნახშირწყლების შეზღუდვის ხარჯზე. თუნდაც ნორმალური წონის მქონე პაციენტებში, ლეპტინის დონე იზრდება ცხიმიანი საკვების დიდი რაოდენობით მიღების ფონზე, ხოლო შეზღუდვის შემთხვევაში კი - ქვეითდება [225].

თავი 2: გამოკვლევის მასალები და მეთოდები

2.1. გამოკვლევის მასალის ზოგადი დახასიათება

კვლევა მიმდინარეობდა შ.პ.ს. "ჯანმრთელი ცხოვრება"-ს (ამჟამად შ.პ.ს. "ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი" –ს სახელით ცნობილი) ბაზაზე 2009 წლის ივნისიდან 2010 წლის დეკემბრის ჩათვლით.

ჩართვის კრიტერიუმი იყო: მდედრობითი სქესი, ასაკი ≥ 20 წელზე, კვლევაში მონაწილეობაზე თანხმობა, დადასტურებული ხელმოწერით. გამორიცხვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: ასაკი < 20 წელზე, ანამნეზში ისეთი ქრონიკული დაავადების არსებობა, რომელიც იმოქმედებდა მათ მეტაბოლურ ფუნქციებზე, მაგ: ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის დარღვევა, ქრონიკული ჰეპატიტი, ციროზი, ჰიპოთალამუსის დაავადებები, შაქრიანი დიაბეტის დადასტურებული დიაგნოზი; კვლევაში არ ერთვებოდნენ პაციენტები, ვინც კვლევის დაწყებამდე 6 თვის ადრე იმყოფებოდა დაბალკალორიულ დიეტაზე (<1800 კკალ) ან მკურნალობდა სიმსუქნის საწინააღმდეგო ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით, ან იტარებდა მეტაბოლიზმზე მმოქმედ სხვა მკურნალობას, ან ჩატარებული ჰქონდა ბარიატრიული ქირურგიული ჩარევა.ასევე კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ორსულობა და ლაქტაცია. თითოეული პაციენტი, ვინც აკმაყოფილებდა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს და არ აღენიშნებოდა კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმი ავსებდა სპეციალიზირებულ კითხვარს; პაციენტი იყო უზმოდ გამოკვლევების დაწყებამდე მინიმუმ 10 საათის მანძილზე; მათ უტარდებოდა ფიზიკური გამოკვლევა და ვენური სისხლის ნიმუშის აღება შემდეგ მაჩვენებლებზე: შრატის ლეპტინი, ბაზალური და პოსტპრანდიალური ინსულინი, გლუკოზისადმი ტოლერანტობის განსაზღვრის ტესტი, ლიპიდური სპექტრი (საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები). ვენური სისხლის აღების მაქსიმალური დრო იყო 11:00. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრიით სხეულის აგებულების განსაზღვრა.

კვლევის პირობები დააკმაყოფილა 149 პაციენტმა, რომელთაასაკობრივი ზღვარი 20-70 წლამდე მერყეობდა.

2.2. კვლევის კითხვარი:

პაციენტების გამოკითხვა ხდებოდა სპეციალური კითხვარის საშუალებით. კითხვარი იყო მარტივი, ისე რომ პაციენტს თავად შეეძლო მისი შევსება. კითხარი შედგებოდა 1 გვერდის და 10 კითხვისგან. კითხვარის მიზანი იყოშემდეგი სახის ინფორმაცის მიღება: დემოგრაფიული (მაგ: ასაკი, სქესი და ა.შ.), ცხოვრების სტილი (მაგ: თამბაქო, ალკოჰოლი, სხვა მავნე ჩვევები და ა.შ.), დაავადების

ანამნეზი და მედიკამენტები, ფიზიოლოგიური სტატუსი (ორსულობა, ლაქტაცია, უზმოდ ყოფნის პერიოდი და ა.შ.).

2.3. ფიზიკალური გამოკვლევა:

2.3.1. სასიცოცხლო მაჩვენებლების (არტერიული წნევა, პულსი)განსაზღვრა:

არტერიული წნევის განსაზღვრამდე პაციენტიმინიმუმ 5 წუთი იმყოფებოდა მჯდომარე, მოსვენებულ მდგომარეობაში. პაციენტს ესაზღვრებოდა წნევა ორივე ხელზე, დაახლოებით 2 წუთის ინტერვალით. კვლევისთვის ირჩეოდა დომინანტური ხელი. დომინანტურ ხელზე პაციენტს დამატებით ესაზღვრებოდა წნევა 2-ჯერ, 2 წუთიანი ინტერვალის დაცვით. კვლევისთვის ვიყენებდით სამი გაზომვით მიღებულ საშუალო არითმეტიკულ ციფრს. არტერიული წნევის გასაზომად ვიყენებდით ავტომატურ სპიგმომანომეტრს – Microlife BPA80. პაციენტს პულსი ესაზღვრებოდა 1 წუთის მანძილზე.

2.3.2. წონა, სიმაღლე, სხეულის მასის ინდექსი, წელის გარშემოწერილობა:

პაციენტების აწონვა და სიმაღლის განსაზღვრა ხდებოდა ფეხსაცმელების, ქურთუკისა და მძიმე ტანისამოსის გარეშე. პაციენტების ასაწონად ვიყენებდით სასწორს – TBEC; წონის საზომ ერთეულად ვიყენებდითკილოგრამებს (კგ). სასწორის აწონვის მაქსიმალური ზღვარი ა 200 კგ-ს შეადგენდ. სიმაღლის განსაზღვრისთვის ვიყენებდით სიმაღლის მექანიკურ საზომს – Seca 240; სიმაღლის საზომ ერთეულად ვიყენებდით მეტრს (მ). სხეულის მასის ინდექსის (სმი) (Quetelet ინდექსს) გამოსათვლელად ვიყენებდით ფორმულას (226): წონა (კგ)/სიმაღლის² (მ²). სმი-ის მიხედვით გამოვყავით სამი ჯგუფი. ჯგუფები იხილეთ ცხრილში №1.

ცხრილი №1

ჯგუფი	ს.მ.ი.-ის მაჩვენებელი	მახასიათებელი
I	18.5 – 24.9	ნორმალური წონა
II	25 – 29.9	ჭარბი წონა
III	> 30	სიმსუქნე

წელის გარშემოწერილობას ვსაზღვრავდით თეძოს ძვლის წვეტებსა და მე-12 ნეკნის ქვემო საზღვარს შორის შუა წერტილში. წელის გარშემოწერილობის საზომ ერთეულად ვიყენებდით სმ-ს. ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მონაცემების თანახმად მაღალი წელის გარშემოწერილობა ასოცირდება კარდიომეტაბოლური დაავადების გზრდილ რიკთან [212].

2.3.3. სხეულისკომპოზიციის განსაზღვრა:

სხეულისკომპოზიციის შესწავლა და ქსოვილოვანი გადანაწილება განისაზღვრა ორმაგენერგეტიკული რენტგენული აბსორბციომეტრიით (DXA). DXA-სმეშვეობით ისაზღვრება სხეულის ცხიმოვანი, კუნთოვანი და ძვლოვანი მასა.DXA დაფუძნებულია რენტგენის ორფოტონიანი სხივის აბსორბციომეტრიის პრინციპზე.ძვლის მინერალური სიმკვრივის შეფასება წარმოებს წელის მალებში, პროქსიმალურ ბარძაყში, წინამხარში.გამოკვლევის ჩასატარებლად ვიყენებდით Lunar Prodigy Primo, General Electric, 2008.

2.4. ვენური სისხლის ნიმუში:

ვენური სისხლის ნიმუშის აღება ხდებოდა 10-12 საათის შიმშილის შემდეგ დილის 9:00-11:00 საათის შუალედში; აღებული ნიმუშის ნაწილი ინახებოდა 4°C-ზე. თითოეული პაციენტისთვის ვსაზღვრავდით საერთო ქოლესტერინის (ქოლ.), ტრიგლიცერიდების (ტგ), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინის (მსლ), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინის (დსლ), უზმოდ გლუკოზის, შრატის ლეპტინის, ბაზალური ინსულინისდონეს.ხდებოდა ინსულინრეზისტენტობის ინდექსის (HOMA-IR) გამოთვლა შემდეგი ფორმულით: უზმოდ ბაზალური ინსულინის დონე (mU/mL) + უზმოდ პლაზმის გლუკოზა (mmol/L) გაყოფილი 22,5 [227].
ვენური სისხლის ნიმუშის აღების შემდეგ, პაციენტებს უტარდებოდა გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის განსაზღვრის ტესტი (გტტ). ტესტის დაწყებიდან 2 საათში

კიდევ ერთხელ ვიღებდით ვენური სისხლის ნიმუშს პოსტპრანდიალური ინსულინის განსაზღვრისთვის, რომელსაც ვინახავდით 4°C-ზე.

გლუკოზის განსაზღვრისთვის ვიყენებდითგლუკოზოოქსიდაზურ მეთოდს. გლუკოზის საზომ ერთეულად ვიყენებდით მგ/დლ-ს.

გლუკოზისადმი ტოლერანტობის განსაზღვრის ტესტის ჩასატარებლად 75 გრ. გლუკოზა იხსნებოდა 200 მლოთახის ტემპერატურის წყალში და პაციენტს ის 5 წუთის მანძილზეუნდა მიეღო. დალევიდან 2 საათში კვლავ ვსაზღვრავდით გლუკოზის დონეს.შედეგების ინტერპრეტაციისთვის, ვიყენებდით ჯანმოს რეკომენდაციებს (ცხრილი №2) [228].

ცხრილი №2 გტოტინტერპრეტაციის ჯანმოს რეკომენდაციები

	მაჩვენებელი ნორმა (მგ/დლ)	**ნორმიდან გადახრა (მგ/დლ)**
უზმოდ გლუკოზა	< 110	> 110
დატვირთვიდან 2 საათში	< 140	> 140

ლიპიდური პროფილი მოიცავდა საერთო ქოლესტერინის, ტრიგლიცერიდების, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისა და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისგანსაზღვრას. ნორმისა და ნორმიდან გადახრის მაჩვენებელი მოტანილია ცხრილში №3.

საერთო ქოლესტერინის განსაზღვრისათვის ვიყენებდით “CHOD-PAP” მეთოდს (ქოლესტერინის ფერმენტული კალორიმეტრიული ტესტი ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით [LCF]). ამ მეთოდის მეშვეობით ქოლესტერინის განსაზღვრა ხდებოდა ფერმენტული ჰიდროლიზის და ოქსიდაციის შედეგად. ინდიკატორი ყალიბდებოდა წყალბადის პეროქსიდის და 4-ამინოფენაზონისგან, ფენოლისა და პეროქსიდაზის თანაარსებობისას. საერთო ქოლესტერინის საზომ ერთეულად ვიყენებდით მგ/დლ. ევროპის ათეროსკლეროზის ასოციაციის რეკომენდაციით ქოლესტერინის დონე

უნდა იყოს < 200 მგ/დლ-ზე. საერთო ქოლესტერინს ვსაზღვრავდით “ჰუმან”-ის ფირმის “Cholesterol liquicolor”ტესტ ნაკრებით.

ტრიგლიცერიდებს ვსაზღვრავდით “GPO-PAP” მეთოდით (ტრიგლიცერიდების ფერმენტული კალორიმეტრიული ტესტი ლიპიდების გამწმენდი ფაქტორით [LCF]). ამ მეთოდის მეშვეობით ტრიგლიცერიდების განსაზღვრა ხდებოდა ლიპაზით ფერმენტული ჰიდროლიზის საშუალებით. ინდიკატორი ყალიბდებოდა წყალბადის პეროქსიდის, 4-ამინოანტიპირინის და 4-ქლოროფენოლიდან პეროქსიდაზის კატალიზური ზემოქმედების შედეგად. ტრიგლიცერიდების საზომ ერთეულად ვიყენებდით მგ/დლ-ს. (229). ტრიგლიცერიდების დონეს ვსაზღვრავდით “ჰუმან”-ის ფირმის “Triglycerides liquicolor –mono”ტესტ ნაკრებით.

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების განსაზღვრისთვის ვიყენებდით “CHOLESTEROL liquicolor”ტესტ ნაკრებს. ქილომიკრონების, ძალიან დაბალი სიკვრივის ლიპოპროტეინების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებისდალექვა ხდებოდა ფოსფორისმჟავის და მაგნიუმის ქლორიდის დამატებით. ცენტრიფუგირების შემდეგ, სითხე შეიცავდა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ფრაქციებს. მსლ-ის საზომ ერთეულად ვიყენებდით მგ/დლ-ს.

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გამოსათვლელად ვიყენებდით საერთო ქოლსტერინის, მსლ-ის კონცენტრაციისა და ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციას. დსლ-ის განსაზღვრისთვის ვიყენებდით Friedewald et al. მიერ მოწოდებულ ფორმულას [229]: ქოლესტერინი (მგ/დლ) – ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ)/5 - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები (მგ/დლ). მის საზომ ერთეულად ასევე ვიყენებდით მგ/დლ-ს.

ცხრილი № 3: ლიპიდური პროფილის ნორმა და დარღვევა

	ნორმა (მგ/დლ)	**ნორმიდან გადახრა (მგ/დლ)**
საერთო ქოლესტერინი	**< 200**	**> 200**
ტრიგლიცერიდები	**< 150**	**> 150**

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები	**> 40 მამაკაცებისთვის** **> 50 ქალებისთვის**	**< 40 მამაკაცებისთვის** **< 50 ქალებისთვის**
დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები	**< 100**	**> 100**

ბიოქიმიური ანალიზები შესრულდა გერმანული წარმოების "ჰუმანი"ს ფოტომეტრზე Humalizer 2000.

შრატის ლეპტინის დონეს ვსაზღვრავდით DRG ფირმის ELISA ნაკრებით, რაც არის ფერმენტით მონიშნული იმუნოსორბენტული კვლევა დაფუძნებული სენდვიჩის პრინციპზე.კვლევის არსი შემდეგშიმდგომარეობს: მიკროსინჯარა იფარება მონოკლონური ანტისხეულით, რომელიც მიმართულია ლეპტინის მოლეკულის ანტიგენური უბნისკენ. შემდეგ ისხმევა პაციენტის სისხლის ნიმუში, რომელსაც ემატება ის კონიუგატის ხსნარი, რომელიც შეიცავს ფერმენტით მონიშნულ ანტისხეულს. შედეგად წარმოიქმნება სენდვიჩ-კომპლექსი.მიკროსინჯარის გამორეცხვის შემდეგ რჩება მხოლოდ შეკავშირებული ლეპტინი. სუბსტრატის დასხმის შემდეგ მიღებული შეფერილობის ინტენსივობა პირდაპირპროპორციულია პაციენტის სისხლის შრატში ლეპტინის კონცენტრაციისა. ლეპტინის საზომ ერთეულად ვიყენებდით ნგ/მლ-ს.

შრატის ინსულინის დონეს ვსაზღვრავდით DRG ფირმის ELISA ნაკრებით, რაც არის ფერმენტით მონიშნული იმუნოსორბენტული კვლევა დაფუძნებული სენდვიჩის პრინციპზე.კვლევის არსი შემდეგშმდგომარეობს: მიკროსინჯარა იფარება მონოკლონური ანტისხეულით, რომელიც მიმართულია ინსულინის მოლეკულის ანტიგენური უბნისკენ. შემდეგ ისხმევა პაციენტის სისხლის ნიმუში, რომელსაც ემატება ის კონიუგატის ხსნარი, რომელიც შეიცავს ფერმენტით მონიშნულ ანტისხეულს, რომელიც არის ანტი-ინსულინური ანტისხეული, კონიუგირებული ბიოტინთან. შედეგად წარმოიქმნება სენდვიჩ-კომპლექსი.მიკროსინჯარის გამორეცხვის შემდეგ რჩება მხოლოდ შეკავშირებული კონიუგატი. მეორე ინკუბაციური საფეხურის დროს, სტრეპტავიდინ პეროქსიდაზის ფერმენტული კომპლექსი უკავშირდება ბიოტინ-ანტი-ინსულინურ ანტისხეულებს. შეკავშირებული

კომპლექსის რაოდენობა პროპორციულია ნიმუშში ინსულინის კონცენტრაციისა.სუბსტრატის დასხმის შემდეგ მიღებული შეფერილობის ინტენსივობა პირდაპირპროპორციულია პაციენტის სისხლის შრატში ინსულინის კონცენტრაციისა.ინსულინის საზომ ერთეულად ვიყენებდით mU/L-ს (მერთ/ლ).

ცხრილი №4

	ნორმა (μlU/ml)	**ჰიპერინსულინემია**(mU/L)
ბაზალური ინსულინი	< 12,5	> 12,5
პოსტპრანდიალურიინსულინ	< 25	> 25

ყველა ჰორმონული კვლევა ჩატარებულია ჰუმანის წარმოების აპარატზე – ELISYS UNO.

2.5. პაციენტების განაწილება ჯგუფებად

პაცინტების ჯგუფებად განაწილება მოხდა ორი პარამეტრის მიხედვით:

1. სხეულის მასის ინდექსი; და
2. ასაკი.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, სმი-ის მიხედვით პაციენტების დაყოფა მოხდა სამ ჯგუფად:

I ჯგუფი – პაციენტები ნორმალური წონით (სმი 18.5 – 24.9 კგ/მ^2);

II ჯგუფი – პაციენტები ჭარბი წონით (სმი 25 – 29.9 კგ/მ^2);

III ჯგუფი – პაციენტები სიმსუქნით (სმი> 30 კგ/მ^2).

ასაკის მიხედვით პაციენტების განაწილება მოხდა ორ ჯგუფად:

I ჯგუფი – პაციენტები 20-39 წლის ასაკით;

II ჯგუფი – პაციენტები 40-70 წლის ასაკით.

ყველა პაციენტს განესაზღვრა ზემოხსენებული მაჩვენებლები, რომელიც შემდეგ დამუშავდა ჯგუფების მიხედვით.

2.6. **დიეტოთერაპიის ზეგავლენა ლეპტინის დონეზე**

არსებობსმონაცემები, რომ ტრიგლიცერიდების მაღალი დონე იწვევს ლეპტინის გადაადგილების დაბრკოლებას ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლით. საინტერესო იქნებოდა იმის გამოკვლევა, თუ რა შედეგი ექნებოდა ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებას. თეორიულად აღარუნდა დაბრკოლებულიყო ლეპტინის ტრანსპორტი ჰიპოთალამუსამდე, შესაბამისად მოხდებოდა წონის დარეგულირება მადის დათრგუნვის და ენერგიის დანახარჯის გაზრდის შედეგად.აღნიშნულიდან გამომდინარე გადავწყვიტეთ გაგვესაზღვრა ნახშირწყლების და ცხიმების შეზღუდვის გავლენა ტრიგლიცერიდების დონეზე და შესაბამისად ლეპტინის კონცენტრაციაზე, სიმსუქნის მქონე პაციენტებში.

სუბ-კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა პაციენტის თანხმობა, ბოლომდე მიეღო მონაწილეობა კვლევაში, მდედრობითი სქესი, სიმსუქნე, ტრიგლიცერიდების დონე >151 მგ/დლ და <500 მგ/დლ და უზმოდ გლიკემია <110 მგ/დლ. გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა წინა 6 თვის მანძილზე დაბალკალორიული დიეტით მკურნალობა, შაქრის დამწევი, ლიპიდების დამაქვეითებელი ან/და სხვა მეტაბოლიზმზე მოქმედი პრეპარატების მოხამრება, ანამნეზში კვლევის დაწყებამდე 6 თვის მანძილზე.

44 პაციენტი რანდომულად განაწილდა ორ ჯგუფში. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 23-დან 48 წლამდე. პირველი ჯგუფი იღებდა ნახშირწყლებით ღარიბ დიეტას, ხოლო მეორე ჯგუფი – ცხიმებით ღარიბ დიეტას. კვლევის ხანგრძლივობამ 12 კვირა შეადგინა. თითოეულ ჯგუფს, როგორც კვლევის დაწყების, ისე 12 კვირის თავზეგანესაზღვრა შემდეგი პარამეტრები: წონა, სმი, ტრიგლიცერიდების დონე, შრატის ლეპტინის კონცენტრაცია.

თითოეული პაციენტისათვის შემუშავდაინდივიდუალური დიეტა იმ ჯგუფისთვის დამახასიათებელი თავისებურებების გათვალისწინებით, რომელშიც ისინი

რანდომულად იყვნენგანაწილებულები.კალორაჟის მხრივ შეზღუდვა არ დაწესებულა.

პირველი ჯგუფი იღებდა ენერგიის 60%-ს ცხიმების, 30%-ს ცილების და 10%-ს ნახშირწყლების გზით.

მეორე ჯგუფში ენერგიის 20% მიღება ხდებოდა ცილებით, 25% ცხიმით, ხოლო 55% ნახშირწყლებით. ასევე მკაცრად იყო განსაზღვრული, რომ აღნიშნულ ჯგუფში ნაჯერი ცხიმები ყოფილიყო <10%-ზე და მიღებული ქოლესტერინის რაოდენობა < 300 მგ-ზე.

2.7. მასალის სტატისტიკური ანალიზი:

მონაცემების მოწოდება მოხდა საშუალო±სტანდარტული გადახრით (სდ) მუდმივი ვარიაბელისათვის და n (%)ვარიაბელისათვის. კლინიკური მახასიათებლების შედარება ხდებოდა ერთგზის ANOVA-თი მუდმივი ვარიაბელისათვის და Chi-sqaure ანFisher-ის ზუსტი ტესტი ვარიაბელისათვის. Spearman-ის კორელაციით განვსაზღვრეთკავშირი ლეპტინის დონესა და კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებს შორის.ვარიაბელობის ანალიზის (ANOVA) გამოყენებით მოხდა კვების სხვადასხვა სტილის (ნახშირწყლების და ცხიმების შეზღუდვა) გავლენის შესწავლა წონის კლებაზე, ტრიგლიცერიდებისა და ლეპტინის დონეზე, კვლევის დაწყებისა და 12 კვირის თავზე.სტატისტიკური ანალიზისთვის გამოვიყენეთ SPSS 20.0 ვერსია (SPSS, Inc., Chicago, IL). P-value < 0.05 იქნა გამოყენებული, როგორც სტატისტიკურად სარწმუნო.

თავი 3: გამოკვლევის შედეგები

კვლევაში ჩაერთო 149მდედრობითი სქესის პაციენტი.

კვლევაში ჩართული პირების საერთო მახასიათებლებიდა სტანდარტული გადახრა მოცემულია ცხრილში №: 5.

ცხრილი №:5 საერთო პოპულაციის დახასიათება

საკვლევი კომპონენტები	საერთო პოპულაცია n = 149
ასაკი (წელი)	31.58 ± 10.37

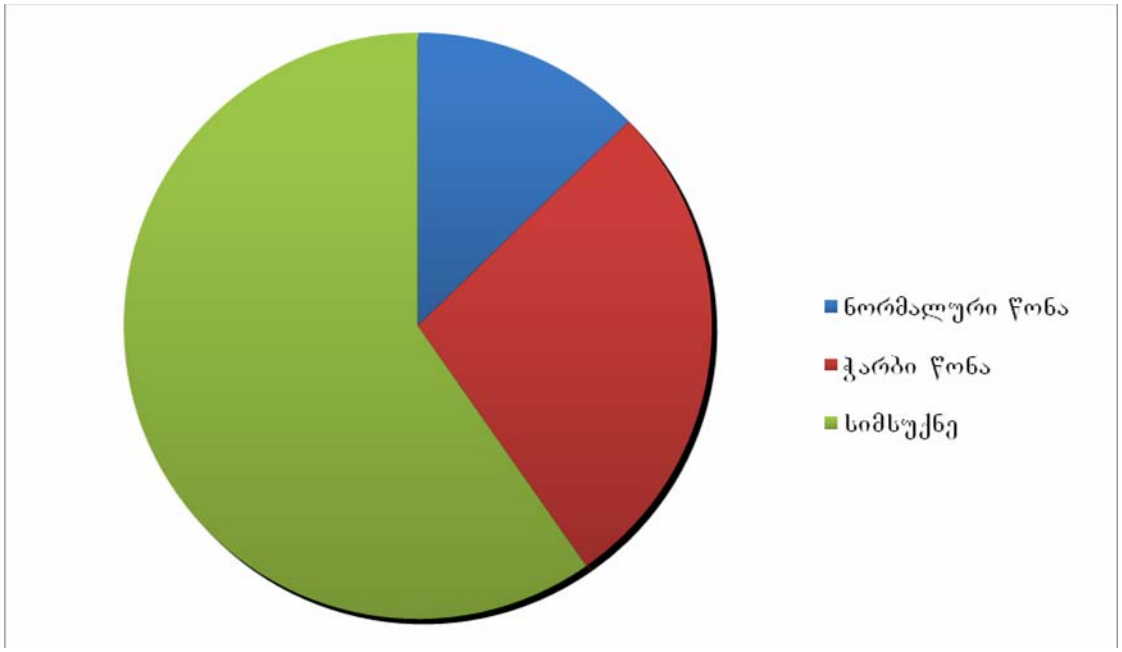
წონა (კგ)	87.78 ± 17.2
სიმაღლე (სმ)	165.9 ± 5.7
სმი (კგ/მ2)	31.86 ± 6.39
წელის გარშ. (სმ)	102.52 ± 18.31
სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	124.39 ± 12.67
დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	81.48 ± 10.78
ლეპტინი (ნგ/მლ)	67.76 ± 31.71
ინსულინ(მერთ/ლ)	13.87 ± 7.83
გლუკოზა (მგ/დლ)	93.47 ± 10.10
HOMA-IR	3.27 ± 2.2
საერთო ქოლესტ.(მგ/დლ)	206.14 ± 20.6
ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ)	195.42 ± 22.75
HDL-C (მგ/დლ)	69.89 ± 4.59
LDL-C (მგ/დლ)	105.17 ± 10.64
ცხიმი%	47.34 ± 6.62
ცხიმი (კგ)	39.97 ± 11.93
არა-ცხიმოვ. ქს. (კგ)	42.97 ± 6.35
ძვლოვანი მასა (კგ)	2.91 ± 0.41
ზედა კიდურები (კგ)	43.85 ± 7.38

ქვედა კიდურები (კგ)	50.12 ± 7.41
ტორსი (კგ)	48.24 ± 6.88
ანდროიდული (კგ)	52.21 ± 7.62
გინოიდური (კგ)	53.11 ± 5.86

სმი-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში პაციენტები განაწილდა შემდეგნაირად:

I ჯგუფი (ნორმალური წონის მქონე პაციენტები – სმი 18.5 – 24.9 კგ/მ^2) – N - 19 (12.7%); II ჯგუფი (ჭარბი წონის მქონე პაციენტები - სმი 25 – 29.9 კგ/მ^2) – N - 41 (27.52%); III ჯგუფი (სიმსუქნის მქონე პაციენტები - სმი> 30 კგ/მ^2) – N - 89 (59.7%) (იხ. გრაფიკი №1).

გრაფიკი №1: პაციენტების განაწილება ჯგუფებად სმი-ის მიხედვით.



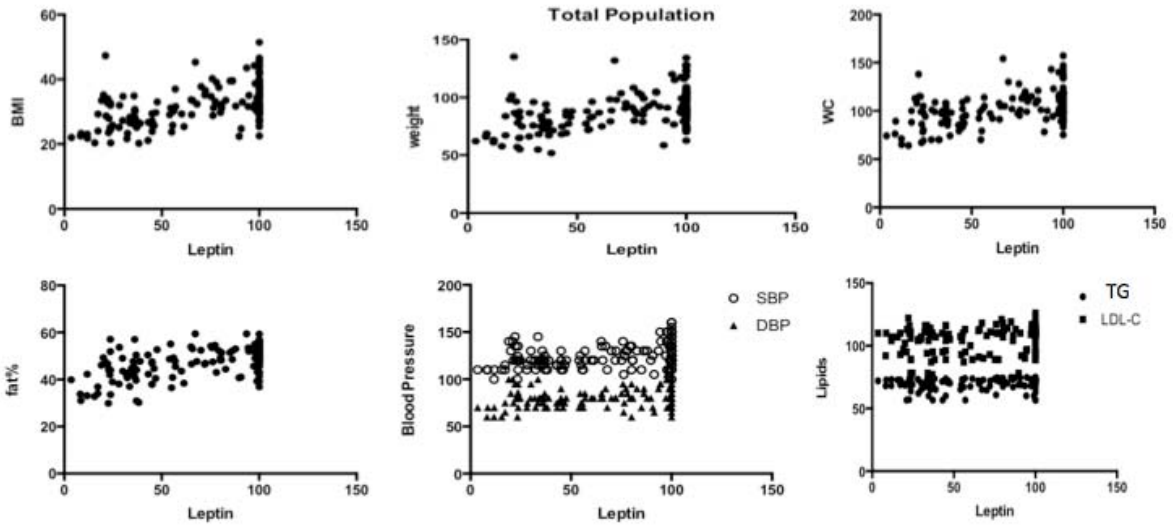
განისაზღვრა ლეპტინის კორელაცია ყველა საკვლევ მახასიათებელთან, როგორც საკვლევ პოპულაციაში, ისე დაყოფილ ჯგუფებში. საშუალო მაჩვენებლები და სტანდარტული გადახრა მოცემულია ცხრილში №6.

ცხრილი №6: საშუალო და სტანდარტული გადახრა სმი-ის მიხედვით შექმნილ ჯგუფებში:

საკვლევი კომპონენტები	Iჯგუფი (ნორმალური წონა) n = 19	IIჯგუფი (ჭარბი წონა) n = 41	IIIჯგუფი (სიმსუქნე) n = 89
ასაკი (წელი)	25.32 ± 5.49	29 ± 7.48	34.11 ± 11.45
წონა (კგ)	63.51 ± 6.84	77.62 ± 6.15	97.65 ± 14.04
სიმაღლე (სმ)	166.21 ± 5.93	167.68 ± 5.18	165.01 ± 5.74
სმი (კგ/მ2)	22.57 ± 1.39	27.5 ± 1.52	35.86 ± 4.86
წელის გარშ. (სმ)	75.74 ± 8.25	92.78 ± 8.65	112.72 ± 14.54
სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	113.68 ± 5.74	117.93 ± 8.73	129.65 ± 12.5
დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	71.84 ± 6.5	76.32 ± 8.28	85.91 ± 10.16
ლეპტინი(ნგ/მლ)	67.74 ± 29.35	54.38 ± 27.89	80.84 ± 26.05
ინსულინი(მერთ/ლ)	9.51 ± 4.54	12.48 ± 4.67	15.09 ± 8.91
გლუკოზა(მგ/დლ)	89 ± 7.22	93.80 ± 8.82	94.27 ± 10.97
HOMA-IR	2.07 ± 0.99	2.9 ± 1.13	3.6 ± 2.56
საერთო ქოლესტ.(მგ/დლ)	199.57 ± 15.29	200.88 ± 14.98	209.97 ± 22.95

ტრიგლიცერიდები(მგ/დლ)	168.13 ± 18.68	190.47 ± 25.31	213.25 ± 21.68
HDL-C (მგ/დლ)	70.52 ± 4.49	69.49 ± 4.55	69.93 ± 4.66
LDL-C (მგ/დლ)	101.74 ± 10.76	102.67 ± 11.92	107.08 ± 9.64
ცხიმი%	37.95 ± 5.86	43.57 ± 4.58	51.12 ± 4.12
ცხიმი (კგ)	22.90 ± 4.8	32.01 ± 5.09	47.37 ± 8.66
არა-ცხიმოვ. ქს. (კგ)	37.15 ± 4.47	41.18 ± 3.43	45.06 ± 6.73
ძვლოვანი მასა (კგ)	2.76 ± 0.44	2.38 ± 0.34	2.02 ± 0.37
ზედა კიდურები (კგ)	34.51 ± 6.97	39.9 ± 5.27	47.71 ± 5.27
ქვედა კიდურები (კგ)	41.52 ± 7.55	46.15 ± 5.41	53.83 ± 5.48
ტორსი (კგ)	38.29 ± 5.88	44.74 ± 5.33	52.01 ± 4.25
ანდროიდული (კგ)	41.43 ± 7.35	48.33 ± 6.11	56.35 ± 4.48
გინოიდური (კგ)	46.63 ± 5.46	50.14 ± 4.37	55.90 ± 4.69

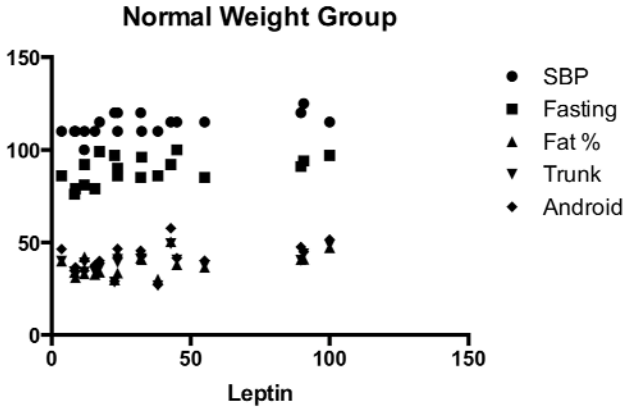
სრულსაკვლევ პოპულაციაში ლეპტინის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია აღინიშნა წონასთან, სმი-თან, წელის გარშემოწერილობასთან, სისტოლურ და დიასტოლურ წნევასთან, ტრიგლიცერიდების და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინის დონესთან,ცხიმოვანი მასის პროცენტთან, ცხიმის რაოდენობასთან ზედა და ქვედა კიდურებსა და ტორსში, (გრაფიკი №2).



გრაფიკი №2: სრულ საკვლევ პოპულაციაშილეპტინის დადებითი კორელაცია - სმი (r=0.53, p<0.001), წონა (r=0.49, p<0.001), წელის გარშემოწერილობა (r=0.47, p<0.001), საერთო ცხიმის პროცენტი (r=0.55, p<0.001), სისტოლური და დიასტოლური წნევა (r=0.36, p<0.001 და r=0.3, p<0.001), ტრიგლიცერიდებიდა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლსეტერინი (r=0.09, p<0.05 და r=0.23, p<0.01).

კორელაციური კავშირი შეიცვალა ჯგუფების მიხედვით.

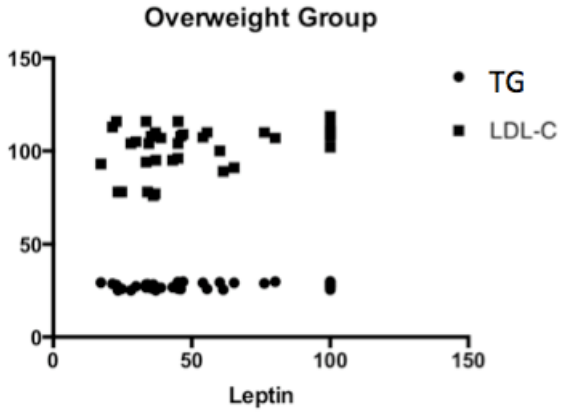
I ჯგუფში ლეპტინის დადებითი კორელაცია დარჩა სისტოლურ არტერიულ წნევასთან, უზმოდ გლიკემიასა და ცხიმოვანი მასის პროცენტულ მაჩვენებელთან.



გრაფიკი 3: ლეპტინის დადებითი კორელაცია ნორმალური წონის მქონე პაციენტების ჯგუფში. პაციენტების ჯგუფში, ნორმალური წონით, ლეპტინის დადებითი კორელაცია აღინიშნებოდა სისტოლურ წნევასთან (r=0.58, p<0.001), ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან (r=0.14, p=0.05) საერთო ცხიმის პროცენტთან

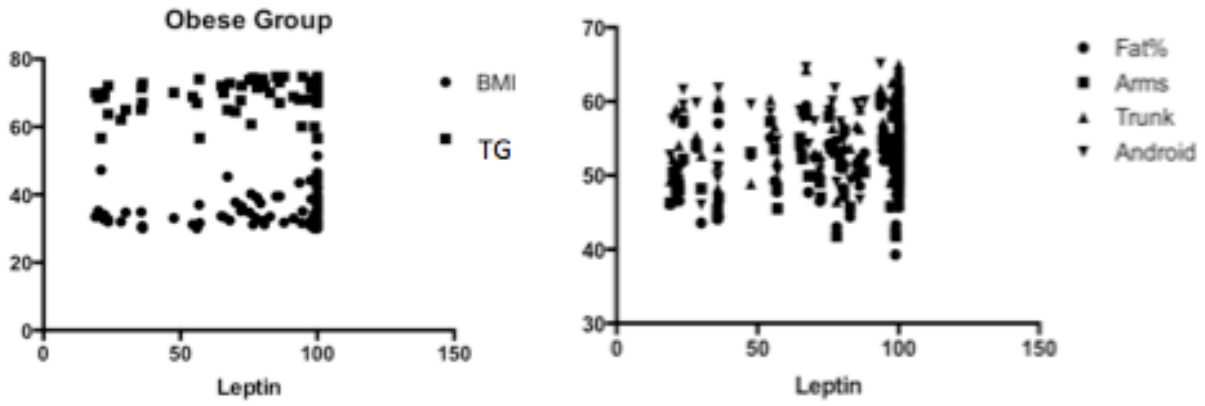
(r=0.07, p=0.004), ტორსის (r=0.03, p=0.02) და ანდროიდულ არეში ჩალაგებულ ცხიმოვან მასასთან (r=0.15, p=0.05).

II ჯგუფში ლეპტინმა დადებითი კორელაცია აჩვენა მხოლოდ სმი-თან, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ – ქოლესტერინთან, ტრიგლიცერიდებთან, ხოლო უარყოფითი კორელაცია კი - ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან.ასევე დადებითი იყო ლეპტინის კორელაცია ცხიმის საერთო პროცენტულ შემცველობასთან (r=0.2, p=0.001), ცხიმოვანი ქსოვილის მასასთან (r=0.11, p=0.05), ტორსისა (r=0.19, p=0.05) და ანდროიდულ არეში ჩალაგებულ ცხიმოვან ქსოვილთან (r=0.18, p=0.05).



გრაფიკი 4: ლეპტინის კორელაცია ჭარბი წონის მქონე პაციენტების ჯგუფში. ჭარბი წონის შემთხვევაში, ლეპტინის დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა ტრიგლიცერიდებთან(r=0.17, p=0.05) და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ-ქოლესტერინთან(r=0.37, p=0.02).

III ჯგუფში ლეპტინის კორელაცია დადებითი იყო წონასთან, სმი-თან, ტრიგლიცერიდებთან, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ - ქოლესტერინთან, ცხიმოვანი მასის პროცენტთან, ცხიმოვანი ქსოვილის საერთო მასასთან, ცხიმოვან ქსოვილთან ზედა კიდურებში და ტორსის ზონაში და ანდროიდულ ზონაში ჩალაგებულ ცხიმთან; გამოვლინდა ლეპტინის უარყოფითი კორელაცია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან, რაცმეორე ჯგუფთან შედარებით უფრო მეტად იყო გამოხატული.



გრაფიკი 5: ლეპტინის კორელაცია სიმსუქნის მქონე პაციენტების ჯგუფში. სიმსუქნის შემთხვევაში, ლეპტინის დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა სმი-თან (r=0.22, p=0.04),ტრიგლიცერიდებთან(r=0.33, p=0.001), ცხიმოვანი ქსოვილის საერთო მასასთან (r=0.25, p=0.001), ცხიმოვან ქსოვილთან ზედა კიდურების (r=0.33, p<0.001), ტორსის (r=0.22, p=0.03) და ანდროიდულ ნაწილში (r=0.31, p=0.003).

ლეპტინის ყველაზე დაბალი კონცენტრაცია იყო I ჯგუფში, ხოლო ყველაზე მაღალი – III ჯგუფში.

ლეპტინის კორელაცია საკვლევ მახასიათებლებთან სმი-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში მოცემულია ცხრილში №7

ცხრილი №7: ლეპტინის კორელაცია საკვლევ მახასიათებლებთან სმი-ის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში (p < 0.05 **; p< 0.01****)

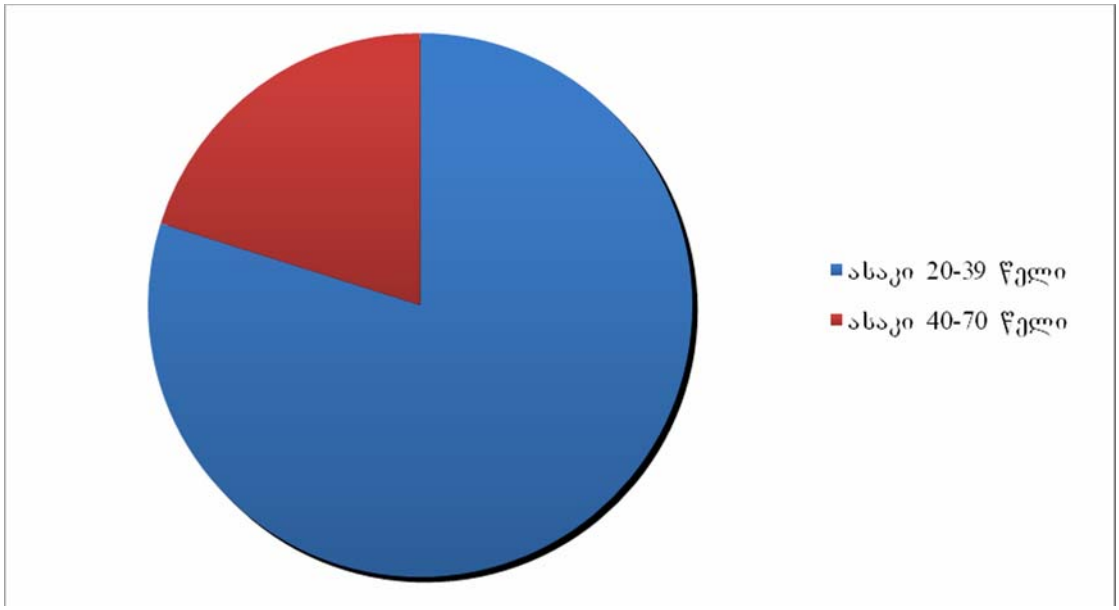
	r		
საკვლევი კომპონენტები	Iჯგუფი (ნორმალური წონა) n = 19	IIჯგუფი (ჭარბი წონა) n = 41	IIIჯგუფი (სიმსუქნე) n = 89
ასაკი (წელი)	-0.43	0.03	-0.05
წონა (კგ)	0.26	0.08	0.39**
სიმაღლე (სმ)	0.14	-0.13	-0.05

სმი (კგ/მ2)	0.19	0.28	0.22*
წელის გარშ. (სმ)	0.27	-0.02	0.17
სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	0.58**	-0.08	0.14
დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	0.4	-0.17	0.07
ინსულინი(მერთ/ლ)	0.13	-0.16	0.16
გლუკოზა (მგ/დლ)	0.2	0.17	0.11
HOMA-IR	0.05	-0.1	0.17
საერთო ქოლესტ.(მგ/დლ)	-0.32	-0.12	-0.16
ტრიგლიცერიდები(მგ/დლ)	0.31	0.17*	0.33**
HDL-C (მგ/დლ)	-0.13	0.27	0.27
LDL-C (მგ/დლ)	-0.29	0.37*	0.42**
ცხიმი%	0.07*	0.2**	0.25**
ცხიმი (კგ)	0.48	0.11*	0.26**
არა-ცხიმოვ. ქს. (კგ)	-0.15	-0.27	0.04
ძვლოვანი მასა (კგ)	0.14*	-0.07*	-0.29**
ზედა კიდურები (კგ)	0.43	0.14	0.33**
ქვედა კიდურები (კგ)	0.33	0.19	0.16
ტორსი (კგ)	0.03*	0.19*	0.22*
ანდროიდული (კგ)	0.15*	0.18*	0.31*

გინოიდური (კგ)	0.34	0.25	0.15

ასაკობრივი სხვაობის მიხედვით ჯგუფები შემდეგნაირად განაწილდა: 20-39 წლის ასაკი – N - 119 ქალი; 40-70 წლის ასაკი – N - 30 ქალი (გრაფიკი №6).

გრაფიკი №6: პაციენტების განაწილება ასაკის მიხედვით.



საშუალო მაჩვენებლები და სტანდარტული გადახრა ასაკის მიხედვით დაყოფილი ჯგუფებისთვის მოცემულია ცხრილში №3.

ცხრილი №8: საშუალო და სტანდარტული გადახრა ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში:

საკვლევი კომპონენტები	Iჯგუფი (ასაკი 20-39 წელი) n = 199	IIჯგუფი (ასაკი 40-70 წელი) n = 30
ასაკი (წელი)	27.34 ± 6	48.43 ± 5.86

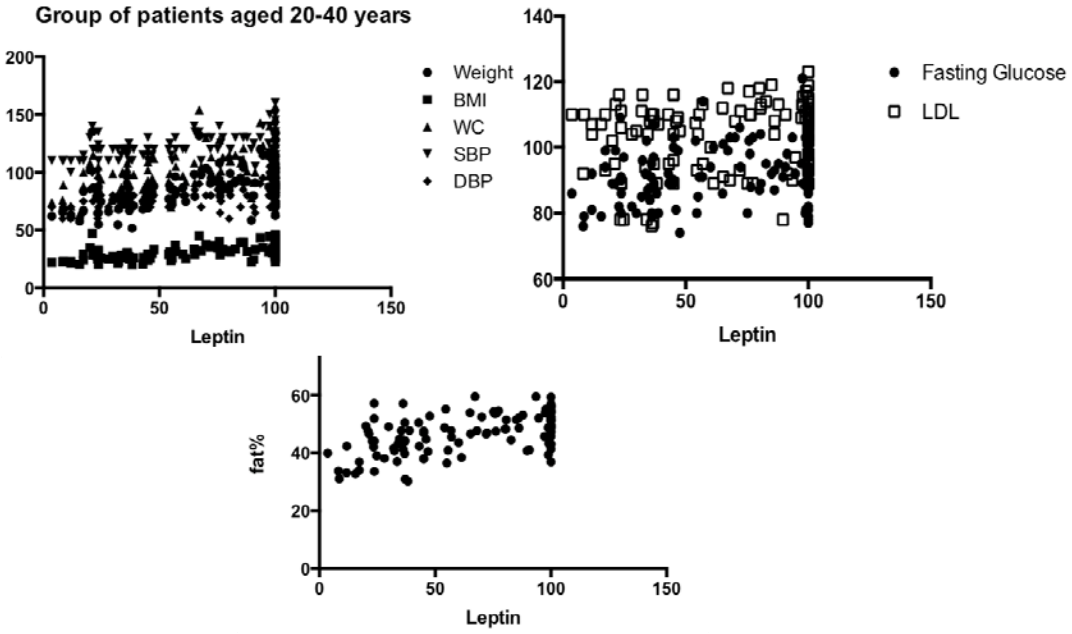
წონა (კგ)	85.59 ± 16.99	96.48 ± 15.44
სიმაღლე (სმ)	166.11 ± 5.58	165.07 ± 6.19
სმი (კგ/მ2)	30.98 ± 6.25	35.37 ± 5.80
წელის გარშ. (სმ)	100.13 ± 18.15	111.97 ± 15.97
სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	121.59 ± 10.61	135.5 ± 14.16
დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	79.33 ± 9.61	90 ± 11.06
ლეპტინი(ნგ/მლ)	65.83 ± 31.49	75.43 ± 31.95
ინსულინი(მერთ/ლ)	13.39 ± 7.45	15.72 ± 9.14
გლუკოზა(მგ/დლ)	92.34 ± 9.04	97.93 ± 12.73
HOMA-IR	3.05 ± 1.76	4.1 ± 3.34
საერთო ქოლესტ.(მგ/დლ)	203.04 ± 18.18	218.47 ± 24.98
ტრიგლიცერიდები(მგ/დლ)	192.73 ± 21.77	206.08 ± 23.80
HDL-C (მგ/დლ)	69.92 ± 4.69	69.75 ± 4.2
LDL-C (მგ/დლ)	103.66 ± 10.79	111.1 ± 7.66
ცხიმი%	47 ± 6.9	48.65 ± 5.3
ცხიმი (კგ)	38.78 ± 12.07	44.65 ± 10.25
არა-ცხიმოვ. ქს. (კგ)	42.16 ± 6.17	46.17 ± 6.13
ძვლოვანი მასა (კგ)	2.90 ± 0.42	2.35 ± 0.36
ზედა კიდურები (კგ)	43.17 ± 7.45	46.54 ± 6.57

ქვედა კიდურები (კგ)	50.02 ± 7.76	50.54 ± 5.94
ტორსი (კგ)	47.83 ± 7.08	49.85 ± 5.87
ანდროიდული (კგ)	51.61 ± 7.67	54.61 ± 7.06
გინოიდური (კგ)	53.21 ± 6.09	52.73 ± 4.97

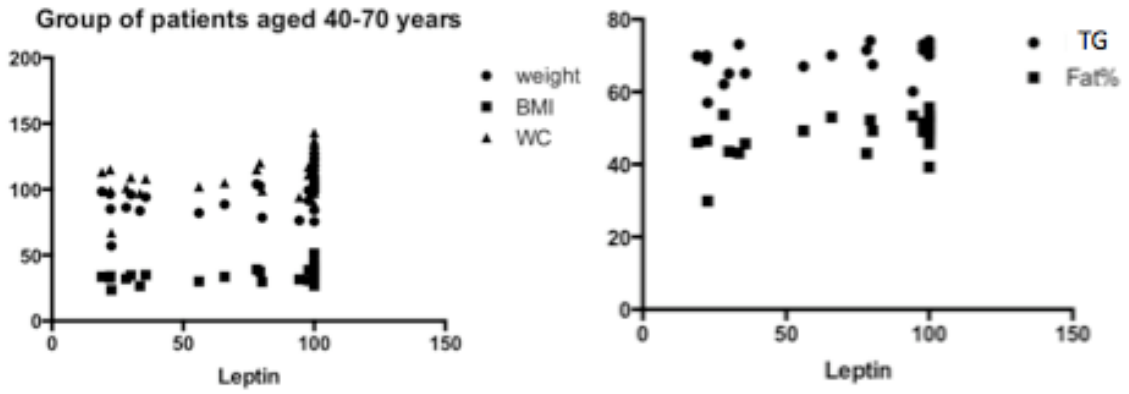
აღნიშნულ ორ ჯგუფს შორის ლეპტინის დონე უფრო მაღალი იყო II ჯგუფში. თუმცა, რეგრესიული ანალიზის მიხედვით ასაკი არ აღმოჩნდა ლეპტინის მნიშვნელოვანიგანმსაზღვრელი ფაქტორი.როდესაცმოხდა ლეპტინის შესწავლა წონასთან მიმართებაში, ანალიზის შედეგად ასაკი დადებით კორელაციაში აღმოჩნდა წონასთან.

ორივე ასაკობრივ ჯგუფში გამოვლინდა ლეპტინის დადებითი კორელაცია წონასთან, სმი-თან, წელის გარშემოწერილობასთან, საერთო ცხიმოვან მასასთან.

ამას გარდა, 20-39 წლის ჯგუფში ლეპტინის დადებითი კორელაცია დამატებით აღინიშნა სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევასთან, უზმოდ გლუკოზასთან, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ – ქოლესტერინთან, ძვლოვან მასასთან, ხოლო 40-70 წლის ჯგუფში – ტრიგლიცერიდებთან.



გრაფიკი 7: ლეპტინის კორელაცია 20-40 წლის ასაკისგან შედგენილ ჯგუფში. აღნიშნულ ჯგუფში ლეპტინის დადებითი კორელაცია აღინიშნა წონასთან (r=0.48, p<0.001), სმი-თან (r=0.53, p<0.001), წელის გარშემოწერილობასთან (r=0.45, p<0.001), სისტოლურ და დიასტოლურ წნევასთან pressure (r=0.37, p<0.001 და r=0.33, p<0.001, შესაბამისად), უზმოდ გლუკოზასთან(r=0.24, p=0.001), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინ - ქოლესტერინსა (r=0.21, p=0.02) და საერთო ცხიმოვანი მასის პროცენტთან(r=0.56, p<0.001).



გრაფიკი 8: ლეპტინის კორელაცია 40-70 წლის ასაკისგან შედგენილ ჯგუფში. აღნიშნულ ჯგუფში ლეპტინის დადებითი კორელაცია აღინიშნა წონასთან (r=0.47, p=0.001), სმი-თან (r=0.48, p=0.001), წელის გარშემოწერილობასთან (r=0.49, p=0.01), ტრიგლიცერიდებსა (r=0.24, p<0.001) და საერთო ცხიმოვანი მასის პროცენტთან (r=0.48, p=0.01).

ლეპტინის დეტალური კორელაცია ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში მოცემულია ცხრილში №9.

ცხრილი №9: ლეპტინის კორელაცია საკვლევ მახასიათებლებთან ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში (p < 0.05 **; p< 0.01****)

	r	
საკვლევი კომპონენტები	Iჯგუფი (ასაკი 20-39 წელი)	IIჯგუფი (ასაკი 40-70 წელი)

	n = 199	n = 30
ასაკი (წელი)	0.06	0.09
წონა (კგ)	0.48**	0.47**
სიმაღლე (სმ)	-0.13	-0.02
სმი (კგ/მ2)	0.53**	0.48**
წელის გარშ. (სმ)	0.45**	0.49**
სისტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	0.37**	0.26
დიასტოლური წნევა (მმ.ვწყ.სვ)	0.33**	0.12
ინსულინი(მერთ/ლ)	0.13	0.33
გლუკოზა (მგ/დლ)	0.24**	0.03
HOMA-IR	0.16	0.29
საერთო ქოლესტ.(მგ/დლ)	0.01	-0.25
ტრიგლიცერიდები(მგ/დლ)	0.09	0.24**
HDL-C (მგ/დლ)	0.11	0.53
LDL-C (მგ/დლ)	0.21*	0.2**
ცხიმი%	0.56**	0.48**
ცხიმი (კგ)	0.54**	0.52**
არა-ცხიმოვ. ქს. (კგ)	0.17	0.22
ძვლოვანი მასა (კგ)	0.25*	-0.26**

ზედა კიდურები (კგ)	0.52**	0.57**
ქვედა კიდურები (კგ)	0.49**	0.36*
ტორსი (კგ)	0.55**	0.44**
ანდროიდული (კგ)	0.55**	0.51**
გინოიდური (კგ)	0.49	0.16

გამოვლინდა უარყოფითი კორელაცია შრატის ლეპტინსა და ძვლის მინერალურ სიმკვრივეს შორის40-70 წლის ასაკის ჯგუფში. 20-39 წლის ჯგუფში ლეპტინის კორელაცია ძვლის მიენრალურ სიმკვრივესთან იყო დადებითი.მას შემდეგ რაც გავითვალისწინეთ ასაკის ფაქტორი, სმი და წონა, კვლავ შენარჩუნდა აღნიშნული უარყოფითი კორელაცია. კორელაცია განსაკუთრებით ძლიერი იყო ასაკისა და სმი-ის მატებასთან ერთად.

დიეტოთერაპიისგავლენა შრატის ლეპტინის დონეზე:

საკვლევი პოპულაციის საწყისი მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში 1.

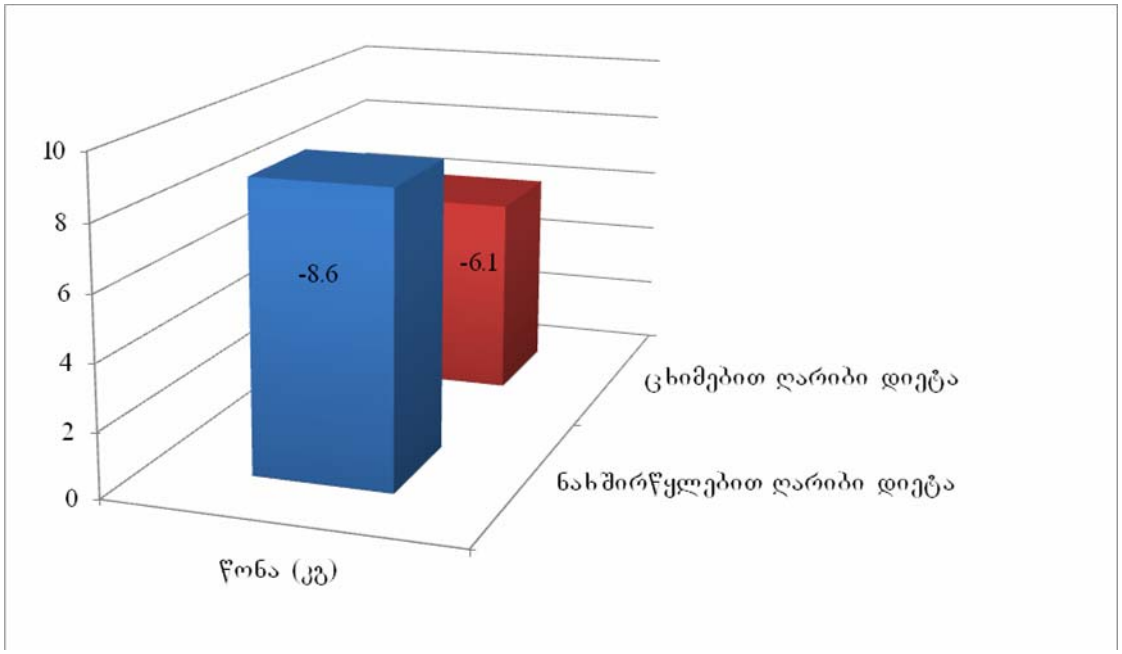
ცხრილი №10: საკვლევი პოპულაციის დახასიათება:

	ცხიმებით ღარიბი დიეტა (n=22)	ნახშირწყლებით ღარიბი დიეტა (n=22)
ასაკი (წ)	33.2 ± 14.3	34.4 ± 11.2
წონა (კგ)	87.5 ± 19.3	86.9 ± 14.3
სმი(კგ/მ^2)	33.2 ± 5.2	34.6 ± 4.9
ტრიგლიცერიდები (მგ/დლ)	202± 51	199± 57

ლეპტინი(ნგ/მლ)	78.84 ± 24.05	80.84 ± 19.05

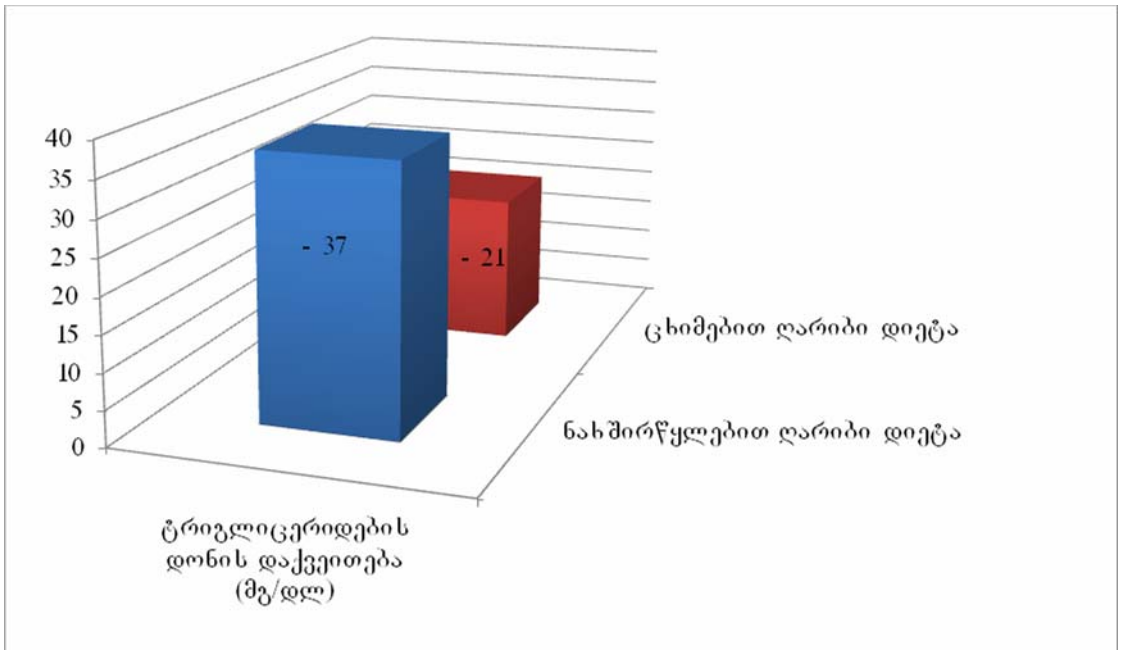
12 კვირის შემდეგ დაფიქსირდა წონის მნიშვნელოვანი კლება ორივე ჯგუფში, თუმცა ნახშირწყლებით ღარიბი დიეტის დროს წონის კლების ინტენსივობა უფრო მეტად იყო გამოხატული (-8.9 კგ), ცხიმის შეზღუდვასთან შედარებით (-6.1 კგ) (იხ. გრაფიკი 9).

გრაფიკი №9: ნახშირწყლების ან ცხიმების შეზღუდვის ეფექტი წონის (კგ) კლებაზე:



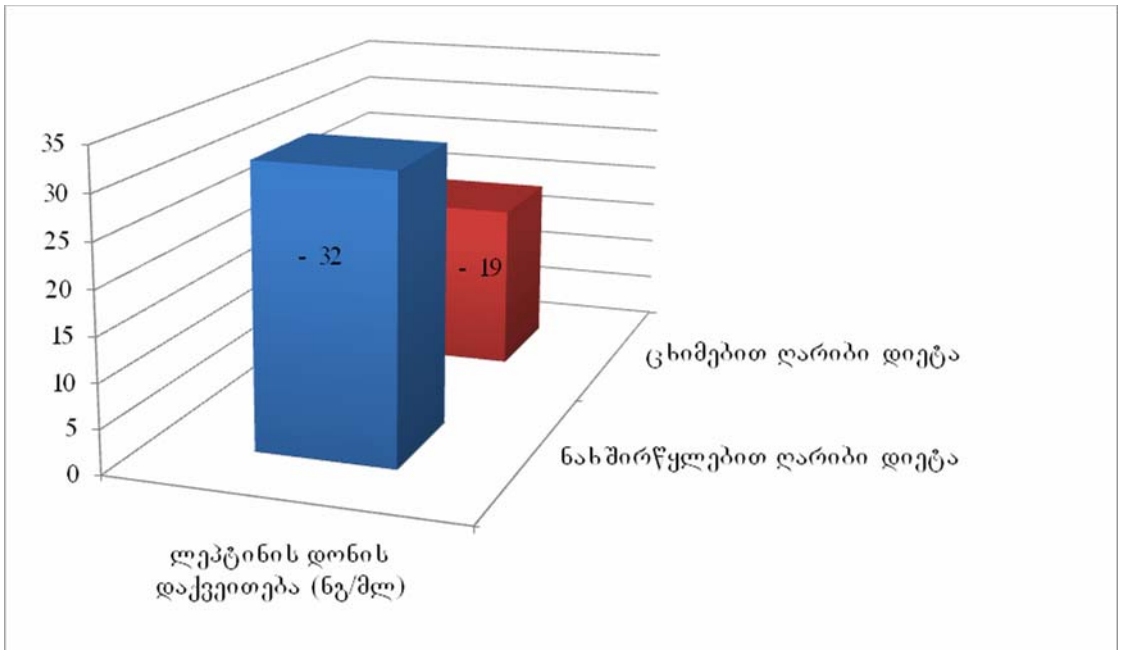
მსგავსი შედეგი დაფიქსირდა ტრიგლიცერიდების დაქვეითების მხრივ (ნახშირწყლებით ღარიბი - (-37%) და ცხიმებით ღარიბი – (-21%) შესაბამისად) (გრაფიკი 10).

გრაფიკი №10: ნახშირწყლების ან ცხიმების შეზღუდვის ეფექტი ტრიგლიცერიდების (მგ/დლ) დონის დაქვეითებაზე:

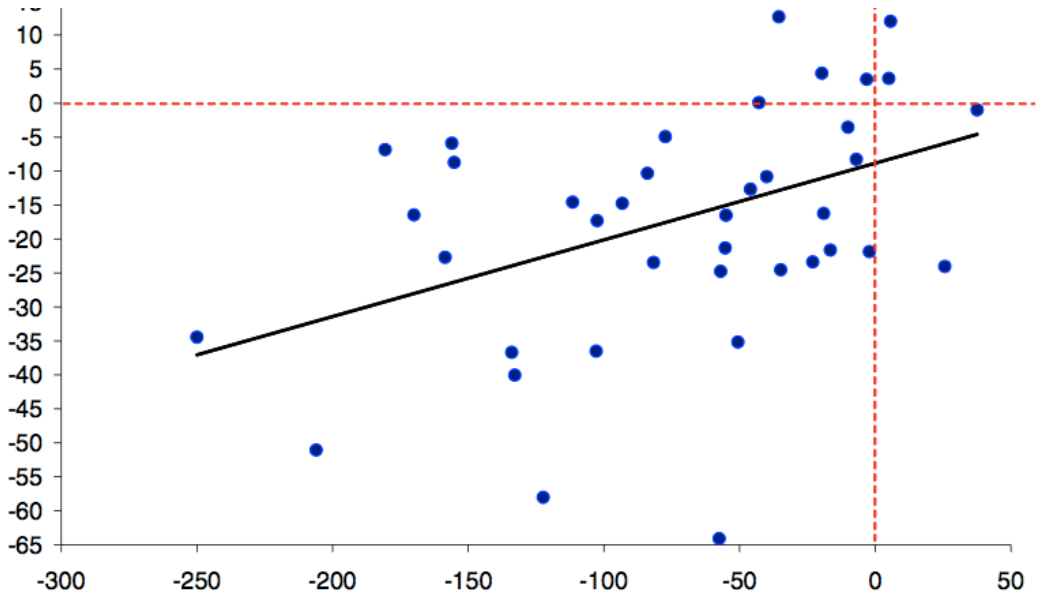


როგორც მოსალოდნელი იყო, კილოგრამების უფრო მეტი რაოდენობით დაკლების შემთხვევაში, ლეპტინის დონეც მეტად დაქვეითდა ნახშირწყლებით ღარიბი დიეტის ფონზე და შეადგენდა – (-32%), ხოლო ცხიმებით ღარიბი დიეტის ფონზე – (-19%). (გრაფიკი 11).

გრაფიკი №11: ნახშირწყლების ან ცხიმების შეზღუდვის ეფექტი ლეპტინის (ნგ/მლ) კონცენტრაციის დაქვეითებაზე:



გრაფიკი №12: ლეპტინისა და ტრიგლიცერიდების ურთიერთკავშირი:



თავი 4: გამოკვლევის შედეგების განხილვა

აღნიშნული კვლევის მიზანი იყო შრატის ლეპტინის კორელაციის დადგენა კარდიომეტაბოლური დაავადების რისკ-ფაქტორებთან; ასევე ლეპტინის დონის შედარება სმი-სა და ასაკის მიხედვით დაყოფილ ჯგუფებში.

კვლევის მონაცემების თანახმად, გამოვლინდა, რომ ლეპტინის კონცენტრაცია ყველაზე მაღალი იყო სიმსუქნის მქონე პაციენტების ჯგუფში, ლეპტინის ყველაზე ძლიერი დადებითი კორელაცია აღინიშნა როგორც მთელი სხეულის ცხიმოვან მასასთან, ისე რეგიონების მიხედვით დაყოფილ ცხიმოვან მასასთან, განსაკუთრებით ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილების ანდროიდულ ტიპთან, მისი დონე იზრდებოდა ასაკთან ერთად, იგი დადებითად კორელირებდა ტრიგლიცერიდებთან. ასევე გამოვლინდა, ლეპტინის უარყოფითი კორელაცია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან.

ჩვენი კვლევის თანახმად ლეპტინის დონე დაქვეითდა როგორც ცხიმით ღარიბი დიეტის, ისე ნახშირწყლებით ღარიბი კვების დროს, თუმცა ამ უკანასკნელის შემთხვევაში ლეპტინის დაქვეითება უფრო მნიშვნელოვნად იყო გამოხატული.

4.1. ლეპტინი, წონა, სმი და ცხიმოვანი ქსოვილი:

სიმსუქნე არის დისბალანსი მიღებულ და გაცემულ ენერგიას შორის, რაც გამოწვეულია, უმოძრაო ცხოვრების წესისა და გადაჭარბებული და დაუბალანსებელი კვებითი ჩვევების ურთიერთკავშირით. შედეგად იზრდება ცხიმოვანი ქსოვილის მასა.

ლეპტინის კონცენტრაცია ყველაზე მაღალი იყო სიმსუქნის მქონე პაციენტების ჯგუფში;Liuzzi A. და თანაავტორების, ისევე როგორც Adami GF და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევების მონაცემები ემთხვევა ჩვენს მიერ მიღებულ შედეგებს ლეპტინის დადებით კორელაციასთან დაკავშირებით სმი-თან [231, 232].

ლეპტინის გენის ექსპრესია დაკავშირებულია გაცხიმოვნების ხარისხთან, ამიტომ მსოფლიოში ჩატარებული კვლევების უმეტესობა ამტკიცებს ლეპტინის დადებით კორელაციას სმი-თან და წონასთან.

სიმსუქნე ხასიათდება ცხიმოვანი ქსოვილის გაზრდილი მასით, რომელიც განპირობებულია, ადიპოციტის როგორც ჰიპერტროფიით, ასევე ჰიპერპლაზიით [226]. საქართველოში პირველად განისაზღვრა კორელაცია სმი-ს, წელის გარშემოწერილობასა და ლეპტინს შორის. როგორც მოსალოდნელი იყო ლეპტინის დონე პირდაპირ კავშირში იყო სმი-სა და წელის გარშემოწერილობასთან.
როგორც მრავალი კვლევიდან ვიცით, ერთნაირი სმი-ის მქონე ორივე სქესის წარმომადგენლებში - ლეპტინის კონცენტრაცია უფრო მაღალია ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით. ეს აიხსნება ცხიმოვანი ქსოვილის უფრო მეტი პროცენტული შემცველობით ქალებში და კანქვეშა/ვისცერალური ცხიმის უფრო მაღალი პროპორციული თანაფარდობით. ჩვენი კვლევის შეზღუდვა იყო მასში მხოლოდ ქალების მონაწილეობა, წინააღმდეგ შემთხვევაში ზუსტად განვსაზღვრავდით არის თუ არა სხვაობა ქართველ მამაკაცებსა და ქალებს შორის ერთნაირი სმი-ით.

ჯერ კიდევ 1998 წელს Cas Lek Cesk-ის მიერ დაწერილ პუბლიკაციაში აღნიშნულია, რომ არსებობს დადებითი კორელაცია სმი-სა და ლეპტინის დონეს შორის, რაც სავარაუდოდ არის ლეპტინის პროდუქციის ან აღქმის უნარის დარღვევა. ამის გამო ლეპტინის ეგზოგენური შეყვანა ასეთ შემთხვევებში არაეფექტურია.

ლეპტინის ყველაზე ძლიერი დადებითი კორელაცია აღინიშნა როგორც მთელი სხეულის ცხიმოვან მასასთან, ისე რეგიონების მიხედვით დაყოფილ ცხიმოვან მასასთან, განსაკუთრებით ანდროიდულ ცხიმოვან ქსოვილთან; წონასა და სმი-თან კორელაციის გარდა, ჩვენ გამოვიკვლიეთ ლეპტინის კავშირი ცხიმოვან მასასთან, ცხიმისაგან თავისუფალ მასასა და ძლოვან მასასთან. მსგავსი დეტალური გამოკვლევა საკმაოდ მნიშვნელოვანია. ვინაიდან სმი მჭიდროდ კორელირებს ცხიმოვან მასასთან, თუმცა ამ მეთოდით ვერ ხერხდება კუნთოვანი და ცხიმოვანი ქსოვილის გამოყოფა. ჩვენი კვლევის ფარგლებში გამოვიკვლიეთ სხეულის აგებულება DXA-თი.მართალიაუმნიშვნელო, მაგრამ მაინც გამოვლინდა სხვაობაცხიმის განაწილების ანდროიდულ და გინოიდურ მოდელს შორის.

პაციენტების 50,8%-ს აღენიშნებოდა ცხიმოვანი ქსოვილის განაწილება ანდროიდული ტიპით, რაც გულისხმობს ცხიმის უპირატესად მუცლის არეში ჩალაგებას; აბდომინური სიმსუქნე კი უფრო მეტად არის დაკავშირებული კარდიომეტაბოლური დარღვევების გაზრდილ რისკთან.

ჩვენი კვლევის შედეგად ლეპტინი დადებითად კორელირებდა ცხიმოვან მასასთან.კორელაცია არ გამოვლინდა ლეპტინსა და კუნთოვან მასას შორის. მსგავსი შედეგები დაფიქსირდა García-Lorda P.და თანაავტ. მიერ ჩატარებულ კვლევაშიც, რომელიც ასევე მხოლოდ ქალთა პოპულაციას იკვლევდა [233].

MehabirS.-ისა და თანაავტ. მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმად მულტივარიაციული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ ჭარბი წონის მქონე ქალებს ლეპტინის კონცენტრაცია ჰქონდათ 2-ჯერ, ხოლო სიმსუქნის მქონე ქალებს 3-ჯერ მაღალი, ნორმალურ სმი-ის მქონე ქალებთან შედარებით. აღნიშნულში ცხიმოვანი მასისჩართვის შემდეგ, გაირკვა, რომ რაც უფრო მაღალი იყო ცხიმოვანი ქსოვილის პროცენტული შემადგენლობა, მით უფრო მაღალი იყო ლეპტინის დონე. ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით MehabirS.-ისა და თანაავტ. კვლევაში მონაწილეობდა მხოლოდ არამწეველი, პოსტმენოპაუზის ასაკის ქალები [234].

Jurimae T.-სა და თანაავტორების კვლევაშიც ლეპტინმა ყველაზე ძლიერი დადებითი კორელაცია გამოავლინა სხეულის წონასა და სმი-თან. ამასთან, სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ცხიმოვანი ქსოვილის მასა, განსაკუთრებით მხრებისა და ბიცეფსების არეში მნიშვნელოვნად კორელირებდა ლეპტინთან, რაც არ დაფიქსირდა ჩვენს კვლევაში [235].

4.2. ლეპტინი და ასაკი:

ჩვენ მიერ ჩატარებულ კვლევაში ლეპტინის დონე იზრდებოდა ასაკთან ერთად; ლეპტინის დონის ზრდა ასაკთან ერთად ასევე აღინიშნა Andreasson A.და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევებში [245].ჩვენს კვლევაში ლეპტინის

დადებითი კორელაცია სმი-თან ორივე ასაკობრივ ჯგუფში აღინიშნა.მსგავსი შედეგები აჩვენა ასევე LoÈnnqvist Fდა თანაავტ. კვლევამაც[41].

Liuzzi Aმიერ ჩატარებულ კვლევაშილეპტინის დონე პირდაპირ კორელირებდა სმი-თან და ცხიმოვან მასასთან ასაკისა და სქესისგან დამოუკიდებლად.

ასაკის მატება დაკავშირებულია ისეთ უჯრედულ პროცესებთან, როგორიცაა ოქსიდაციური სტრესი და ანთება, რაც კიდევ უფრო ძლიერდება სიმსუქნის შემთხვევაში.ოქსიდაციური სტრესისა და ანთების მატება, თავის მხრივ, აღრმავებს ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობას და იწვევს ენერგიის ჰომეოსტაზის დისრეგულაციას. Zhang G. და თანაავტ. მიერ ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევები ცხადყოფს, რომ ასაკის მატებასთან ერთად ჰიპოთალამუსის გარკვეული“ანთებითი გზები” აქტიურდება.როდესაც მოახდინეს ჰიპოთალამუსის აღნიშნული “ანთებითი გზების”პირდაპირი ბლოკადა, აღნიშნულმა ვირთაგვებზე “გამაახალგაზრდავებლად” იმოქმედა.გადაჭარბებული კვება ზრდის ჰიპოთალამუსზე ენდოთელიუმის რეტიკულუმის სტრესს და შესაბამისად ააქტიურებს ანთებით IKKbeta/NF-kappa B გზებს, რაც, თავის მხრივ, ზრდის ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობას და სიმსუქნეს ვირთაგვებში. ჯერჯერობით უცნობია ჰიპოთალამუსზე ლეპტინის სიგნალის გაძლიერება იწვევს თუ არა სიცოცხლის გახანგრძლივებაზემსგავს ცვლილებებს [236]. ანალოგიური შინაარსის კვლევები ადამიანებზე არ ჩატარებულა, თუმცა ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა შესაძლოა მართლაც წარმოადგენდეს სიმსუქნესა და ასაკს შორის კავშირს. ჩვენი კვლევის მიერ მიღებული შედეგი, ასაკის მატებასთან ერთად ლეპტინის კონცენტრაციის მზარდი ხასიათის სარწმუნო კორელაციის შესახებ ესადაგება მსოფლიოში ამ მიმართულებით ჩატარებულ სხვადასხვა კვლევას. სამწუხაროდ მოცემული კვლევის ფარგლებში ვერ შევისწავლეთ ლეპტინის დონის კორექციისა და ასაკის კორელაცია.

4.3. ლეპტინი და ტრიგლიცერიდების დონე;

იმის გათვალისწინებით, რომ ლეპტინი არეგულირებს წონას, ლეპტინის დარღვეული სინთეზი, სიგნალი ან მგრძნობელობა, შესაბამისად გამოიწვევს ენერგიის ჰომეოსტაზისა და სხეულის აგებულების მიმართ გარკვეულგადახრებს.

ნათელია, რომ ჰიპერლეპტინემია სიმსუქნის გამოხატულების მახასიათებელია, როგორც ადამიანებში, ისე ცხოველებში, რაც არის ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის მიზეზი. მაგრამ ხომ არ არის ჰიპერლეპტინემია ჰორმონის ის საჭირო დონე, რომელიც ინარჩუნებს მის მგრძნობელობას და ენერგიის ჰომეოსტაზს?სიმსუქნისმქონე პირების მხოლოდ დაახლოებით 10%-ს აღენიშნება ლეპტინი ფიზიოლოგიურ ნორმებში. მიუხედავად ამისა, ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის ზუსტი მექანიზმი კვლავ უცნობია.

სხვა კვლევების მსგავსად, ჩვენს კვლევაშიც გამოვლინდა საკვლევ პოპულაციაში ლეპტინის მაღალი მოცირკულირე დონე, რაც მიუთითებს ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობაზე [237]. ბუნებრივია, რომ ვინაიდან ლეპტინის გენის ექსპრესია ხდება ცხიმოვან უჯრედებზე, რაც უფრო მეტად იქნება გამოხატული გაცხიმოვნება, მით მაღალი იქნება ლეპტინის კონცენტრაცია. ჩვენს კვლევაში უმეტეს პაციენტს აღენიშნებოდა საწყისად ლეპტინის საკმაოდ მაღალი კონცენტრაცია.ასევე გამოვლინდა ჰიპერტრიგლიცერიდემია, რაც შესაძლოა იყოს ახსნა ლეპტინის მომატებული კონცენტრაციისა; ტრიგლიცერიდების მომატებული დონე თრგუნავს ლეპტინის ტრანსპორტს სისხლიდან ტვინამდე და ზრდის ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობას. ჩვენს კვლევაში როგორც ნახშირწყლებით, ისე ცხიმებით ღარიბ კვებას ჰქონდა კარგი ეფექტი ტრიგლიცერიდების და ლეპტინის დაქვეითებაზე.მოცემული კვლევის შედეგები ეთანხმება ჩატარებულ კვლევებს, სადაც ასევე ნაჩვენებია, რომ ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებამ თითქმის გაანახევრა მოცირკულირე ლეპტინის დონე და განსაკუთრებით ეს კლება უფრო მნიშვნელოვანი იყო ნახშირწყლებით ღარიბი დიეტის ფონზე. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ცხიმოვანი ცვლის მარეგულირებელი ჰორმონის რეზისტენტობა უკეთ ქვეითდება ნახშირწყლების შეზღუდვის ფონზე. ამ ფენომენის ახსნა, სავარაუდოდ არის ნახშირწყლოვანი ცვლის ფონზე წონის მეტი კლება, შესაბამისად მეტი ცხიმოვანი მასის დაქვეითება და ლეპტინის ნაკლები გამომუშავება.

ჩვენი და კიდევ მრავალი კვლევის თანახმად ლეპტინის დონე იზრდება წონის მატებასა და სიმსუქნესთან ერთად.ამის დამამტკიცებელია, ნორმალური წონის მქონე ცხოველებისთვის ლეპტინის ეგზოგენური შეყვანის საპასუხოდ აღნიშნული წონის მატება.მსგავსი შედეგი იქნა მიღებული წონის დეფიციტის მქონე ადამიანებთან ლეპტინის ეგზოგენური შეყვანის შედეგად. აღნიშნული მიუთითებს

იმაზე, რომ თუ არ არის დარღვეული ლეპტინის ტრანსპორტი ჰიპოთალამუსამდე, მისი მოქმედება თავისუფლად ხორციელდება, რაც რეალობაში არ ხდება სიმსუქნის მქონე პაციენტებთან. სიმსუქნე ასევე დაკავშირებულია ტრიგლიცერიდების მაღალ დონესთან, რაც ლეპტინის სიგნალის შემაფერხებელი შეიძლება გახდეს. ნათელია, რომ თუ მოხდება ტრიგლიცერიდების დაქვეითება, გაიზრდება ლეპტინის მიმართ მგრძნობელობა, ლეპტინი შეუფერხებლად შეასრულებს მის ანტი-სიმსუქნის ჰორმონის ფუნქციას და ხელს შეუწყობს მეტაბოლური დარღვევების გაუმჯობესებასა და წონის კლებას. Mantzoros C.და თანაავტ. მიერ ჩატარებული კვლევის თანახმადაც ნახშირწყლების შეზღუდვას საკვებ რაციონში და წონის კლებას საკმაოდ მნიშვნელოვანი ეფექტი აქვს ტრიგლიცერიდებისა და ლეპტინის დაქვეითების მხრივ [237]. ასევე ტრიგლიცერიდების დამაქვეითებელი პრეპარატებიც აუმჯობესებენ ლეპტინის ტრანსპორტს ჰიპოთალამუსამდე.

4.5. ლეპტინი და ძვლის მინერალური სიმკვრივე

ჩვენს კვლევაში გამოვლინდა ლეპტინის უარყოფითი კორელაცია ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან.აღნიშნულის თანახმად ლეპტინის დონის გაზრდა დაკავშირებული იყო ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითებასთან. ვინაიდან ლეპტინის გაზრდილი დონე დადებითად კორელირებს წონასა და სმი-სთან, აღნიშნული შედეგი ეწინააღმდეგება რამდენიმე წლის წინ ფართოდ გავრცელებულ მოსაზრებას იმის თაობაზე, რომ ზედმეტი წონა იცავს ძვლოვან ქსოვილს გამოფიტვისგან.

დღეისათვის მონაცემები ლეპტინისა და ძვლის მინერალური სიმკვრივის კავშირზე განსხვავებულია.Yamauchi et al.მიერ 2001 წელს ჩატარებული კვლევიდან გამოვლინდა, რომ ლეპტინი დადებითად კორელირებდა ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან. რეგრესიული ანალიზის მეთოდით კორელაცია კვლავ მნიშვნელოვანი დარჩა, როგორც მთლიანი სხეულის, ისე ბარძაყის ყელის ძმს-სთან, მას შემდეგ რაც მოხდა სხეულის ცხიმოვანი ცვლისა და ასაკის გათვალისწინება სტატისტიკური დამუშავების დროს [238]. ჩვენი კვლევის შედეგები მსგავსია Thomas et al –ის მიერ 2001 წელს ჩატარებული კვლევისა, თუმცა აღნიშნული ავტორის

თანახმად ლეპტინი დადებითად კორელირებდა ძმს-სთან მხოლოდ ქალებში და არა მამაკაცებში [239]. Sato et al-ის მიერ ჩატარებულ კვლევაში კი ლეპტინი დადებითად კორელირებდა ძმს-სთან მამაკაცებშიც, თუმცა წონის ჩართვის შემდეგ კორელაცია დაიკარგა.აღნიშნულ კვლევებში მონაწილეობდნენ პაციენტები სხეულის ნორმალური მასით,რომელთაც არ აღენიშნებოდა ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა. სავარაუდოდ, სწორედ ეს იყო მიზეზი იმისა, რომლეპტინი ასოცირდებოდა ძვლის მინერალური სიმკვრივის გაზრდასთან [240].

ჩვენი კვლევის შემთხვევაში, პაციენტების უმეტესობას აღენიშნებოდა ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობა.ლეპტინის მიმართ რეზისტენტობის გამო შესაძლოა ითრგუნება ლეპტინის დადებითი ეფექტი ძვალზე. აქედან გამომდინარე, ლეპტინი შესაძლოა ასტიმულირებს ძვლის ფორმირებას მხოლოდ ახალგაზრდა ასაკში და ნორმალური სმი-ის დროს, როდესაც მისი დონე ნორმის ფარგლებშია. ჩვენი კვლევის თანახმად ლეპტინის დონე დადებითად კორელირებდა ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან ახალგაზრდა და ნორმალური წონის მქონე პირებში.

მსგავსი შედეგები გამოვლინდა რამდენიმე კვლევის მიხედვითაც, სადაც ჭარბი წონა ასოცირდებოდა ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითებასა და მოტეხილობის გაზრდილ რისკთან.

სავარაუდოდ აღნიშნულის მიზეზი არის ლეპტინის ძვალზე მოქმედების სპეციფიურობა, რაც ითვალისწინებს სქესს, ძვლის შემადგენლობის თავისებურებას და ჩონჩხის განსაზღვრულ ნაწილებზე მის სხვადასხვა მოქმედებას.

მრავალრიცხოვანი კვლევების შედეგად დადგინდა ლეპტინის როგორც უარყოფითი, ისე დადებითი ზეგავლენა ძვალზე. ჩვენი კვლევა ერთ-ერთი მათგანია, სადაც გამოვლინდა ლეპტინის გაზრდილი დონის უარყოფითი გავლენა ძვლის მინერალურ სიმკვრივეზე.ვინაიდან შედეგები არასრულფასოვანი და სადავოა, მეტი ფართომასშტაბური კვლევაა საჭირო იმისთვის, რომ ნათლად განისაზღვროს ლეპტინის ეფექტი ძვლოვან ქსოვილზე.

4.6. კვების სხვადასხვა სტილისგავლენა ლეპტინზე

ლეპტინის დონის დაქვეითება გამოიწვია, როგორც ცხიმით ღარიბმა, ისე ნახშირწყლებით ღარიბმა კვებამ, თუმცა ამ უკანასკნელის დროს ლეპტინის დაქვეითება უფრო მნიშვნელოვანი იყო.

აღნიშნული შედეგის გათვალისწინებით, შესაძლებელია ექიმებისთვის პრაქტიკული რეკომენდაციების მიცემა. კერძოდ, თუ რომელი კვების რეჟიმია უფრო ეფექტური როგორც ტრიგლიცერიდების, ისე ლეპტინის დონის დაქვეითების თვალსაზრისით.

სავარაუდოა, რომ წონის დაქვეითებამ თავდაპირველად გამოიწვია ტრიგლიცერიდების დაქვეითება. აღნიშნულის შედეგად სისხლიდან ტვინამდე ლეპტინის გადაადგილების გაუმჯობესდა და შესაბამისად ლეპტინმა თავისუფლად განახორციელა წონის კლების ეფექტი, მადის დაქვეითებისა და ენერგიის დანახარჯის გაზრდის შედეგად.

ჩვენს კვლევაში კვების ორივე სტილმა მნიშვნელოვანი შედეგებიაჩვენა, როგორც წონის კლების, ისე ტრიგლიცერიდებისა და ლეპტინის დონის დაქვეითების თვალსაზრისით.

თუმცა, კვლევის შედეგად დაფიქსირდა, რომ ნახშირწყლების შეზღუდვა გაცილებით უკეთ მოქმედებს წონის კლებაზე, ტრიგლიცერიდების დონის დაქვეითებასა და ლეპტინის კონცენტრაციის შემცირებაზე, ვიდრე ცხიმებით ღარიბი დიეტა.

სხვადასხვა კვლევების შედეგები ცხადყოფენ, რომ დიეტას აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა ლეპტინის კონცენტრაციაზე. Kratz M. და თანაავტ, ისევე როგორც Pelleymounter MA.და თანაავტ. თანახმად მნიშვნელობა აქვს არა მარტოცხიმების რაოდენობას, არამედ ცხიმოვანი მჟავების ტიპსაც. ენერგიის რაოდენობაც ასევე მნიშვნელოვნად ასოცირდება ჰორმონთან [241, 47]. Martin LJ და თანაავტ. თანახმად ნახშირწყლების მიღება ასევე მნიშვნელოვნად არეგულირებს ლეპტინის დონეს, რაც შესაძლოა ინსულინის სეკრეციის ცვლილების მიზეზი იყოს.დადასტურებულია, რომ ნახშირწყლებით მდიდარი საკვები უფრო მეტად ზრდის პოსტპრანდიალური ლეპტინის კონცენტრაციას, ვიდრე ცხიმიანი საკვები [242]. ვინაიდან სიმსუქნე მნიშვნელოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორია მეტაბოლური სინდრომის, შაქრიანი დიაბეტისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისთვის, კვების თავისებურებებს

საკმაოდ დიდი მნიშვნელობა აქვთ სიმსუქნისა და აღნიშნული ქრონიკული დაავადებების მართვაში. Jensen MK. და თანაავტ. მიერ 2006 წელს ჩატარებულიკვლევებითაა დადასტურებული, რომ უჯრედისით მდიდარი საკვების დიდი ოდენობით მიღება ზრდის ლეპტინის მიმართ მგრძნობელობას და აკონტროლებს ლეპტინის სეკრეციას. შესაბამისად შესაძლებელია, რომ ლეპტინის პასუხი განსხვავებული იყოს სხვადასხვა ტიპის ნახშირწყლების დროს [243].

სქესი და სხეულის ცხიმოვანი ქსოვილი ორი მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რაც ლეპტინის კონცენტრაციაზემოქმედებს. ჩვენი კვლევის შემთხვევაში მდედრობითი სქესი და სიმსუქნე არის ზუსტად ის ორი ფაქტორი რაც ასოცირდება ჰიპერლეპტინემიასთან.

ჩვენს კვლევაში არ მომხდარა ცილების ზეგავლენის გამოკვლევა ლეპტინის კონცენტრაციაზე.Weigle DS მიერ მოწოდებული პუბლიკაციის თანახმად, ცილოვანი კვება ზრდის მაძღრობის გრძნობას და ლეპტინის კონცენტრაციას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, ისევე როგორც ლეპტინის მიმართ მგრძნობელობას, რაც ხელს უწყობს წონის შენარჩუნებას და კლებასაც კი [244].ვინაიდან ცილოვან კვებას ხანგრძლივი პერიოდით შესაძლოა ჰქონდეს ჯანმრთელობაზე სხვადასხვა უარყოფითი ზეგავლენა, ჩვენ აღნიშნული ჯგუფის გამოკვლევა ამ ეტაპზე არ ჩავთვალეთ მიზანშეწონილად.

შემდგომი კვლევებია საჭირო იმისთვის, რომ დადგინდეს თუ ტრიგლიცერიდების მარეგულირებელი რომელი პრეპარატი, კვების სტილი ანნუტრიენტების კომბინაცია უკეთ მოქმედებს მეტაბოლური დარღვევების გაუმჯობესებაზე ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში.თუმცა კიდევ ერთხელაა აღსანიშნავი, რომ ლეპტინის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია კვებასა და დიეტაზე.

დასკვნები

1. შრატის ლეპტინი დადებითად კორელირებს კარდიომეტაბოლურ რისკ-ფაქტორებთან, კერძოდ, წელის გარშემოწერილობასთან, სისტოლურ და დიასტოლურ არტერიულ წნევასთან, ტრიგლიცერიდების დონესთან;

2. შრატის ლეპტინი დადებითად კორელირებს ცხიმოვანი ქსოვილის რაოდენობასთან და მისი გადანაწილების ანდროიდულ ტიპთან, რაც შესაძლოა მეტყველებდეს ლეპტინის კავშირზე დისლიპიდემიასთან და შესაბამისად გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გაზრდილ რისკთან;

3. ჰიპერლეპტინემია შესაძლოა იყოს ნორმალური წონის პოპულაციაში კარდიო-ვასკულური რისკის პრედიქტორი;

4. დაფიქსირდა შრატის ლეპტინის უარყოფითი კორელაციური კავშირი ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან;

5. კვების რაციონში ნახშირწყლებით მდიდარი საკვების შეზღუდვის საპასუხოდ გემოვლინდა ლეპტინის დონის უფრო მკვეთრი დაქვეითება, ცხიმებით ღარიბ დიეტასთან შედარებით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები:

1. ჭარბი წონისა და სიმსუქნის მქონე პაციენტებში ლეპტინის გამოკვლევა გვეხმარება მეტაბოლური დარღვევების ადრეულ დიაგნოსტიკასა და პროფილაქტიკური ღონისძიებების დროულ გატარებაში; ეს ხელს შეუწყობს სიმსუქნესა და მეტაბოლურ სინდრომთან დაკავშირებული გართულებების შემცირებას;
2. ლეპტინის უარყოფითი კავშირი ძვლის მინერალურ სიმკვრივესთან, შესაძლოა იყოს მომავალში მოტეხილობების პრედიქტორი;
3. ლეპტინის დაქვეითებისთვის მიზანშეწონილია ნახშირწყლების შეზღუდვა კვების რაციონში. წონის კლების შედეგად ქვეითდება ტრიგლიცერიდების დონე და ლეპტინის კონცენტრაციაც, რაც კიდევ უფრო მეტად უწყობს ხელს წონის კლებას და კარდიომეტაბოლური დარღვევების გამოსწორებას ან მათი განვითარების თავიდან აცილებას.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. World health organization data, 2011

2. "Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894

3. Eckle RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolism syndrome. Lancet. 2005;365(9468):1415–28. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7

4. Al-Quaiz, Al-Joharah M. Current concepts in the management of obesity. An evidenced based review. Saudi Med J 2001; 22: 205-10.

5. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med. 1990;322:1483–1487.

6. Bouchard C, Tremblay A. Genetic influences on the response of Body fat and Fat Distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. J Nutr. 1997;127:943S–947S

7. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. Physiol Rev 2005; 85: 1131-58.

8. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. Exp Biol Med 2001; 226: 963-77

9. Adil Omar Saeed Bahathiq* Relationship of Leptin Hormones with Body Mass Index and Waist Circumference in Saudi Female Population of the Makkah Community; The Open Obesity Journal, 2010, 2, 95-100

10. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003; 46: 1594–1603.

11. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and Insulin Resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 447–452

12. Ronti T, Lupattelli G, Monnarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol 2006; 64: 355–365

13. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548–2556..

14. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 1045–1058.

15. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001; 60: 349–356

16. Huang KC, Lin RC, Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(4):470–5. doi: 10.1038/sj.ijo.0802531;

17. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G. et al. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. Horm Metab Res. 2002;34(7):394–9. doi: 10.1055/s-2002-33472;

18. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten M. et al. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius--a factor analysis. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(1):126–31. doi: 10.1038/sj.ijo.0801522

19. Sudhaa Sharma, Vishal R. Tandon,Shagun Mahajan,Vivek Mahajan, Annil Mahajan; Obesity: Friend or foe for osteoporosis; J Midlife Health. 2014 Jan-Mar; 5(1): 6–9

20. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996;334(5):292–5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503

21. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. J Hypertens. 2006;24(5):789–801. doi: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66. [PubMed] [Cross Ref]

22. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J. et al. Leptin predicts the development of diabetes in Mauritian men, but not women: a population-based study. Int J Obes (Lond) 2007;31(7):1126–33. doi: 10.1038/sj.ijo.0803561.

23. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. Am J Clin Nutr. 2001;74(3):295–301. [PubMed]

24. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M. et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. BMJ. 1996;313(7063):965–9. [PMC free article] [PubMed]

25. Widjaja A, Stratton IM, Horn R. et al. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):654–7. doi: 10.1210/jc.82.2.654. [PubMed] [Cross Ref]

26. Franks PW, Brage S, Luan J. et al. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. Obes Res. 2005;13(8):1476–84. doi: 10.1038/oby.2005.178. [PubMed] [Cross Ref]

27. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M. et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(6):928–33. [PubMed]

28. Valle M, Gascon F, Martos R. et al. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(1):13–8. doi: 10.1038/sj.ijo.0802154. [PubMed] [Cross Ref]

29. Huang KC, Lin RC, Kormas N. et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(4):470–5. doi: 10.1038/sj.ijo.0802531. [PubMed] [Cross Ref]

30. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G. et al. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. Horm Metab Res. 2002;34(7):394–9. doi: 10.1055/s-2002-33472. [PubMed] [Cross Ref]

31. Hodge AM, Boyko EJ, de Courten M. et al. Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius--a factor analysis. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(1):126–31. doi: 10.1038/sj.ijo.0801522. [PubMed] [Cross Ref]

32. LoÈnnqvist F, Arner P, Nordfors L & Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nature Medicine 1995 1 950±953.

33. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY & Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nature Medicine 1995 1 953±956

34. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin.the classical, resistin.the controversical, adiponectin.the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19:525–546.

35. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. J Physiol Pharmacol. 2005;56 Suppl 5:33–55.

36. Nawrot-PorabkaK, JaworekJ, Leja-SzpakA, PalonekM, SzklarczykJ, KonturekSJ, PawlikWW. Leptin is able to stimulate pancreatic enzyme secretion via activation of duodeno-pancreatic reflex and CCK release. J Physiol Pharmacol. 2004;55 Suppl 2:47–57.

37. Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, Kwiecien S, Pawlik T, Hahn EG, Konturek SJ. Role of brain-gut axis in healing of gastric ulcers. J Physiol Pharmacol. 2004;55:179–192

38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994 372 425±431.

39. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New England Journal of Medicine 1996 334 292±295.

40. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New England Journal of Medicine 1996 334 292±295.

41. LoÈnnqvist F, Arner P, Nordfors L & SchAl-Shoumer ing M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nature Medicine 1995 1 950±953.

42. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY & Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nature Medicine 1995 1 953±956.

43. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Yet al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nature Medicine 1995 1 1155±1161.
44. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proceedings of the Royal Society 1953 140578±592.
45. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. Diabetologia 1973 9 294±298.
46. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M et al. Human Obese gene expression ± adipocyte-speci®c expression and regional differences in the adipose tissue. Diabetes 1995 44 855±858.
47. Pelleymounter M, Cullen M, Baker M, Hecht R,Winters D, Boone T et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995 269 540±543;
48. Halaas J, Gajiwala K, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 1995 269 543±546.
49. Camp®eld LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R & Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995 269 546±549.
50. Ozata M, Ozdemir IC & Licinio J. Human leptin de®ciency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 3686±3695.
51. Tartaglia LA, Dembski M,Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identi®cation and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995 83 1263±1271.
52. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. Diabetologia 1997 40 1204±1210.
53. Schwartz MW, Seeley RJ, Camp®eld LA, Burn P & Baskin DG. Identi®cation of leptin action in rat hypothalamus. Journal of Clinical Investigation 1996 98 1101±1106.
54. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Zhang P, Opentanova I et al. Mutation screening and identi®cation of a sequence variation in the human OB gene coding region. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996 220 735±739.
55. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. Diabetes 1996 45 679±682.
56. Niki T, Mori H, Tamori Y, Kishimoto-Hashiramoto M, Ueno H, Araki S et al. Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. Diabetes 1996 45 675±678.
57. Shigemoto M, Nishi S, Ogawa Y, Isse N, Matsuoka N, Tanaka T et al. Molecular screening of both the promoter and the protein coding regions in the human ob gene in Japanese

obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. European Journal of Endocrinology 1997 137 511±513.

58. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin de®ciency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997 387 903± 908

59. StephensTW, BasinskiM, BristowPK, Bue-Vallesky JM, Burgett SG, Craft L et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. Nature 1995 377 530±532

60. Schwartz MW, Seeley RJ, Camp®eld LA, Burn P & Baskin DG. Identi®cation of leptin action in rat hypothalamus. Journal of Clinical Investigation 1996 98 1101±1106

61. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL & Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. Endocrine Reviews 1999 20 68±100

62. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 1996;379(6566):632–635.

63. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ. et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell.* 1996;84(3):491–495.

64. Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272:32686–32695.

65. Fei H, Okano HJ, Li C *et al*. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7001–7005.

66. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H *et al*. Characterizaton of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002;143:775–783.

67. Banks WA, Niehoff ML, Martin D, Farrell CL. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res* 2002;950:130–136.

68. Elmquist JK, Bjørbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998;395:535–547.

69. Couturier C, Sarkis C, Séron K *et al*. Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signaling and prevents diet-induced obesity. *Proc Natl AcadSci USA* 2007;104:19476–19481.

70. White DW, Tartaglia LA. Leptin and OB-R: body weight regulation by a cytokine receptor. Cytokine Growth Factor Rev 1996;7:303–309.

71. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. Journal of Clinical Investigation 1995 95 2986±2988.

72. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Zhang P, Opentanova I et al. Mutation screening and identi®cation of a sequence variation in the human OB gene coding region. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996 220 735±739.

73. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. Diabetes 1996 45 679±682.
74. Niki T, Mori H, Tamori Y, Kishimoto-Hashiramoto M, Ueno H, Araki S et al. Human obese gene: molecular screening in Japanese and Asian Indian NIDDM patients associated with obesity. Diabetes 1996 45 675±678.
75. Shigemoto M, Nishi S, Ogawa Y, Isse N, Matsuoka N, Tanaka T et al. Molecular screening of both the promoter and the protein coding regions in the human ob gene in Japanese obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. European Journal of Endocrinology 1997 137 511±513.
76. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin de®ciency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997 387 903± 908.
77. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M & Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nature Genetics 1998 18 213±215.
78. Ozata M, Ozdemir IC & Licinio J. Human leptin de®ciency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 3686±3695
79. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin de®ciency. New England Journal of Medicine 1999 341 879±884
80. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annu Rev Physiol 2008;70: 537–556.
81. Scarpace PJ, Zhang Y. Leptin resistance: a prediposing factor for diet-induced obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009;296:R493–R500.
82. Banks WA. Is obesity a disease of the bloodbrain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. Curr Pharm Des 2003;9:801–809.
83. Banks WA. Blood-brain barrier and energy balance. Obesity (Silver Spring) 2006;14(Suppl 5):234S–237S.
84. Banks WA. The blood-brain barrier as a cause of obesity. Curr Pharm Des 2008;14: 1606–1614.
85. Banks WA. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by alpha 1-adrenergic agents. Brain Res 2001;899:209–217.
86. Banks WA, Coon AB, Robinson SM et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. Diabetes 2004;53:1253–1260.
87. CleÂment K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998 392 398±401.
88. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL & Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes 1996 45 1455± 1462.

89. Considine RV, Considine EL,Williams CJ, Hyde TM & Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identi®cation of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. Diabetes 1996 19 992±994.
90. Rolland V, CleÂment K, Dugail I, Guy-Grand B, Basdevant A, Froguel P et al. Leptin receptor gene in a large cohort of massively obese subjects: no indication of the fa/fa rat mutation. Detection of an intronic variant with no association with obesity. Obesity Research 1998 6 122±127
91. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH & Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. Human and Molecular Genetics 1997 6 675±679
92. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Chu F, Aronne L, Huma Z et al. Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (LEPR). Diabetes 1997 46 1509±1511.
93. Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, Tybjaerg-Hansen A, Andersen T, Chung WK et al. Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset obesity. Biochemical and Biophysical Research Communications 1997 233 248±252.
94. Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, Matsuda J, Masuzaki H, Miyawaki T et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. Diabetologia 1997 40 1204±1210.
95. Francke S, CleÂment K, Dina C, Inoue H, Behn P, Vatin V et al. Genetic studies of the leptin receptor gene in morbidly obese French Caucasian families. Human Genetics 1997 100 491± 496.
96. Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD et al. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in awhite British male population. Human and Molecular Genetics 1997 6 869±876.
97. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB & Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. Peptides 1996 17 305±311.
98. Schwartz M, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ & Porte D. Cerebrospinal ¯uid leptin levels: relationship to plasma level and to adiposity in humans. Nature Medicine 1996 2 589±593
99. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH et al. Decreased cerebrospinal-¯uid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet 1996 348 159±161.
100. Tartaglia LA, Dembski M,Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identi®cation and expression cloning of a leptin receptor,OB-R. Cell 1995 83 1263±1271.
101. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fauzi AB, Graziano MP et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. Journal of Clinical Investigation 1997 99 385±390.
102. Vettor R, Vicennati V, Gambineri A, Pagano C, Calzoni F & Pasquali R. Leptin and the hypothalamic±pituitary±adrenal axis activity in women with different obesity phenotypes. International Journal of Obesity 1997 21 708±711.

103. RamachandranA, SnehalathaC, VijayV, SatyavaniK, LathaE&HaffnerS. Plasmaleptininnon-diabeticAsianIndians: associationwithabdominaladiposity. Diabetic Medicine 1997 14 937±941.
104. Wauters M, Mertens I, Considine R, Leeuw ID & Van Gaal L. Are leptin levels dependent on body fat distribution in obese men and women? Eating and Weight Disorders 1998 3 124±130.
105. HubeF, LietzU, IgelM, JensenPB, TornqvistH, JoostH-Getal. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. Hormone and Metabolic Research 1996 28 690±693.
106. MontagueCT, PrinsJB, SandersL, DigbyJE&O'RahillyS. Depotandsex-speci®cdifferencesinhumanleptinmRNAexpression. Diabetes 1997 46 342±347.
107. LefebvreA-M, LavilleM, VegaN, RiouJ-P, VanGaalL, AuwerxJetal. Depot-speci®c differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. Diabetes 1998 47 98±103.
108. SchwartzM, PeskindE, RaskindM, BoykoEJ&PorteD. Cerebrospinal ¯uidleptinlevels: relationshiptoplasmalevelsandtoadipositiyinhumans. Nature Medicine 1996 2 589±593, 51
109. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J & Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. Diabetes 1996 45 695±698. 52.
110. HavelPJ, Kasim-KarakasS, DubucGR, MuellerW&PhinneySD. Gender differences in plasma leptin concentrations. Nature Medicine 1996 2 949±950.,
111. Rosenbaum M, Nicholson M, Hirsch J, Heyms®eld SB, Gallagher D, Chu F et al. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996 81 3424±3427.
112. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolismn 1997 82 579±584.
113. Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. Diabetologia 1997 40 1178±1184
114. Tome MA, Lage M, Camina JP, Garcia-Mayor RV, Dieguez C & Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. European Journal of Endocrinology 1997 137 655±658.
115. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RVet al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? Pediatrics 1997 100 124 (e1).
116. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 1642±1644.
117. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C & Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary±gonadal hormones and pubertal stage. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 2849±2855.
118. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, MuÈ ller J et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 2904±2910.
119. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G et al. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index, and insulin. International Journal of Obesity 1997 21 881±890.
120. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. American Journal of Physiology 1998 275 E543±E551.

121. Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. Journal of Clinical Investigation 1997 100 808±813.
122. Lahlou N, Landais P, De Boissieu D & BougneÁres P-F. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity. Relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. Diabetes 1997 46 989± 993.
123. Mantzoros CS, Flier JS & Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 1066±1070.
124. Machteld Wauters, Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator; European Journal of Endocrinology (2000) 143 293±311

125. Sivan E, Whittaker P, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1998 179 1128±1132.

126. Kristensen K, Pedersen SB & Richelsen B. Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999 259 624±630.

127. Lahlou N, Landais P, De Boissieu D & BougneÁres P-F. Circulating leptin in normal children and during the dynamic phase of juvenile obesity. Relation to body fatness, energy metabolism, caloric intake, and sexual dimorphism. Diabetes 1997 46 989± 993.

128. Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher Wet al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. Journal of Clinical Investigation 1997 100 808±813.

129. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. Journal of Endocrinology 1997 154 285±292

130. Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, Cremasco F, Pellegrini S, Ottanelli S et al. Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. European Journal of Endocrinology 1998 139 198±201.

131. BuÈ tzow TL, Moilanen JM, Lehtovirta M, Tuomi T, Hovatta O, Siegberg R et al. Serum and follicular ¯uid leptin during in vitro fertilization: relationship among leptin increase, body fat mass, and reduced ovarian response. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 3135±3139.

132. Wu-Peng S, Rosenbaum M, Nicolson M, Chua SC & Leibel RL. Effects of exogenous gonadal steroids on leptin homeostasis in rats. Obesity Research 1999 7 586±592.

133. Hislop M, Ratanjee B, Soule S & Marais A. Effects of anabolicandrogenic steroid use or gonadal testosterone suppression on serum leptin concentration in men. European Journal of Endocrinology 1999 141 40±46.

134. Palmert MR, Radovick S & Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998 83 1091±1096

135. Behre HM, Simoni M & Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. Clinical Endocrinology 1997 47 237±240

136. JockenhoÈvel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, MuÈ ller-Wieland D, Reinwein D et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 2510±2513.

137. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 579±584.

138. Couillard C, Mauriege P, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. Diabetologia 1997 40 1178±1184.

139. Ryan AS & Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996 81 4433±4438.

140. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicholson M, Moore J, Morawiecki A et al. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. Diabetes Care 1997 20 1476±1481.

141. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R & Brabant G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 654±657.

142. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. Nature 1995 377 527±529.

143. Rentsch J & Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. FEBS Letters 1996 379 55±59.

144. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans ± studies in vivo and in vitro. Diabetes 1996 45 699±701.

145. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. Diabetes 1996 45 1435±1438.

146. Hardie L, Guilhot N & Trayhurn P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. Hormone and Metabolic Research 1996 28 685±689.

147. MacDougald OA, Hwang C-S, Fan H & Lane MD. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. PNAS 1995 92 9034±9037.

148. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F & Jeanrenaud B. The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. Diabetes 1995 44 1467± 1470.

149. Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S & Trayhurn P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996 223 660±665.

150. Patel B, Koenig J, Kaplan L & Hooi S. Increase in plasma leptin and Lep mRNA concentrations by food intake is dependent on insulin. Metabolism 1998 47 603±607.

151. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Donohoue P, Haynes W & Leibel R. Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. Metabolism 1998 47 584±591

152. Boden G, Chen X, Kolaczynski J & Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. Journal of Clinical Investigation 1997 100 1107±1113.

153. Larsson H, Elmstahl S & AhreÂn B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. Diabetes 1996 45 1580±1584

154. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. Journal of Clinical Investigation 1996 98 251±255.

155. Nagasaka S, Ishikawa S, Nakamura T, Kawakami A, Rokkaku K, Hayashi H et al. Association of endogenous insulin secretion and mode of therapy with body fat and serum leptin levels in diabetic subjects. Metabolism 1998 47 1391±1396.

156. Korbonits M, Trainer PJ, Little JA, Edwards R, Kopelman PG, Besser GM et al. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary±adrenal activity. Clinical Endocrinology 1997 46 751±757.

157. Muzzin P, Eisensmith RC, Copeland KC & Woo SL. Correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by leptin gene therapy. PNAS 1996 93 14804±14808.

158. Kulkarni RN, Wang Z-L, Wang R-M, Hurley JD, Smith DM, Ghatel MA et al. Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. Journal of Clinical Investigation 1997 100 2729±2736.

159. Harris RB. Acute and chronic effects of leptin on glucose utilization in lean mice. Biochemical and Biophysical Research Communications 1998 245 502±509.

160. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, Thomas M & Haynes W. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. Endocrinology 1997 138 3395±3401.

161. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M & Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. Endocrinology 1998 139 3863± 3870.

162. Considine RV & Caro JF. Pleiotropic cellular effects of leptin. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes 1999 6 163±169.

163. Kieffer TJ, Heller RS & Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic b-cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 1996 224 522±527.

164. Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne M, Morton NM & Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. Diabetes 1997 46 313±316.

165. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG & Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATPsensitive K+ channels in pancreatic b-cells. Diabetes 1997 46 1087±1093.

166. Chen N-G, Swick AG & Romsos DR. Leptin constrains acetylcholine- induced insulin secretion from pancreatic islets of ob/ob mice. Journal of Clinical Investigation 1997 100 1174±1179.

167. Pallett AL, Morton NM, Cawthorne MA & Emilsson V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets. Biochemical and Biophysical Research Communications 1997 238 267±270.

168. Fehmann H-C, Peiser C, Bode H-P, Stamm M, Staats P, Hedetoft C et al. Leptin: a potent inhibitor of insulin secretion. Peptides 1997 18 1267±1273.

169. Ookuma M, Ookuma K & York DA. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. Diabetes 1998 47 219±223.

170. Zhao AZ, Bornfeldt KE & Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. Journal of Clinical Investigation 1998 102 869±873.

171. Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, MoritzW, Ricordi C et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 670±676.

172. Harvey J, McKenna F, Herson P, Spanswick D & Ashford M. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. Journal of Physiology 1997 504 527±535.

173. Chen N-G & Romsos DR. Persistently enhanced sensitivity of pancreatic islets from ob/ob mice to PKC-stimulated insulin secretion. American Journal of Physiology 1997 272 E304±E311.

174. Poitout V, Rouault C, Guerre-Millo M, Briaud I & Reach G. Inhibition of insulin secretion by leptin in normal rodent islets of Langerhans. Endocrinology 1998 139 822±826.

175. Seufert J, Kieffer TJ & Habener JF. Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-de®cient ob/ob mice. PNAS 1999 96 674±679.

176. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM & Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. Nature 1997 389 374±377.

177. Koyama K, Chen G,Wang M-Y, Lee Y, Shimabukuro M, Newgard CB et al. b-cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. Diabetes 1997 46 1276±1280.

178. Chinookoswong N, Wang J-L & Shi Z-Q. Leptin restores euglycemia and normalizes glucose turnover in insulin-de®cient diabetes in the rat. Diabetes 1999 48 1487±1492.

179. Barzilai N, She L, Liu L,Wang J, Hu M, Vuguin P et al. Decreased visceral adiposity accounts for leptin effect on hepatic but not peripheral insulin action. American Journal of Physiology 1999 277 E291±E298.

180. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G et al. Speci®city of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic Neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. Diabetes 1996 45 531±535.

181. Cohen B, Novick D & Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science 1996 274 1185±1188.

182. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, ChenW, HawkinsM et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. Journal of Biological Chemistry 1997 272 27758±27763.

183. Liu L, Karkanias GB, Morales JC, Hawkins M, Barzilai N, Wang J et al. Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose ¯uxes. Journal of Biological Chemistry 1998 273 31160±31167.

184. MuÈ ller G, Ertl J, Gerl M & Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. Journal of Biological Chemistry 1997 272 10585±10593.

185. Williams LB, Ohannesian DW, Kogon BE, Jones R, Inman M, Huse J et al. Leptin increases basal and insulin-stimulated glucose uptake into human subcutaneous adipocytes. Diabetes 1998 47 A73.

186. Fukuda H, Iritani N, Sugimoto T & Ikeda H. Transcriptional regulation of fatty acid synthase gene by insulin/glucose, polyunsaturated fatty acid and leptin in hepatocytes and adipocytes in normal and genetically obese rats. European Journal of Biochemistry 1999 260 505±511.

187. Berti L, Kellerer M, Capp E & HaÈring H. Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis in C2C12 myotubes: evidence for a PI3-kinase mediated effect. Diabetologia 1997 40 606±609.

188. Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E & HaÈring H. Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase- 2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. Diabetologia 1997 40 1358±1362.

189. Ceddia R, William W & Curi R. Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation. International Journal of Obesity 1999 23 75±82.

190. Muoio DM, Dohm GL, Tapscott EB & Coleman RA. Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscles isolated from obese ob/ob mice. American Journal of Physiology 1999 276 E913±E921

191. Zimmet P & Alberti K. Leptin: is it important in diabetes? Diabetic Medicine 1996 13 501±503.

192. Taylor SI, Barr V & Reitman M. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity? Science 1996 274 1151±1152.

193. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang M-Y, Trieu F, Lee Y et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. PNAS 1997 94 4637±4641.

194. Sarmiento U, Benson B, Kaufman S, Ross L, Qi M, Scully S et al. Morphologic and molecular changes induced by recombinant human leptin in the white and brown adipose tissues of C57BL/6 mice. Laboratory Investigation 1997 77 243±256.

195. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R & Brabant G. UKPDS 20: Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 654±657.

196. Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M & Gingerich RL. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican± Americans. Diabetes 1996 45 822±824.

197. McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A et al. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. Endocrinology 1996 137 1501±1504.

198. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicholson M, Staten M et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the Metabolic Syndrome? Diabetic Medicine 1997 14 200±208.

199. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. Atherosclerosis 2006;189; 47-60 (review)].

200. Segal KR, Landt M. Relation between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes 1996;45;988-91;

201. Van Dielen FM, van't Veer C. Increased leptin concentracions correlate with increased concentration of inflammatory markers in morbidly obese individuals. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25;1759-66

202. Yutaka Kajikawa, Masae Ikeda; Association of Circulating Levels of Leptin and Adiponectin with Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease in Patients with Various Coronary Risk Factors; Int Heart J; 2011; 17-22

203. Yutaka Kajikawa, Masae Ikeda; Association of Circulating Levels of Leptin and Adiponectin with Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease in Patients with Various Coronary Risk Factors; Int Heart J; 2011; 17-22

204. Yutaka Kajikawa, Masae Ikeda; Association of Circulating Levels of Leptin and Adiponectin with Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease in Patients with Various Coronary Risk Factors; Int Heart J; 2011; 17-22

205. Yutaka Kajikawa, Masae Ikeda; Association of Circulating Levels of Leptin and Adiponectin with Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease in Patients with Various Coronary Risk Factors; Int Heart J; 2011; 17-22

206. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E 2006 Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role ofadiposity-signaling hormones and inflammatory markers. Diabetes Care29:1363–1369

207. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G 1996 Serum leptinconcentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectionalstudy. BMJ 313:965–969;

208. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stevenson JC 1998 Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndromeof cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:928–933

209. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA 2002 Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord 26:1407–1433

210. Huang KC, Lin RC Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents;

211. Wen-Cheng Li, Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults; Cardiovasc Diabetol. 2011; 10: 36. Published online 2011 April 28. doi: 10.1186/1475-2840-10-36.

213. RICCI TA, HEYMSFIELD SB, PIERSON RN JR, STAHL T, CHOWDHURY HA, SHAPSES SA: Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. Am J Clin Nutr 73: 347-352, 2001

214. Lan-Juan Zhao,Hui Jiang,Christopher J Papasian,Dev Maulik, Betty Drees, James Hamilton, Hong-Wen Deng; Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis; J Bone Miner Res. Jan 2008; 23(1): 17–29

215. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone

mineral density in men and women: The Framingham study. J Bone Miner Res. 1993;8:567–573

216. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:45–51

217. Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 1986;38:318–322

218. Lau EM, Chan YH, Chan M, Woo J, Griffith J, Chan HH, Leung PC. Vertebral deformity in chinese men: Prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. Calcif Tissue Int. 2000;66:47–52

219. Reid IR, Legge M, Stapleton JP, Evans MC, Grey AB. Regular exercise dissociates fat mass and bone density in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:1764–1768

220. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management.Am J Clin Nutr. 2004;79:907S–912S

221. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. J Clin Invest. 2004;113:846–855

222. Wisse BE, Schwartz MW. Role of melanocortins in control of obesity. Lancet. 2001;358:857–859

223. Westman Eric, Mavropoulos John, Yancy Jr. William, Volek Jeff. A Review of Low-carbohydrate Ketogenic Diets. Current Atherosclerosis Reports; 2003

224. Banks William A, et. al. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood- Brain Barrier. Diabetes; 2004

225. Herbst, Sarah K., "The Association Between Triglyceride and Leptin Levels in Obese Subjects Following a Low-Carbohydrate or Low- Fat Diet" (2006). Honors Scholar Theses. Paper 15

226. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1995. WHO Technical Report Series.

227. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 1985; 28: 412–419. 14.

228. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999;

229. NHANES 2005–2006 Data Documentation Laboratory Assessment: Triglycerides, LDL-Cholesterol, and Apoliprotein (ApoB)
230. Gordon, T. et al., Amer. J. Med. 62, 707 (1977)

231. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, Petroni ML, De Medici C, Viberti GC. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23: 1066-1073;

232. Adami GF, Civalleri D, Cella F, Marinari G, Camerini G, Papadia F, Scopinaro N. Relationships of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. Obes Surg. 2002; 12: 623-627 ;

233. García-Lorda P, Bulló M, Vilà R, del Mar Grasa M, Alemany M, Salas-Salvadó J. Leptin concentrations do not correlate with fat mass nor with metabolic risk factors in morbidly obese females. Diabetes Nutr Metab. 2001;14:329-36;

234. Mehabir S, Baer D, Johnson LL, Roth M, Campbell W, Clevidence B, Taylor PR; Body mass index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study; *Nutrition Journal* 2007, **6**:3;

235. Jürimäe T1, Sudi K, Jürimäe J, Payerl D, Rüütel K.; Relationships between plasma leptin levels and body composition parameters measured by different methods in postmenopausal women. Am J Hum Biol. 2003 Sep-Oct;15(5):628-36.

236. Zhang G et al. Nature. 2013;497:211-216

237. Mantzoros Christos. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; 1999

238. Yamauchi H, Uetsuka K, Okada T, Nakayama H, Doi K. Impaired liver regeneration after partial hepatectomy in db/ db mice. Exp Toxicol Pathol 2003;54(4):281–6.

239. Thomas T. Leptin: A potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. Joint Bone Spine. 2003;70:18–21

240. SATO M, TAKEDA N, SARUI H, TAKAMI R, TAKAMI K, HAYASHI M, SASAKI A, KAWACHI S, YOSHINO K, YASUDA K: Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. J Clin Endocrinol Metab 86: 5273-5276, 2001

241. Kratz M, von EA, Fobker M, Buyken A, Posny N, Schulte H, et al. The impact of dietary fat composition on serum leptin concentrations in healthy nonobese men and women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(11): 5008-14.

242. Martin LJ, Siliart B, Lutz T A, Biourge V , Nguyen P, Dumon HJ. Postprandial response of plasma insulin, amylin and acylated ghrelin to various test meals in lean and obese cats. Br J Nutr 2010; 103(11): 1610-9

243. Jensen MK, Koh-Banerjee P , Franz M, Sampson L, Gronbaek M, Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation 1. Am J Clin Nutr 2006; 83(2): 275-83

244. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(4): 1577-86;

245. Andreasson, A. N., Undén, AL., Elofsson, S., Brismar, K. Leptin and adiponectin: Distribution and associations with cardiovascular risk factors in men and women of the general population.Am J Hum Biol. 2012; 24: 595-601. doi: 10.1002/ajhb.22279