

**Сердюк В.Н., Ищенко В.А.**

*КЗ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница», Украина; e-mail: valeriserdiuk2@gmail.com*

## **Содержание лептина в крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии**

**Резюме.** В крови у 80 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (средний возраст  $58,20 \pm 0,99$  лет, продолжительность заболевания –  $9,19 \pm 0,16$  лет, содержание гликированного гемоглобина –  $HbA_{1c} - 9,10 \pm 0,16$  %) на разных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) с помощью дисперсионного анализа была выявлена положительная ассоциация содержания лептина с тяжестью диабетической ретинопатии. Результаты изучения лептинрезистентности как кластера метаболического синдрома у пациентов с СД и ожирением показали, что для всех стадий ДР характерны высокие содержания лептина в крови, достигающие максимальных значений на 2-й стадии, когда на глазном дне уже появляются предвестники сосудистой пролиферации. Показано, что степень гиперлептинемии, обусловленной развитием ожирения у пациентов с диабетом, может рассматриваться в качестве фактора риска перехода ДР с 1-й стадии на 2-ю и 3-ю независимо от возраста, длительности диабета, компенсации углеводного обмена и типа сахароснижающей терапии.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, ожирение, лептин.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Роль гормонов жировой ткани, в частности лептина и других липоцитокинов, отражающих степень развития метаболического синдрома (МС), ожирения и хронического воспаления при сахарной диабете (СД) 2-го типа, в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР) в настоящее время является предметом активного обсуждения [1, 2]. Лептин (от др.-греч. *λεπτός* – тонкий) – полифункциональный гормон пептидной природы, синтезирующийся главным образом в клетках белой жировой ткани. Относится к адипокинам (гормонам жировой ткани) и играет важную роль в регуляции аппетита, энергетического обмена и массы тела. Кроме того, лептин стимулирует клеточную пролиферацию и может способствовать ангиогенезу и неоваскуляризации, усугубляя течение диабетической ретинопатии [9–11]. Не у всех пациентов с плохим контролем сахарного диабета со временем развиваются тяжелые формы диабетической ретинопатии, в связи с чем актуальным является поиск предикторов её прогрессирования.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение содержания лептина в крови у пациентов с СД 2-го типа на разных стадиях ДР с учётом факторов риска прогрессирования заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 123 пациентов (246 глаз), разделённых на 2 группы. Первая группа (контрольная) состояла из лиц с МС без СД 2-го типа (23 человека обоего пола, средний возраст  $49,26 \pm 2,14$  лет), вторая – из 80 пациентов обоего пола с СД 2-го типа, ожирением и ДР (возраст  $58,20 \pm 0,99$  лет, продолжительность диабета  $9,19 \pm 0,16$  лет, содержание гликированного гемоглобина –  $HbA_{1c}$  –  $9,10 \pm 0,16$  %). Критериями включения в исследование были добровольное информированное согласие пациента, наличие у них СД 2-го типа, ДР и ожирения. Критериями исключения были наличие эндокринной и соматической патологии, приводящей к ожирению, декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, приём нейролептиков и антидепрессантов, наличие протеинурии, клинически значимой макулопатии, глаукомы и катаракты. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2008 года. Наличие ожирения как кластера МС устанавливали согласно признанным ВОЗ Рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, ATP III, 2001) и консенсуса Всемирной федерации по изучению сахарного диабета (IDF) [3]. Тип сахароснижающей терапии включал в себя: 1 – диета и метформин, 2 – метформин и пероральные сахароснижающие препараты, 3 – инсулинотерапия. Содержание лептина в крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора iEMS Reader MF “Multiscan” (Финляндия) с помощью наборов LEPTIN ELISA KIT («DRG», США). За норму считали содержание лептина в сыворотке или плазме крови  $2,05$ – $11,09$  нг/мл. Офтальмологическое обследование проводили по общепринятой методике, включающей визиометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию в соответствии со стандартами Международного совета офтальмологов 2013 года. Независимые выборки сравнивали с помощью одно- или двухфакторного дисперсионного анализа. Первоначально проводили проверку распределения количественных показателей по всей выборке данных на соответствие закону Гаусса и в зависимости от типа распределения использовали параметрический критерий Фишера или непараметрический критерий Крускала–Уоллиса. Статистические характеристики представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $\pm m$ ), а также 95%-го доверительного интервала (CI). Уровень статистической значимости различий считали, если  $P < 0,05$ . Статистический анализ результатов проводили с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ показал, что у пациентов с СД 2-го типа и ожирением на 1-й стадии ДР наблюдалось умеренно повышенное содержание лептина (табл. 1). Дисперсионный анализ выявил, что в этой группе пациентов с СД содержание лептина может быть ниже ( $P=0,02$ ), чем у лиц с ожирением (контроль). При сравнении групп пациентов с диабетом было выявлено, что у больных на 2-й ста-

**Таблица 1**

**Содержание лептина в крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии (M ± m; 95% CI)**

Гормон	Ожирение (контроль; n=23)	Диабетическая ретинопатия			
		1-я стадия (n=42)	2-я стадия (n=20)	3-я стадия (n=18)	2-я и 3-я ста- дии (n=38)
Лептин, нг/мл	28,02 ± 3,64	18,45 ± 2,69	32,37 ± 5,82	23,14 ± 6,18	28,03 ± 4,24
	22,89 – 33,15	14,65 – 22,25	24,17– 40,57	14,43– 31,84	22,05– 34,00
		P <sub>1</sub> = 0,02	P <sub>2</sub> = 0,005		P <sub>2</sub> = 0,05

Примечания: здесь и в табл. 2–5: n – количество обследуемых, P – уровень статистической значимости различий (F-критерий), CI – доверительный интервал.

дии ДР имеет место увеличение (P=0,005) этого показателя (32,37±5,82 нг/мл; 95 % CI 24,17 – 40,57 нг/мл) по сравнению со значениями у пациентов с 1-й стадией ДР. Содержание лептина у пациентов со 2-й и 3-й стадиях ДР статистически значимо не отличались между собой. Аналогичная тенденция выявилась и при условном объединении 2-й и 3-й стадии по патогномичному признаку в одну стадию (наличие предвестников пролиферации либо её наличие de facto): концентрация лептина была также выше по сравнению с 1-й стадией ДР (P=0,05; см. табл. 1).

При изучении содержания лептина у пациентов с СД 2-го типа и ожирением как потенциального предиктора прогрессирования ДР представляет интерес рассмотрение вклада таких факторов утяжеления основной патологии (СД 2-го типа), как возраст пациента, длительность заболевания, степень компенсации диабета (по гликированному гемоглобину) и тип терапии сахароснижающей терапии, которая использовалась. С этой целью нами был предпринят двухфакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены ниже.

Как следует из табл. 2 в возрасте до 60 лет наивысшая средняя концентрация лептина наблюдалась у пациентов с диабетом на 2-й стадии ДР и у пациентов в возрасте свыше 60 лет на 2-й и 3-й стадиях. При этом интегрально в целом наи-

**Таблица 2**

**Содержание лептина в крови (нг/мл) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от возраста пациентов (M ± m; 95% CI)**

Возраст пациентов	Диабетическая ретинопатия			
	1-я стадия (n=25)	2-я стадия (n=8)	3-я стадия (n=9)	2-я и 3-я стадии (n=17)
до 60 лет	17,25 ± 3,14	28,34 ± 9,06	12,92 ± 7,85	19,53 ± 5,91
	10,95– 23,55	10,16– 46,52	2,81 – 28,67	7,67 – 31,39
	(n=17)	(n=12)	(n=9)	(n=21)
свыше 60 лет	20,21 ± 3,8	34,39 ± 6,41	33,35 ± 7,85	33,97 ± 4,94
	12,58– 27,85	21,53– 47,25	17,61– 49,09	24,05 – 43,89

высшее среднее значение этого показателя имела место у пациентов в возрасте свыше 60 лет на 2-й стадии ДР. Наблюдались различия ( $P=0,03$ ) между группой пациентов на 1-й стадии ДР в возрасте до 60 лет по сравнению с группой больных в возрасте старше 60 лет на 2-й и 3-й стадиях.

Длительность диабета также была ассоциирована с более высоким содержанием лептина: среднее значение этого показателя у пациентов на 2-й и 3-й стадиях ДР с продолжительностью диабета свыше 10 лет был выше ( $P=0,05$ ) по сравнению с одноименным показателем у пациентов на 1-й стадии ДР при длительности СД до 10 лет (табл. 3). Наивысшее среднее значение содержания лептина имело место у пациентов с диабетом до 10 лет на 2-й стадии ДР и у пациентов с диабетом более 10 лет на 3-й стадии ДР. В целом интегрально наивысшая средняя концентрация лептина была у пациентов с диабетом свыше 10 лет на 3-й стадии ДР.

Что касается интегрального показателя компенсации гипергликемии, то имела место тенденция ( $P=0,08$ ) к более высокому среднему содержанию лептина у пациентов на 2-й и 3-й стадиях ДР с  $HbA1C > 8\%$  по сравнению с пациентами на 1-й стадии с  $HbA1C \leq 8\%$  (табл. 4). При  $HbA1C \leq 8\%$  и  $HbA1C > 8\%$  наивысшее значение этого показателя наблюдалось у пациентов на 2-й стадии ДР. При этом интегрально в целом наивысшая средняя концентрация лептина была у пациентов с  $HbA1C > 8\%$  на 2-й стадии ДР.

Тип терапии СД 2-го типа, как показали собственные результаты, статистически значимо не повлиял на среднее значения концентрации лептина в крови на всех стадиях ДР. При всех типах сахароснижающей терапии наивысшее среднее значение этого показателя имело место у пациентов на 2-й стадии ДР. Интегрально в целом наивысшая средняя концентрация лептина была у пациентов с типом терапии: диета и метформин на 2-й стадии ДР (табл. 5).

**Таблица 3**

**Содержание лептина в крови (нг/мл) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от длительности диабета ( $M \pm m$ ; 95% CI)**

Длительность диабета	Диабетическая ретинопатия			
	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия	2-я и 3-я стадии
до 10 лет	(n=30)	(n=9)	(n=12)	(n=21)
	$17,05 \pm 2,80$	$35,17 \pm 7,66$	$13,14 \pm 6,85$	$22,93 \pm 5,26$
	11,43 – 22,66	19,79 – 0,55	0,77 – 26,90	12,38 – 33,48
свыше 10 лет	(n=12)	(n=11)	(n=6)	(n=17)
	$21,95 \pm 4,42$	$30,13 \pm 6,85$	$39,79 \pm 8,85$	$33,75 \pm 5,58$
	13,07 – 30,83	16,37 – 43,89	22,03 – 57,55	22,56 – 44,95
				$P = 0,05$

Примечания: P – уровень статистической значимости различий по сравнению с 1-й стадией при длительности диабета до 10 лет.

**Таблица 4**

**Содержание лептина в крови (нг/мл) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от содержания HbA<sub>1c</sub> (M ± m; 95% CI)**

Содержание гемоглобина	Диабетическая ретинопатия			
	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия	2-я и 3-я стадии
HbA <sub>1c</sub> ≤ 8 %	(n=15)	(n=4)	(n=7)	(n=11)
	8,15 ± 4,12 9,88 – 26,42	22,87 ± 11,28 0,22 – 45,52	12,34 ± 9,21 6,14 – 30,83	16,55 ± 7,06 2,39 – 30,71
HbA <sub>1c</sub> > 8 %	(n=26)	(n=16)	(n=9)	(n=27)
	18,8 ± 3,13 12,52 – 25,08	35,09 ± 6,03 22,98 – 47,19	29,61 ± 7,13 15,29 – 43,93	32,81 ± 4,55 23,67 – 41,95

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализируя содержание лептина в крови у больных СД 2-го типа можно утверждать, что для 1-й стадии ДР свойственна умеренная гиперлептинемия как в целом, так и для групп сравнения в зависимости от возраста больных, длительности диабета, концентрации гликированного гемоглобина и типа сахароснижающей терапии. Статистически значимые изменения содержания лептина в крови проявляются в том, что для препролиферативной стадии ДР характерен более низкий уровень гиперлептинемии по сравнению с контролем (P=0,02). Для 2-й стадии ДР, как показали результаты нашей работы, свойственно практически двухкратное увеличение концентрации лептина в крови как в целом, так и во всех группах сравнения. Для этой стадии ретинопатии характерны наивысшие средние показатели лептинемии в возрасте пациентов свыше 60 лет, с длительностью диабета до 10 лет, с HbA<sub>1c</sub> > 8 %. А при типе терапии, включающей в себя метформин либо метформин в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, отмечается максимальная среди всех групп гиперлептинемия. Статистически значимые изменения содержания лептина в крови проявляются в том, что для препролифе-

**Таблица 5**

**Содержание лептина в крови (нг/мл) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от типа сахароснижающей терапии (M ± m; 95% CI)**

Тип сахароснижающей терапии	Диабетическая ретинопатия			
	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия	2-я и 3-я стадии
Диета, метформин и пероральные сахароснижающие препараты	(n=26)	(n=4)	(n=7)	(n=11)
	18,34 ± 3,07 12,17 – 24,51	45,56 ± 11,09 23,31 – 67,80	12,21 ± 9,05 5,95 – 30,37	25,55 ± 7,23 11,06 – 40,04
Инсулинотерапия	(n=16)	(n=16)	(n=9)	(n=27)
	18,63 ± 3,92 10,77 – 26,50	35,09 ± 6,03 22,98 – 47,19	29,69 ± 7,01 15,62 – 43,76	29,06 ± 4,66 19,70 – 38,41

ративной стадии ДР свойственно увеличение его концентрации по сравнению с 1-й стадией ( $P=0,005$ ). Для 3-й стадии ДР характерно некоторое снижение гиперлептинемии, достигающей в целом уровня группы больных с ожирением без диабета и даже несколько ниже практически во всех группах сравнения, за исключением пациентов с длительностью диабета свыше 10 лет, где его концентрация остаётся достаточно высокой, т.е. для 3-й стадии ДР характерны наивысшие усреднённые показатели лептинемии с длительностью диабета свыше 10 лет. Статистически значимые различия появляются по мере прогрессирования ДР до 2-й и 3-й стадии при переходе больных в старшую группу по возрасту ( $P=0,03$ ) и длительности СД 2-го типа ( $P=0,05$ ).

Резюмируя полученные результаты по анализу содержания лептина в крови у больных СД 2-го типа с ДР и признаками МС, можно сказать, что ДР формируется на фоне стойкой гиперлептинемии. По мере прогрессирования ДР происходит статистически значимое повышение лептинрезистентности (увеличение концентрации лептина с  $18,45 \pm 2,69$  нг/мл на 1-й стадии до  $32,37 \pm 5,82$  нг/мл на 2-й стадии,  $P = 0,005$ ), что соответствует данным литературы. Показано, что концентрации лептина в плазме крови значительно повышены у пациентов с пролиферативной ДР по сравнению с непролиферативной [4]. На 3-й стадии ДР лептинрезистентность несколько ослабевает, по видимому, за счет снижения уровня инсулинемии, особенностей сахароснижающей терапии, повышающей чувствительность к инсулину либо замещающей недостающую его часть при снижении резервов поджелудочной железы.

В литературе имеются данные относительно взаимоотношений концентрации лептина и ДР. Интересные данные были получены при исследовании содержания лептина в стекловидном теле. Показано, что этот показатель значительно выше ( $P < 0,05$ ) у больных с ДР ( $4,54 \pm 1,6$  нг/мл), чем у пациентов без диабета ( $1,83 \pm 0,5$  нг/мл). Авторы делают вывод, что повышение содержания лептина в стекловидном теле может иметь место и служит неблагоприятным фактором в процессе формирования сосудистых и пролиферативных заболеваний сетчатки [5]. Присутствие лептина в стекловидном теле обнаружено на не- и пролиферативной стадиях ДР и не зависит от гендера [6]. Кроме того, концентрации лептина выше у пациентов с пролиферативной ДР или отслойкой сетчатки [7]. Периферические действия лептина включают активацию агрегации тромбоцитов, модуляции иммунной функции [8], а также стимуляцию сосудистой эндотелиально-клеточной пролиферации и ангиогенеза [9, 10]. Было показано, что лептин способен активировать сигнальные трансдукторы и транскрипцию (signal transducers and activators of transcription – STAT) [4]. Используя ишемическую модель ретинопатии и неоваскуляризации сетчатки у мышей, E. Suganami et al. [11] продемонстрировали более выраженную неоваскуляризацию сетчатки у 17-суточных трансгенных мышей с избыточной экспрессией лептина, чем у однопомётных мышей дикого типа соответствующего возраста. Экспрессия рецептора лептина была также обнаружена в первичных культурах свинных ретинальных эндотелиальных клеток,

где он повышал регуляцию экспрессии мРНК эндотелиального фактора роста (VEGF). Этот эффект, как полагают, был опосредован, по меньшей мере, частично путём активации STAT3, так как аденовирусная трансфекция её доминантной негативной формы нивелировала повышенную регуляцию экспрессии мРНК VEGF в эндотелиальных клетках сетчатки, индуцированную лептином. Это исследование свидетельствует о том, что последний стимулирует неоваскуляризацию сетчатки, вызванную ишемией, возможно, через повышенную регуляцию эндотелиального VEGF [11]. Учитывая данные литературы, мы не можем отрицать влияние лептина на осложнения СД 2-го типа. Лептин вероятно стимулирует индуцированную хронической гипергликемией ретинальную нейроваскуляризацию. По мнению самого известного в мире сейчас диабетолога профессора R. De Fronzo из Техасского университета [12] лептину свойствен частично провоспалительный эффект, хотя далеко не всё ясно и понятно почему он связан с осложнениями диабета, обладая угнетающим влиянием на аппетит.

Таким образом, нами была выявлена положительная ассоциация содержания лептина с тяжестью ДР у больных СД 2-го типа, которая состоит в том, что интегрально степень гиперлептинемии, обусловленной развитием ожирения у пациентов с диабетом, может рассматриваться в качестве фактора риска перехода ДР с 1-й стадии на 2-ю и 3-ю независимо от возраста, длительности диабета, компенсации углеводного обмена и типа сахароснижающей терапии.

## **ВЫВОДЫ**

Возникновение непролиферативной стадии ДР происходит на фоне стойкой гиперлептинемии.

Переход на препролиферативную стадию ДР характеризуется статистически значимым дальнейшим повышением концентрации лептина в плазме крови (лептинрезистентности) по сравнению с 1-й стадией.

Развитие пролиферативной стадии ДР ассоциируется со статистически значимым повышением лептинрезистентности при переходе больных в старшую группу по возрасту и длительности СД 2-го типа.

**Сердюк В.М., Іщенко В.А**

*Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня, Україна*

## **ВМІСТ ЛЕПТИНУ В КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**

**Резюме.** У крові 80 пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу (вік  $56,5 \pm 4,67$  років, тривалість діабету  $9,70 \pm 2,81$  років, вміст  $HbA_{1c}$   $9,56 \pm 2,33$  %) на різних стадіях діабетичної ретинопатії (ДР) за допомогою дисперсійного аналізу була виявлена позитивна асоціація між вмістом лептину та тяжкістю діабетичної ретинопатії (ДР). Результати вивчення лептинрезистентності як кластера метаболічного синдрому у пацієнтів з ЦД та ожирінням засвідчили, що для всіх стадій ДР характер-

ний високий вміст лептину в крові, що сягає максимальних значень на 2-й стадії, коли на очному дні вже з'являються провідники судинної проліферації. Показано, що ступінь гіперлептинемії, зумовленої розвитком ожиріння у пацієнтів з діабетом, може розглядатися як чинник ризику переходу ДР з 1-ї стадії на 2-гу і 3-тю незалежно від віку, тривалості діабету, компенсації вуглеводного обміну і типу цукрознижувальної терапії.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, ожиріння, лептин.

**Serdyuk V., Ishchenko V.**

*Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmology Hospital, Ukraine*

## **THE CONTENT OF LEPTIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT DIFFERENT STAGES OF DIABETIC RETINOPATHY**

**Summary.** Background. Leptin is a hormone that regulates food intake, In vitro and in vivo assays revealed that leptin has angiogenic activity. Observations indicated that the vascular endothelium is a target for leptin. Objective. There were investigated the leptin levels in the blood of 80 patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) (mean age  $58.20 \pm 0.99$  years, the average length of diabetes  $9.19 \pm 0.16$  years, the average level of glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ )  $9.10 \pm 0.16$  %) at different stages of diabetic retinopathy (DR). Methods. The ANOVA was used as statistical analysis. Results. There were obtained significant differences ( $P = 0.03$ ) between the group of patients at 1 stage of DR ( $17.25 \pm 3.14$  ng/ml) under the age of 60 years compared with a group of patients aged over 60 years at 2+3 stages of DR ( $33.97 \pm 4.94$  ng/ml). The intermediate levels of leptin in patients at 2+3 stages of DR with diabetes experience more than 10 years ( $33.75 \pm 5.58$  ng/ml) was higher ( $P = 0.05$ ) compared with the same index in patients at 1 stage of DR with a length of diabetes up to 10 years ( $17.05 \pm 2.80$  ng/ml). Conclusion. The emergence of non-proliferative stage of DR comes on the background of persistent hyperleptinemia. The development of the proliferative stage of DR is associated with a statistically significant leptinresistance in patients from the older age group and from the group with duration of DM2 more than 10 years.

**Keywords:** diabetic retinopathy, obesity, leptin.

## **REFERENCES**

1. Hernández-Da Mota S.E., Soto-Bahena J.J., Viveros-Sandoval M.E., Cardiel-Ríos M. Citoquinas séricas proinflamatorias en retinopatía diabética. *Cir Cir.* 2015; 83(9): 100–106.
2. Abcouwer S.F., Antonetti D.A. A Role for Systemic Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2013; 54: 2384.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2005; 112: 2735–52.
4. Uckaya G., Ozata M., Bayraktar Z., Erten V., Bingol N., Ozdemir I.C. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 2000; 23(3): 371–6.
5. Er H., Doğanay S., Özerol E., Yürekli M. Adrenomedullin and Leptin Levels in Diabetic Retinopathy



- 
- and Retinal Diseases. *Ophthalmologica*. 2005; 219(2): 107–11.
6. Nargis P., Ashfaq ASB, Qaiser K., Khayam K. Leptin levels in vitreous fluids of patients with diabetic retinopathy. *JRMI*. 2015; 1(1): 17–20.
  7. Gariano R.F., Nath A.K., D'Amico D.J., Lee T., Sierra-Honigmann MR. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(11): 3576–81.
  8. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999; 130(8): 671–80.
  9. Sierra-Honigmann M.R., Nath A.K., Murakami C., Garcia-Cardena G., Papapetropoulos A., Sessa W.C., et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998; 281(5383): 1683–6.
  10. Bouloumie A., Drexler H.C., Lafontan M., Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*. 1998; 83(10): 1059–66.
  11. Suganami E., Takagi H., Ohashi H., Suzuma K., Suzuma I., Oh H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes*. 2004; 53(9): 2443–8.
  12. DeFronzo R.A., Ferrannini E., Zimmet P., Alberti KGMM, Editors-In-Chef. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2 Volume Set, Fourth Edition. Wiley-Blackwell.: March 2015. P: 881.

Стаття надійшла в редакцію 23.01.2017

Рецензія на статтю надійшла 21.02.2017