

REVIEWS

Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1047–1053
ISSN 1230-025X

© Copyright by Silesian Piasts
University of Medicine in Wrocław

ANDRZEJ DUBIŃSKI¹, ZYGMUNT ZDROJEWICZ²

The Influence of Obesity, Distribution of Fat Tissue and Leptin on Risk of Developing of Cardiovascular Disease in Women

Znaczenie otyłości, rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i leptyny w występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet

¹ Regional Health Centre, Internal Ward of Regional Hospital, Kamienna Góra, Poland

² Chair and Department of Endocrinology and Diabetology, Silesian Piasts University of Medicine, Wrocław, Poland

Streszczenie

Wpływ trzewnej tkanki tłuszczowej i związanej z nią otyłości androidalnej na występowanie zespołu metabolicznego i chorób układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w wielu opracowaniach naukowych. Mniej wiadomo o roli, jaką pełni podskórna tkanka tłuszczowa, zwłaszcza u kobiet i to niezależnie od stopnia otyłości. W pracy omówiono wpływ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, otyłości, nadciśnienia tętniczego oraz wieku na stężenie leptyny we krwi oraz występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet. Wskazano, iż podstawowy produkt podskórnej tkanki tłuszczowej – leptyna jest wytwarzany u kobiet w znacznie większych stężeniach. Przedstawione badania mogą świadczyć o istotnej roli hiperleptynemii w wystąpieniu i progresji miażdżycy u kobiet, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1047–1053*).

Słowa kluczowe: leptyna, otyłość, tkanka tłuszczowa podskórna, nadciśnienie tętnicze.

Abstract

The role of visceral fat and central obesity on metabolic syndrome and cardiovascular disease was well presented in literature. Comparatively, the role of abdominal subcutaneous fat, especially in women regardless of the degree of obesity, is not well known. In this study is shown the influence of the distribution of abdominal fat, obesity, hypertension and age on leptin concentration and the development of cardiovascular diseases. It is also presented, that the main product of abdominal subcutaneous fat-leptin is produced by female organisms and the concentration of leptin is much higher. This research may provide evidence, that hyperleptinemia and risk of developing of atherosclerosis, especially in postmenopausal women, are strictly connected and hyperleptinemia is of great importance (*Adv Clin Exp Med 2006, 15, 6, 1047–1053*).

Key word: leptin, obesity, abdominal subcutaneous fat, hypertension.

Zwiększoną masę ciała stwierdza się u ponad 50% osób dorosłych. Otyłość określona na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI – *body mass index*) większego niż 30 kg/m² występuje u około 20% osób [1]. W badaniach przeprowadzonych przez Milewicz et al. obejmujących 25 400 mieszkańców Dolnego Śląska w wieku 20–40 lat wykazano, że w latach 1993–2003 odsetek otyłych kobiet zwiększył się z 8,9 do 15,0%, [2]. Zarówno nadwaga (BMI od 25 kg/m² do 29,9 kg/m²), jak i otyłość (BMI powyżej 30 kg/m²) są przyczyną zwiększonej zachorowalności na choroby układu

sercowo-naczyniowego, w tym między innymi na chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze, udar mózgu czy cukrzycę typu 2 [1]. U osób otyłych stwierdza się również zwiększone ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów. U kobiet taką korelację wykazano w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych, raka trzonu macicy, raka jajnika oraz w grupie kobiet, zwłaszcza powyżej 65. r.ż., raka sutka. U mężczyzn natomiast otyłość jest związana z częstszym występowaniem nowotworu jelita grubego, gruczołu krokowego oraz trzustki [3].

Do oceny stopnia otyłości oraz określenia rozmieszczenia tkanki tłuszczowej stosuje się różne techniki badawcze, w tym między innymi tomografię komputerową, jądrowy rezonans magnetyczny, badanie ultrasonograficzne, impedancję bioelektryczną, pomiar przewodnictwa elektrycznego. Uzyskane na podstawie tych badań wyniki odznaczają się dużą zgodnością zarówno w odniesieniu do ilości tkanki tłuszczowej trzewnej, podskórnej, jak i całkowitej. Wskaźniki takie, jak stosunek obwodu talii do obwodu biodra (WHR – *waist/hip ratio*) oraz pomiar obwodu talii pozwalają z dużą dokładnością określić ilość m.in. tkanki tłuszczowej trzewnej [4].

Wynikająca ze zwiększenia tkanki tłuszczowej trzewnej otyłość androidalna jest uznanym czynnikiem ryzyka wczesnej miażdżycy i związanych z tym powikłań narządowych. Trzewna tkanka tłuszczowa uwalnia do krążenia wrotnego wolne kwasy tłuszczowe (FFA – *free fatty acids*), które są wykorzystywane do wytwarzania glukozy oraz lipoprotein. Nadmiar FFA hamuje sekrecję insuliny oraz jej wiązanie przez komórki wątrobowe, prowadząc między innymi do oporności na insulinę oraz hiperinsulinemii – podstawowych nieprawidłowości zespołu metabolicznego [5]. Zgodnie z raportem panelu ekspertów dotyczącym rozpoznania i leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej (The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – ATP III) wystąpienie zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe, zwłaszcza w grupie osób z otyłością centralną. Rozpoznanie zespołu metabolicznego jest możliwe, gdy wystąpią co najmniej trzy z następujących czynników przedstawionych przez ATP III: obwód talii powyżej 102 cm u mężczyzn oraz powyżej 88 cm u kobiet, stężenie triglicerydów w surowicy równe lub wyższe od 150 mg/dl (1,69 mmol/l), stężenie cholesterolu HDL poniżej 40 mg/dl (1,04 mmol/l) u mężczyzn i poniżej 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u kobiet, stężenie na czczo glukozy w osoczu krwi żyłnej równe lub wyższe od 110 mg/dl (6,1 mmol/l) oraz ciśnienie tętnicze równe lub wyższe od 130/85 mm Hg [6]. Uwzględniając podane przez ATP III kryteria zespół metaboliczny rozpoznano w populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej u ponad 40% osób w wieku co najmniej 60 lat oraz u około 7% w wieku 20–29 lat [7].

U otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym łączne wystąpienie kolejnych czynników zespołu metabolicznego oraz zwiększenie ich wartości dodatnio koreluje z masą ciała, wskaźnikiem BMI, ilością tkanki tłuszczowej trzewnej, ilością tkanki nietłuszczowej, a także stężeniem w surowicy roz-

puszczalnych receptorów dla czynnika martwicy nowotworów TNF- α (*soluble TNF receptor 1*, sTNFR1) [8]. W okresie pomenopauzalnym zwiększa się ilość tkanki tłuszczowej trzewnej o ponad 40%, brzusznej tkanki tłuszczowej podskórnej natomiast o około 20% [9]. Zwiększenie masy ciała i wystąpienie zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej wynika z, będącego następstwem procesu starzenia, zmniejszenia stężeń wielu hormonów, przede wszystkim estrogenów, dehydroepiandrosteronu (DHEA), hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego I (IGF-1) [10]. U kobiet w okresie pomenopauzalnym zwiększa się ponadto stężenie leptyny i galaniny oraz zmniejsza się stężenia neuropeptydu Y [11]. Zmiany te decydują między innymi o zachowaniach żywieniowych, prowadząc do częstszego występowania centralnej otyłości u kobiet po okresie menopauzy.

Znaczenie leptyny oraz rola podskórnej tkanki tłuszczowej w jej wytwarzaniu i sekrecji

Rola podskórnej tkanki tłuszczowej w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób układu sercowo-naczyniowego jest nie do końca poznana, pomimo, że jej znaczenie w wytwarzaniu i sekrecji wielu cytokin prozapalnych oraz leptyny było przedstawione w pracach naukowych [12, 13].

Podstawowym działaniem leptyny jest hamowanie apetytu oraz regulacja zużycia energii – zarówno przez zwiększenie termogenezy, jak i metabolizmu węglowodanów. Leptyna, wpływając bezpośrednio na ośrodki podwzgórza, powoduje zwiększenie aktywności współczulnej m.in. w rdzeniu nadnerczy, tkance tłuszczowej, nerkach oraz naczyniach krwionośnych mięśni poprzecznie prążkowanych. Wystąpienie selektywnej oporności na niektóre z jej działań może być przyczyną cięższego przebiegu nadciśnienia tętniczego lub też wczesnych powikłań narządowych miażdżycy, zwłaszcza w grupie otyłych kobiet [14, 15].

Leptyna jest wytwarzana przede wszystkim w podskórnej tkance tłuszczowej, która w obszarze jamy brzusznej jest zbudowana z dwóch różniących się funkcjonalnie i morfotycznie struktur oddzielonych od siebie powięzią. Część znajdująca się poniżej powięzi wykazuje właściwości podobne do tkanki tłuszczowej trzewnej sieci mniejszej, sieci większej oraz krezki. W porównaniu z częścią znajdującą się bardziej powierzchownie część głębsza, która w obszarze jamy

brzuszej stanowi około $\frac{3}{4}$ całkowitej ilości tkanki tłuszczowej podskórnej, przejawia większą oporność na działanie insuliny oraz mniejszą dodatnią korelację w stosunku do stężenia leptyny we krwi. Ilość tkanki tłuszczowej poniżej powięzi nie różni się istotnie w zależności od płci w przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej powyżej powięzi, której jest istotnie więcej u kobiet, zwłaszcza w okresie przed menopauzą i to niezależnie od wielkości masy ciała [16].

W badaniach przeprowadzonych przez Westerbacka et al. wykazano, że w grupie kobiet (średni wiek 42 ± 1 lat) występuje co najmniej dwukrotnie więcej tkanki tłuszczowej podskórnej aniżeli w porównywalnej pod względem ilości tkanki tłuszczowej trzewnej grupie mężczyzn (średni wiek: 41 ± 1 lat) [17].

Leptyna jest wytwarzana w znacznie mniejszych ilościach także w obszarze podwzgórza, przysadki mózgowej, łożysku, mięśniach poprzecznie prążkowanych, nabłonku przewodu pokarmowego oraz sutku [18].

Znaczenie podskórnej tkanki tłuszczowej w wytwarzaniu i sekrecji leptyny przedstawiono w wielu pracach naukowych, w których poddano analizie grupy osób różniące się wiekiem, płcią i zawartością tkanki tłuszczowej [19–25]. W 1996 r. Caprio et al. jako jedni z pierwszych wykazali istnienie zależności ($r = 0,84$, $P < 0,001$) między stężeniem leptyny we krwi a ilością podskórnej tkanki tłuszczowej mierzonej za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego. Badania te, które przeprowadzono wśród szczupłych i otyłych dzieci oraz dorosłych, wykazały, że u osób z większą ilością podskórnej tkanki tłuszczowej stężenie leptyny jest istotnie wyższe [19]. W pracy Minocci et al., przedstawiającej badania 147 otyłych dorosłych (średnia wartość BMI: $42,3 \pm 5,9$ kg/m²) również oceniono zmiany stężenia leptyny we krwi w zależności między innymi od zmierzonej ultrasonograficznie wielkości tkanki tłuszczowej podskórnej oraz przedotrzewnowej. Autorzy ci stwierdzili istnienie dodatniej korelacji między wielkością tkanki tłuszczowej podskórnej a stężeniem leptyny badanym metodą radioimmunologiczną (RIA – *radioimmunoassay*) oraz brak takiej korelacji w odniesieniu do tkanki tłuszczowej przedotrzewnowej [20]. Podobną zależność między stężeniem leptyny we krwi a określoną na podstawie tomografii komputerowej jamy brzusznej zawartością tkanki tłuszczowej podskórnej przedstawili Cnop et al., którzy do badań włączyli osoby szczupłe o różnej wrażliwości na insulinę [21].

Hube et al. stwierdzili większą ekspresję mRNA leptyny w podskórnej tkance tłuszczowej w porównaniu z tkanką tłuszczową trzewną u 25 otyłych dorosłych (średni BMI: $48,9 \pm 9,7$ kg/m²) i to

niezależnie od wielkości BMI, WHR i obecności lub nie zaburzonej tolerancji glukozy czy cukrzycy typu 2 [22]. Montague et al. także wykazali większe stężenie mRNA leptyny w podskórnej tkance tłuszczowej aniżeli w tkance tłuszczowej sieci u osób z prawidłową masą ciała i niewielką otyłością, niezależnie od płci badanych. Wykazali oni również, że u kobiet stężenie to jest tym większe, im większy jest wskaźnik BMI [23]. Schoof et al. natomiast stwierdzili większą u osób dorosłych niż u dzieci ekspresję mRNA leptyny w tkance tłuszczowej podskórnej oraz tkance tłuszczowej sieci i krezki. Stężenie mRNA leptyny w tkance tłuszczowej podskórnej wykazywało dodatnią korelację ze stężeniem leptyny we krwi i to niezależnie od wieku badanych [24].

Fajardo et al. wykazali, że w porównywalnej w odniesieniu do BMI grupie kobiet stężenie mRNA leptyny w podskórnej tkance tłuszczowej jest istotnie większe w okresie przed menopauzą aniżeli po okresie menopauzy [25]. Badania te wskazują na podstawowe znaczenie podskórnej tkanki tłuszczowej w wydzielaniu leptyny, zwłaszcza u kobiet. Wpływ na sekrecję tego hormonu ma również wiek i wielkość BMI. Obecność zaś lub nieobecność zaburzonej tolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2 nie ma istotnego znaczenia.

Wpływ otyłości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego

Całkowita ilość tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczenie mają istotny wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego. U kobiet z porównywalnym BMI wskaźnik WHR jest po menopauzie znacznie wyższy aniżeli przed menopauzą [26]. Różnice te dotyczą zarówno kobiet z prawidłową masą ciała, z nadwagą, jak i otyłością [27]. Wystąpienie centralnej otyłości w tej grupie zależy przede wszystkim od zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej trzewnej [28]. Stwierdzone u kobiet po okresie menopauzy zwiększenie częstości chorób układu sercowo-naczyniowego i występujące zaburzenia metaboliczne są, jak wskazują badania, istotnie związane z niekorzystnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej [29].

W badaniach przeprowadzonych przez You et al. wykazano, że w grupie otyłych kobiet (średni BMI $33,0 \pm 0,6$ kg/m²) będących w okresie pomenopauzalnym, u których stwierdza się typowe nieprawidłowości zespołu metabolicznego, występu-

je większa ilość tkanki tłuszczowej trzewnej [30]. Park i Lee stwierdzili, że w następstwie 12-tygodniowych programów zmniejszających masę ciała zmniejszenie brzusznej tkanki tłuszczowej trzewnej w większym stopniu obniża stężenie triglicerydów we krwi oraz stężenie na czczo glukozy w osoczu krwi żyłnej aniżeli łączne zmniejszenie podskórnej tkanki tłuszczowej, masy ciała oraz wskaźnika BMI [31].

Podobnie i w innych badaniach wskazano na podstawowe znaczenie trzewnej tkanki tłuszczowej w występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego i to niezależnie od płci czy wieku badanych [32–34].

Jak wynika z przedstawionych badań wystąpienie centralnej otyłości w następstwie zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej trzewnej wiąże się u kobiet będących po menopauzie ze zwiększoną zachorowalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wpływ otyłości oraz menopauzy na stężenie leptyny we krwi

U kobiet stężenie leptyny jest trzykrotnie większe aniżeli w porównywalnych grupach mężczyzn [35]. Jest ono szczególnie duże u osób otyłych, zwłaszcza obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Wielkość zwiększenia stężenia leptyny w następstwie wzrostu zarówno BMI, jak i procentowej zawartości tłuszczu jest także istotnie większa u kobiet [36].

W jednym z nowszych badań przeprowadzonych wśród mieszkańców Maroka potwierdzono istnienie dodatniej korelacji między stężeniem leptyny we krwi a wskaźnikiem BMI [37]. Podobne zależności wykazano także w wielu innych wcześniejszych pracach, również w odniesieniu do wielkości obwodu talii, biodra i wskaźnika WHR [38–40].

W badaniach jednak, przeprowadzonych przez Martinez-Carpio et al., obejmujących 52 kobiety w okresie pomenopauzalnym, nie wykazano istotnych różnic między stężeniem leptyny we krwi a wskaźnikiem WHR, pomimo stwierdzenia dodatniej korelacji między leptyną a masą ciała, wskaźnikiem BMI oraz wielkością obwodów: klatki piersiowej, talii i bioder [41].

Douchi T. et al. poddali badaniom dwie grupy kobiet, jedną w okresie przedmenopauzalnym oraz drugą po menopauzie o takiej samej całkowitej ilości tkanki tłuszczowej, procentowej zawartości tłuszczu oraz wskaźniku BMI. Wykazali, że między obiema grupami nie zachodzą istotne statys-

tycznie różnice w odniesieniu do stężenia leptyny we krwi i wartości ilorazu całkowitej ilości tkanki tłuszczowej do stężenia leptyny [42]. Hadji et al. także nie wykazali istotnych różnic w korelacji między stężeniem leptyny we krwi a wskaźnikiem BMI oraz stężeniem estrogenu między różnymi w odniesieniu do okresu menopauzy grupami kobiet [43]. W badaniach Tufano et al., obejmujących kobiety otyłe (wskaźnik BMI powyżej 30 kg/m²), bez nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zaburzonej tolerancji glukozy, stężenie leptyny we krwi było istotnie większe w grupie osób po menopauzie aniżeli przed menopauzą. Takich zależności nie wykazano natomiast w odniesieniu do osób z prawidłową masą ciała [44].

U kobiet stężenie leptyny we krwi jest większe aniżeli u mężczyzn i wykazuje dodatnią korelację z BMI niezależnie od wieku. Niejednoznaczne są natomiast badania oceniające wpływ typu otyłości na stężenie leptyny. Wydaje się, iż u osób otyłych stężenie leptyny jest większe po menopauzie.

Znaczenie hiperleptynemia i wpływu nadciśnienia tętniczego na stężenie leptyny we krwi

W wyniku pobudzenia przez leptynę ośrodków w podwzgórzu dochodzi między innymi do zwiększenia wydzielania adrenaliny przez nadnercza. Adrenalina, działając bezpośrednio na receptory w tkance tłuszczowej, hamuje wydzielanie leptyny. To ujemne sprzężenie zwrotne może być jednak z powodu znacznie słabszego pobudzenia układu współczulnego niewystarczające. Występująca w związku z tym hiperleptynemia będzie wskazywała na nieprawidłową regulację wytwarzania tego hormonu.

Znaczenie hiperleptynemia i występującej selektywnej oporności na działanie leptyny u osób otyłych oraz obciążonych nadciśnieniem tętniczym nie jest do końca wyjaśnione.

Papadopoulos et al. stwierdzili, iż u osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym stężenie leptyny we krwi jest większe, liczba jej receptorów natomiast niższa aniżeli w grupie z prawidłowymi wartościami ciśnienia [45]. Canatan et al. również wykazali, że stężenie leptyny we krwi i stosunek leptyny do wskaźnika BMI są większe u osób chorych na nadciśnienie tętnicze aniżeli u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u otyłych i szczególnie w grupie kobiet [46]. Podobne wyniki przedstawiono również i w innej pracy [47]. W badaniach Mallamaci et al., do których włączono kobiety

o podobnej ilości tkanki tłuszczowej określonej za pomocą metody impedancji bioelektrycznej, nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach leptyny we krwi w zależności od wysokości ciśnienia tętniczego [48].

W przedstawionej przez J. Ren analizie publikacji dotyczących roli leptyny w występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego wskazano, że wpływ tego hormonu będzie różny w zależności od jego stężenia we krwi. W hiperleptynemii wystąpi osłabienie wielu jego działań, w tym hamującego łaknienie i zwiększającego zużycie energii przy jednoczesnym zwiększeniu aktywności współczulnej i niekorzystnym bezpośrednim wpływie na śródbłonek. Przy prawidłowym stężeniu leptyny zostaną zachowane wszystkie jej funkcje. U osób otyłych, obciążonych nadciśnieniem tętniczym w wyniku ośrodkowego wpływu leptyny zwiększy się aktywność włókien współczulnych prowadzących do nerek; występujące wskutek tego pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron spowoduje zwiększenie retencji sodu, objętości wewnątrznaczyniowej i oporu obwodowego. Wszystkie te działania będą prowa-

dzić do cięższego przebiegu nadciśnienia tętniczego [49]. Mimo współistniejącej otyłości nie wystąpi jednak podwyższenie termogenezy oraz zmniejszenie łaknienia, co przyczyni się do dalszego przyrostu tkanki tłuszczowej, zwiększenia wydzielania leptyny i w następstwie nasilenia już istniejącej hiperleptynemii.

Wartości stężeń leptyny we krwi, przy których regulacja zużycia energii oraz przyjmowania pokarmów będzie zaburzona, mogą być różne i zależeć od płci, wskaźnika BMI, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, innych wskaźników antropometrycznych oraz od współistniejących zaburzeń metabolicznych, w tym hiperinsulinemii oraz insulinoporności, a także współistniejących schorzeń, między innymi od, będącego naturalnym następstwem otyłości, nadciśnienia tętniczego. Być może powszechne badanie stężenia leptyny we krwi i ocena ilości tkanki tłuszczowej trzewnej oraz podskórnej przyczyni się do lepszego przedstawienia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, szczególnie w grupach kobiet otyłych, zwłaszcza będących w okresie pomenopauzalnym.

Piśmiennictwo

- [1] **Lean ME:** Obesity: burdens of illness and strategies for prevention or management. *Drugs Today (Barc)* 2000, 36, 773–784.
- [2] **Milewicz A, Jedrzejuk D, Lwow F, Bialynicka AS, Lopatynski J, Mardarowicz G, Zahorska-Markiewicz B:** Prevalence of obesity in Poland. *Obes Rev* 2005, 6, 113–114.
- [3] **Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK:** Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005, 93, 1062–1067.
- [4] **Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, DeFronzo RA:** Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 1995, 44, 1617–1625.
- [5] **Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF:** Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002, 34, 616–621.
- [6] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2486–2497.
- [7] **Ford ES, Giles WH, Dietz WH:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287, 356–359.
- [8] **You T, Ryan AS, Nicklas BJ:** The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 5517–5522.
- [9] **Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET:** Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 904, 502–506.
- [10] **Milewicz A, Tworowska U, Demissie M:** Menopausal obesity—myth or fact? *Climacteric* 2001, 4, 273–283.
- [11] **Milewicz A, Bidzinska B, Mikulski E, Demissie M, Tworowska U:** Influence of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels. *Gynecol Endocrinol* 2000, 14, 196–203.
- [12] **You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ:** Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, 288, E741–E747.
- [13] **Coppack SW:** Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001, 60, 349–356.
- [14] **Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M:** Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003, 41, 1072–1079.
- [15] **Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S:** Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2000, 33, 605–618.
- [16] **Kelley DE, Thaete F, Troost F, Huwe T, Goodpaste BH:** Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 278, E941–E948.

- [17] **Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Fredriksson J, Yki-Jarvinen H:** Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. *Diabetologia* 2004, 47, 1360–1369.
- [18] **Moschos S, Chan J L, Mantzoros CS:** Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002, 77, 433–444.
- [19] **Caprio S, Tamborlane WV, Silver D, Robinson C, Leibel R, McCarthy S, Grozman A, Belous A, Maggs D, Sherwin RS:** Hyperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. *Am J Physiol* 1996, 271, 626–630.
- [20] **Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, Petroni ML, de Medici C, Viberti GC, Liuzzi A:** Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24, 1139–1144.
- [21] **Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzlaff BM, Walden CE, Knopp RH, Kahn SE:** The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002, 51, 1005–1015.
- [22] **Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, Hauner H:** Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996, 28, 690–693.
- [23] **Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O’Rahilly S:** Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997, 46, 342–347.
- [24] **Schoof E, Stuppy A, Harig F, Carbon R, Horbach T, Stohr W, Rascher W, Dotsch J:** Comparison of leptin gene expression in different adipose tissues in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2004, 150, 579–584.
- [25] **Fajardo ME, Malacara JM, Martinez-Rodriguez HG, Barrera-Saldana HA:** Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids* 2004, 69, 425–430.
- [26] **Garaulet M, Perez-Llamas F, Baraza JC, Garcia-Prieto MD, Fardy PS, Tebar FJ, Zamora S:** Body fat distribution in pre- and postmenopausal women: metabolic and anthropometric variables. *J Nutr Health Aging* 2002, 6, 123–126.
- [27] **Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y:** Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J* 2002, 49, 503–509.
- [28] **Kanaley JA, Sames C, Swisher L, Swick AG, Ploutz-Snyder LL, Steppan CM, Sagendorf KS, Feiglin D, Jaynes EB, Meyer RA, Weinstock RS:** Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metabolism* 2001, 50, 976–782.
- [29] **Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB:** Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005, 165, 777–783.
- [30] **You T, Ryan AS, Nicklas BJ:** The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 5517–5522.
- [31] **Park HS, Lee K:** Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med* 2005, 22, 266–272.
- [32] **von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Suci G, Helleberg I, Kristensen L, von Eyben R:** Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27, 941–949.
- [33] **Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V:** Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004, 28, 1018–1025.
- [34] **Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS, Berman DM, Lynch NA, Dennis KE:** Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care* 2003, 26, 1413–1420.
- [35] **Ruhl CE, Everhart JE:** Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr* 2001, 74, 295–301.
- [36] **Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey WT:** The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82, 1293–1300.
- [37] **Lyoussi B, Ragala MA, Mguil M, Chraibi A, Israili ZH:** Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans. *Clin Exp Hypertens* 2005, 27, 377–394.
- [38] **Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP:** Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20, 904–908.
- [39] **Hu FB, Chen C, Wang B, Stampfer MJ, Xu X:** Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution, and blood pressure in a rural Chinese population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001, 25, 121–125.
- [40] **Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, Schick F, Haring HU, Stumvoll M:** Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003, 11, 368–372.
- [41] **Martinez-Carpio PA, Fiol C, Hurtado I, Arias C, Ruiz E, Orozco P, Corominas A:** Relation between leptin and body fat distribution in menopausal status. *J Physiol Biochem* 2003, 59, 301–307.
- [42] **Douchi T, Iwamoto I, Yoshimitsu N, Kosha S, Nagata Y:** Leptin production in pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2002, 42, 219–223.

- [43] **Hadji P, Hars O, Bock K, Sturm G, Bauer T, Emons G, Schulz KD:** The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 2000, 143, 55–60.
- [44] **Tufano A, Marzo P, Enrini R, Morricono L, Caviezel F, Ambrosi B:** Anthropometric, hormonal and biochemical differences in lean and obese women before and after menopause. *J Endocrinol Invest* 2004, 27, 648–653.
- [45] **Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Paizis IA, Hatzizacharias AN, Perrea D, Votteas VV:** Human soluble leptin receptor number in healthy normotensive individuals with high normal blood pressure. *Am J Hypertens* 2005, 18, 1001–1004.
- [46] **Canatan H, Bakan I, Akbulut M, Baydas G, Halifeoglu I, Gursu MF:** Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocrinol Res* 2004, 30, 95–105.
- [47] **Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT:** Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005, 19, 535–541.
- [48] **Mallamaci F, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tripepi R, Zoccali C:** Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 13, 914–920.
- [49] **Ren J:** Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004, 181, 1–10.

Adres do korespondencji:

Andrzej Dubiński
ul. 15-lecia 99
58-309 Wałbrzych
tel.: 0 75 744 92 68, 601 40 74 93
e-mail: dolvita@mp.pl

Conflict of interest: None declared

Praca wpłynęła do Redakcji: 9.01.2006 r.
Po recenzji: 12.05.2006 r.
Zaakceptowano do druku: 12.05.2006 r.

Received: 9.01.2006
Revised: 12.05.2006
Accepted: 12.05.2006