

RELAȚIA LEPTINEI CU STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ

The relation of leptin with nonalcoholic fatty liver disease

Dr. Elena Caceaune¹, Dr. Simona Carniciu¹, Dr. Daniela Lixandru², Dr. Nicu Caceaune³,
Dr. Ionel Copaci², Dr. Voicu Boscaiu⁴, Acad. Prof. Dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște¹

¹Institutul de Diabet Nutriție și Boli Metabolice „Prof. Dr. N. Paulescu“, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

³Institutul Clinic Fundeni, București

⁴Institutul de Statistică Matematică și Matematică Aplicată „Gheorghe Mihoc-Caius Iacob“,
Academia Română

REZUMAT

Introducere. Steatoza hepatică non-alcoolică (SH) este considerată manifestarea hepatică a sindromului metabolic și este frecvent asociată cu obezitatea viscerală și insulino-rezistența. Leptina este un hormon secretat de țesutul adipos, ce reglează cantitatea de țesut gras din organism. Rezistența la leptină, întâlnită în obezitate, limitează efectele sale biologice, ducând la acumularea de trigliceride în ficat.

Obiectiv. Analiza relației dintre steatoza hepatică non-alcoolică și leptină.

Material și metode. Au fost studiați 112 pacienți cu vârsta medie $55,22 \pm 8,95$ ani, în funcție de prezența sau absența diabetului zaharat tip 2 (DZ tip 2). Pacienții studiați au fost împărțiți în 4 loturi: lotul control – fără SH și fără DZ tip 2; lotul 1 – pacienți fără SH și cu DZ tip 2; lotul 2 – pacienți cu SH, fără DZ tip 2; lotul 3 – pacienți cu SH și DZ tip 2.

Rezultate. Pacienții cu steatoză hepatică au avut valori mai mari pentru: indicele de masă corporală (IMC), circumferința abdominală (CA), procentul de țesut adipos, țesutul adipos de la nivelul trunchiului și visceral fat rating (VFR) și, de asemenea, pentru insulinemie și indicele HOMA-IR. S-a observat că, la pacienții cu SH, valorile leptinei au fost semnificativ statistic mai mari decât la pacienții fără SH. Leptina s-a corelat cu procentul de țesut adipos corporal și țesutul adipos de la nivelul corpului la pacienții cu SH cu și fără DZ tip 2.

Concluzii. Relația cu țesutul adipos a leptinei poate fi considerată o caracteristică a pacienților cu steatoză hepatică.

Cuvinte cheie: steatoza hepatică non-alcoolică, leptina, diabet zaharat tip 2

ABSTRACT

Introduction. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered hepatic expression of metabolic syndrome and is frequently associated with visceral obesity and insulin resistance. Leptin is a hormone secreted by adipose tissue which releases the amount of adipose tissue of the body. The leptin resistance we found in obesity, reduced its biological effects caused the accumulation of triglycerides in the liver.

Objective. Analyze the relation between nonalcoholic fatty liver disease and leptin.

Material and methods. We studied 112 patients with a mean age 55.22 ± 8.95 years depend on the presence / absence of type 2 diabetes (T2D). The studied patients were divided in four groups: control group-without NAFLD and without T2D, group 1 – patients without NAFLD and with T2D, group 2 – patients with NAFLD and without T2D and group 3 – patients with NAFLD and T2D.

Results. The patients with NAFLD had higher values for: body mass index (BMI), waist circumference (WC), body fat percent, trunk body fat percent, VFR and also for insulinemia and HOMA-IR index. In patients with NAFLD leptin values were statistical significantly higher than in patients without NAFLD. Leptin was corelated with body and trunk fat percent in patients with NAFLD with and without T2D.

Conclusions. The relation of leptin with adipose tissue may be considered a characteristic of the patients with NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, leptin, type 2 diabetes

Adresa de corespondență:

Dr. Elena Caceaune, INDNBM „N. Paulescu“, Str. I.L. Caragiale nr. 12, București

e-mail: elena_caceaune@yahoo.com

INTRODUCERE

Steatoza hepatică non-alcoolică (SH) este considerată manifestarea hepatică a sindromului metabolic și este frecvent asociată cu obezitatea viscerală și insulinorezistența (1), având potențial evolutiv de la steatoza simplă la steatohepatită și ciroză hepatică. Acest proces este determinat de acumularea de grăsime în ficat (trigliceride), cu apariția necro-inflamației și a fibrozei.

Leptina este un hormon secretat de țesutul adipos, ce reglează cantitatea de țesut gras din organism. Stimulează cheltuielile energetice, inhibă ingestia alimentară, reduce masa corporală, procentul de țesut gras, contribuind la statusul euglicemic. Rezistența la leptină, întâlnită în obezitate, limitează efectele sale biologice. Nivelul plasmatic al leptinei crește proporțional cu greutatea și scade cu scăderea în greutate, fiind considerată un semnal al cantității de țesut adipos stocat în organism. Studii recente au demonstrat o corelație liniară între nivelul leptinei și masa țesutului adipos. Rezistența sau deficiența de leptină întâlnite în obezitate se corelează cu acumularea de trigliceride în ficat, mușchi și pancreas. Concentrația serică a leptinei pe gram de țesut adipos este de două ori mai mare la obezi versus normoponderali. Se înregistrează valori mai mari la femei (2). Din cauza dimensiunilor de 2-4 ori mai mari ale celulelor adipoase la persoanele obeze, exprimată pe țesutul gras celular, secreția de leptină este de 7 ori mai mare la obezi față de normoponderali (3). Există un ritm diurn al secreției de leptină cu niveluri crescute între orele 23:00 și 01:00 și apoi cu o scădere, acest fenomen fiind explicat prin capacitatea țesutului adipos de a stoca leptina intracelular (4,5). Se consideră că citokinele secretate de țesutul adipos, numite adipocitokine (leptina, adiponectina, rezistina, tumor necrosis factor-alfa, interleukina – 6), sunt implicate în patogenza și progresia leziunilor din SH. Leptina contribuie la instalarea insulinorezistenței și implicit a steatozei; mai mult decât atât, se consideră că leptina are un rol proinflamator, fiind un mediator esențial al procesului de fibroză hepatică (6).

OBIECTIV

Studiul relației dintre steatoza hepatică non-alcoolică și leptină, în funcție de prezența sau absența diabetului zaharat tip 2.

PACIENȚI ȘI METODE

Au fost studiați 112 pacienți (41 bărbați și 71 femei) cu vârsta medie $55,22 \pm 8,95$ ani care s-au

prezentat la Centrul Antidiabetic „I. Pavel” în perioada martie-decembrie 2012. Criterii de excludere: markeri virali pozitivi și consum de alcool > 20 g/zi. La aceștia s-au evaluat: greutatea, înălțimea, circumferința abdominală (CA). După 12 ore de post alimentar s-au obținut probe biologice pentru: glicemia à jeun, HbA1c, insulinemia à jeun, leptină. Steatoza hepatică non-alcoolică s-a diagnosticat ecografic. Procentul de țesut adipos corporal, de la nivelul trunchiului și visceral fat rating (VFR), s-au determinat cu ajutorul impedanței electrice (Tanita BC-418). Au fost calculați: indicii de masă corporală (IMC) = G/I^2 și indexul HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) = **[glicemia à jeun (mmol/l) x insulinemia à jeun (μ U/ml)]:22,5.**

În funcție de prezența sau absența steatozei hepatice și a DZ tip 2, pacienții studiați au fost împărțiți în 4 loturi: **lotul control** – subiecți aparent sănătoși, fără steatoză hepatică și fără DZ tip 2, **lotul 1** – pacienți fără steatoză hepatică și cu DZ tip 2, **lotul 2** – pacienți cu steatoză hepatică, fără DZ tip 2, **lotul 3** – pacienți cu steatoză hepatică și DZ tip 2.

Loturile au fost comparate prin tehnici de statistică matematică, utilizând SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versiunea 21. Nivelul pentru semnificația statistică a fost stabilit la $p \leq 0,05$.

REZULTATE

Caracteristicile parametrilor antropometrici și metabolici la pacienții studiați sunt prezentate în Tabelul 1, reprezentate ca medii \pm SD.

Pacienții cu steatoză hepatică au avut valori mai mari pentru: IMC, CA, procentul de țesut adipos corporal, țesut adipos de la nivelul trunchiului și VFR și, de asemenea, pentru insulinemie și indicii HOMA-IR. La pacienții cu steatoză hepatică, valorile leptinei au fost mai mari decât la pacienții fără steatoză hepatică, indiferent de prezența DZ tip 2. Nu s-au observat diferențe semnificative statistice pentru leptină între pacienții din lotul control versus lot 1 și nici între lotul 2 și lotul 3.

Valorile leptinei au fost semnificativ mai mari pentru pacienții de sex feminin, comparativ cu cei de sex masculin ($p < 0,001$, testul ANOVA). Într-adevăr, mediana pentru bărbați are valoarea de aproximativ 5 ng/dl, în timp ce, pentru femei, valoarea mediane este aproximativ 17 ng/dl (Fig.1). Plecând de la această observație, discuția se va face separat pe sexe.

TABELUL 1. Caracteristicile antropometrice și metabolice ale pacienților studiați

	Lot control n = 20	DZ tip2 n = 12	SH n = 20	SH+DZ tip2 n = 60	p*
Vârsta (ani)	42,80 ± 10,87	59,42 ± 0,63	49,70 ± 8,42	56,73 ± 7,59	< 0,001*
Greutate (kg)	66,06 ± 13,14	66,93 ± 11,00	83,11 ± 13,96	88,65 ± 15,34	< 0,001*
IMC (kg/m ²)	24,33 ± 3,95	24,84 ± 1,91	29,89 ± 4,57	32,72 ± 4,89	< 0,001*
CA (cm)	83,15 ± 11,69	93,75 ± 6,68	101,55 ± 10,96	108,73 ± 9,97	< 0,001*
Glicemie à jeun (mg/dl)	91,51 ± 8,31	137,19 ± 48,23	102,13 ± 12,20	146,71 ± 38,65	< 0,001*
HbA1c (%)	5,28 ± 0,42	6,54 ± 0,56	5,62 ± 0,31	7,09 ± 1,36	< 0,001**
Insulinemie à jeun (μU/ml)	7,99 ± 3,31	8,61 ± 2,13	11,68 ± 6,86	16,62 ± 9,91	< 0,001*
HOMA-IR index	1,83 ± 0,85	3,10 ± 1,22	3,05 ± 2,08	5,99 ± 3,64	< 0,001*
Leptina (ng/dl)	11,30 ± 9,76	6,75 ± 5,46	13,51 ± 9,58	22,12 ± 20,28	0,009**
% Adipose tissue	27,50 ± 9,34	26,37 ± 7,77	35,28 ± 8,22	37,97 ± 8,41	< 0,001*
% Trunk adipose tissue	25,40 ± 9,87	23,67 ± 7,90	34,59 ± 7,31	35,67 ± 7,18	< 0,001*
VFR	5,41 ± 2,85	8,62 ± 2,92	10,66 ± 4,25	12,55 ± 3,17	< 0,001*

*ANOVA; ** Testul neparametric Kruskal-Wallis

În cazul pacienților de **sex feminin** cu SH + DZ tip 2, valorile leptinei au fost semnificativ mai mari decât la celelalte trei loturi ($p < 0,05$; test ANOVA multifactorial). S-a demonstrat că pentru pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică (loturile 2 + 3) valorile leptinei au fost semnificativ statistic mai mari decât la pacienții fără steatoză hepatică (lot control + lot 1), ($p < 0,001$ pentru testul t).

La pacienții de **sex masculin**, s-a demonstrat că pentru pacienții cu steatoză hepatică non-alcoolică (loturile 2 + 3) valorile leptinei au fost semnificativ statistic mai mari decât la pacienții fără steatoză hepatică (lot control și lot 1) ($p = 0,034$ pentru testul t).

Ne propunem să evaluăm modul în care corelația dintre leptină și alți parametri antropometrici și metabolici ai pacienților cu steatoză hepatică este influențată de DZ tip 2 și de sexul pacientului. Interesul pentru această analiză a plecat de la observația că valorile leptinei sunt mai mari la pacienții de sex feminin și că valorile parametrilor

antropometrici diferă semnificativ la pacienții cu steatoză hepatică în funcție de prezența/absența DZ tip 2 (vezi Tabelul 1). Tabelul 2 prezintă coeficienții de corelație dintre leptină și parametrii studiați.

Având în vedere frecvențele mici în cele patru subeșantioane considerate, unele din afirmațiile de mai jos trebuie considerate ipoteze de lucru care vor trebui fundamenate ulterior, pe baza unor eșantioane mai mari. Aici am folosit coeficientul rho de corelație a lui Spearman pentru a elimina influența valorilor extreme, dar pentru coeficientul de corelație liniară a lui Pearson se obțin rezultate similare.

În continuare ne referim exclusiv la dependența dintre leptină și următoarele opt variabile: greutate, IMC, CA, procent de țesut adipos corporal, țesut adipos de la nivelul trunchiului, VFR, insulinemie și HOMA-IR.

Pentru Lotul 2 – SH fără DZ tip 2 –, valorile numerice ale corelațiilor dintre leptină și variabilele studiate nu depind de sexul pacientului. Leptina se

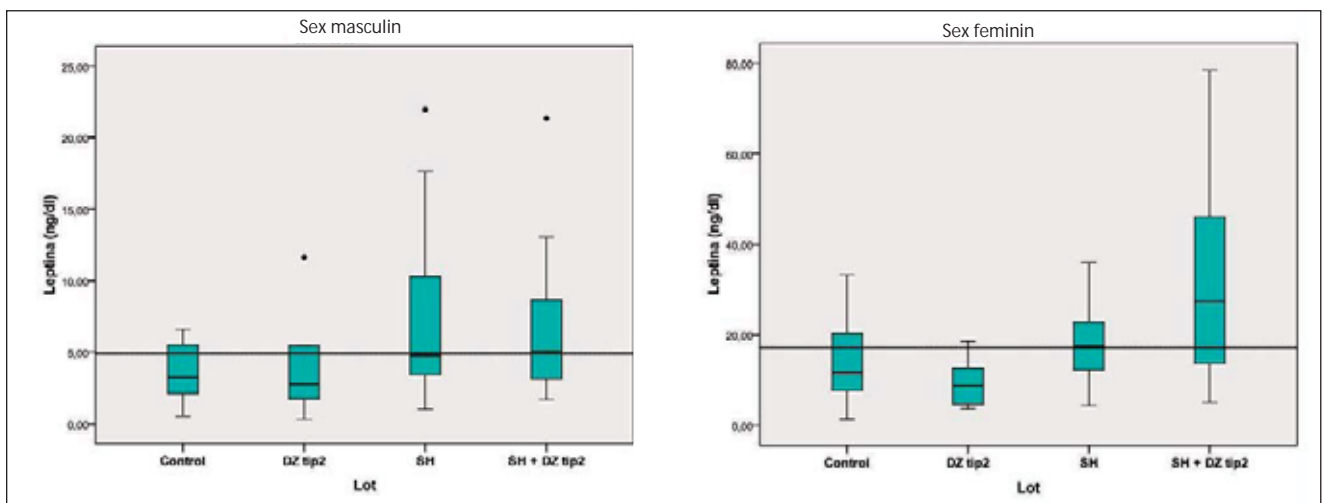


FIGURA 1. Box-plot pentru valorile leptinei la loturile studiate în funcție de prezența/absența steatozei hepatice non-alcoolice și a DZ tip 2, pentru pacienții de sex masculin (M) și feminin (F). Linia orizontală reprezintă mediana.

TABELUL 2. Corelația dintre: leptină și greutate, IMC, CA, procentul de țesut adipos corporal, țesut adipos de la nivelul trunchiului, VFR, insulinemie à jeun și HOMA-IR

LOT		Leptina (SH)		Leptina (SH + DZ tip 2)	
		M (9)	F (11)	M (21)	F (38)
SEX					
Greutate (kg)	rho	0,678*	0,836**	0,460*	0,445**
	p	0,045	0,001	0,036	0,005
IMC (kg/m ²)	rho	0,733*	0,736**	0,498*	0,545**
	p	0,025	0,010	0,022	0,000
Circumferința abdominală (cm)	rho	0,787*	0,731*	0,444*	0,400*
	p	0,012	0,011	0,044	0,013
Procent de țesut adipos corporal	rho	0,943**	0,817**	0,418	0,504**
	p	0,005	0,007	0,075	0,002
Țesut adipos nivel trunchi (%)	rho	0,900*	0,817**	0,418	0,416*
	p	0,037	0,007	0,085	0,016
Visceral fat rating	rho	0,667	0,761*	0,275	0,438**
	p	0,148	0,017	0,254	0,010
Insulinemie (μU/ml)	rho	0,783*	0,582	0,444*	0,135
	p	0,013	0,060	0,044	0,418
HOMA – IR	rho	0,867**	0,745**	0,368	0,061
	p	0,002	0,008	0,100	0,714

* (**) rho semnificativ pentru p = 0,05 (respectiv pentru p = 0,01)

corelează pozitiv semnificativ, relativ puternic cu variabilele menționate (în general, rho > 0,7).

Pentru Lotul 3 – SH + DZ tip 2 –, valorile numerice ale corelațiilor dintre leptină și: greutate, IMC, CA, procent de țesut adipos corporal, țesut adipos de la nivelul trunchiului nu depind de sexul pacientului. Leptina se corelează pozitiv semnificativ, dar nu puternic cu variabilele menționate (în general, rho are valori în între 0,4 și 0,5).

Pentru Lotul 3 – SH + DZ tip 2–, valorile corelațiilor dintre leptină și visceral fat rating (VFR), insulinemie, HOMA-IR sunt diferite în funcție de sexul pacientului. Valorile corelațiilor sunt relativ modeste.

Insulinemia à jeun și HOMA-IR se corelează semnificativ cu leptina numai în cazul pacienților cu SH fără DZ tip 2.

În general, prezența DZ reduce intensitatea dependenței dintre leptină și cele opt variabilele considerate.

Reprezentările grafice din Fig. 2 exemplifică afirmațiile anterioare.

Pentru Lotul 3, SH + DZ tip 2, toate variabilele din tabel diferă semnificativ în funcție de sex. S-au observat valori semnificativ mai mari pentru greutate și visceral fat rating la pacienții de sex masculin, în schimb IMC, procentul de țesut adipos corporal, țesut adipos de la nivelul trunchiului și leptina au fost semnificativ mai mari la pacienții de sex feminin.

TABELUL 3. Comparație între sexe din punct de vedere al parametrilor antropometrici și metabolici la pacienții cu SH și cei cu SH + DZ tip 2

	Sex	SH		SH + DZ tip2	
	p*	Media	DS	Media	DS
Greutate (kg)	M	90,233	11,92	94,052	12,89
	F	77,282	13,18	85,746	15,92
	p	0,020		0,023	
IMC (kg/m ²)	M	30,040	5,43	30,717	3,81
	F	29,768	4,02	33,803	5,11
	p	0,941		0,020	
Procent de țesut adipos corporal (%)	M	30,800	10,13	29,721	7,47
	F	38,267	5,40	42,331	4,91
	p	0,113		0,000	
Țesut adipos nivel trunchi (%)	M	33,360	9,08	31,772	6,62
	F	35,278	6,65	37,741	6,68
	p	0,797		0,003	
Visceral fat rating	M	13,833	4,83	14,105	3,68
	F	8,556	2,13	11,714	2,55
	p	0,018		0,017	
Leptină (ng/dl)	M	7,931	7,40	6,574	4,58
	F	18,081	8,92	30,712	20,52
	p	0,020		0,000	

DISCUȚII

Deși nivelul crescut de leptină la persoanele obeze ar trebui să reducă aportul alimentar și masa de țesut adipos, se observă o scădere a sensibilității la leptină sau o rezistență la leptină, excesul ponderal menținându-se. Studii efectuate pe subiecți la care s-a administrat leptină au demonstrat reducerea apetitului, dar nu și creșterea cheltuielilor energetice sau a ratei metabolice bazale, fapt ce subliniază că locul de elecție al acțiunii leptinei este țesutul muscular scheletic (7,8).

Studii recente au arătat că stresul reticulului endoplasmatic întâlnit în stările induse de dieta bogată în lipide se corelează cu un nivel crescut de citokine și acizi grași liberi. Acest fenomen este implicat în obezitatea indusă de leptină. Leptina scade stearyl-CoA desaturaza, ce catalizează limitarea sintezei acizilor grași mononesaturați și ameliorează sensibilitatea hepatică la insulină (9).

Studii pe animale, arată că leptina are rol în apariția fibrozei hepatice prin inducerea producției de TGF-β și CTGF în celulele stelate hepatice (10). La animale obeze s-au întâlnit niveluri serice scăzute de leptină, administrarea acesteia ducând la scăderea în greutate. La subiecții umani obezi, nivelurile leptinei sunt crescute, sugerând rezistența la leptină mai degrabă decât deficiența, rolul acesteia în obezitate rămânând în continuare neclar (2).

Rezultatele studiului nostru sunt în conformitate cu diverse comunicări ale altor autori (11), la

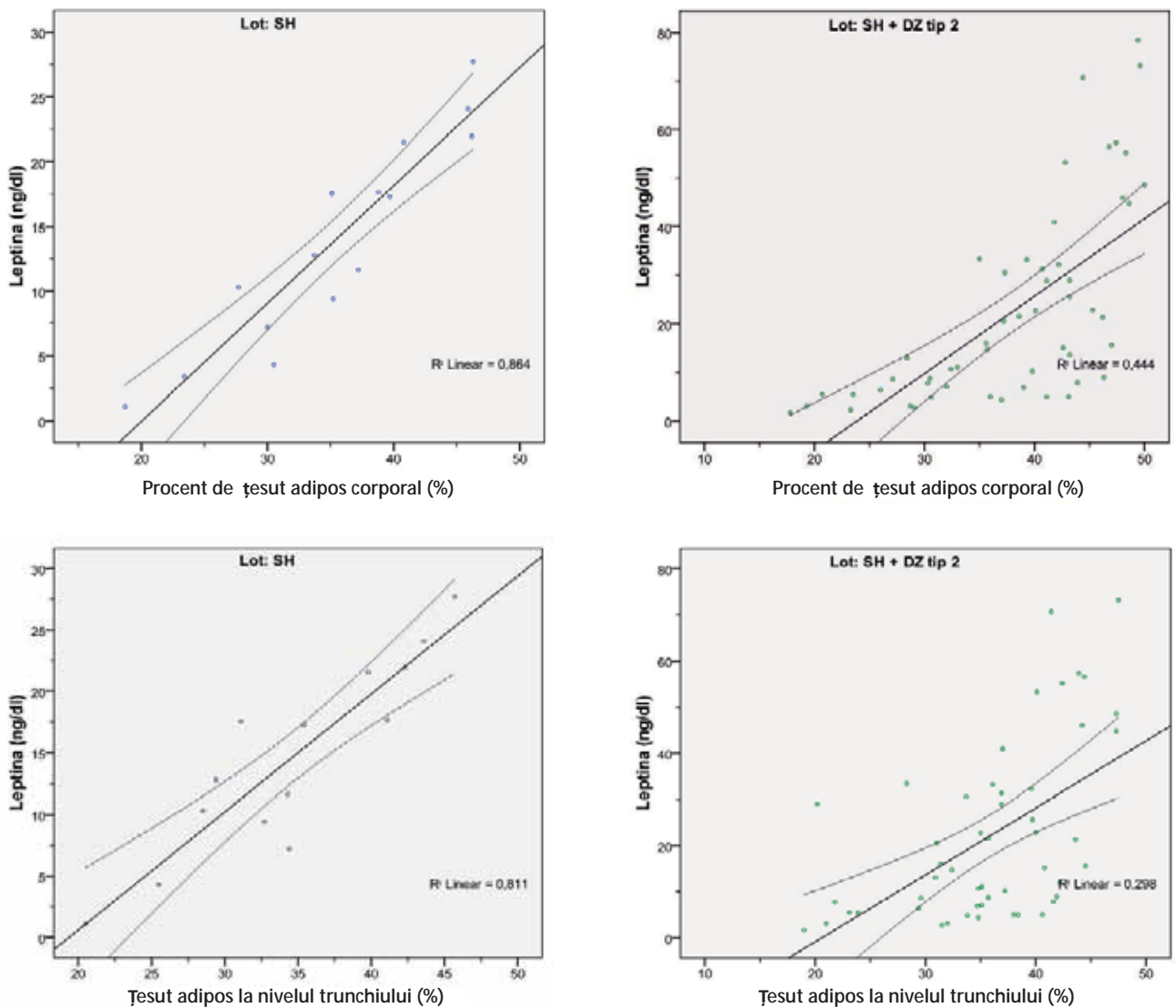


FIGURA 2. Reprezentarea corelațiilor dintre leptină cu procentul de țesut adipos corporal și țesut adipos de la nivelul trunchiului pentru loturile SH și SH + DZ tip 2. Sunt prezentate dreptele de regresie, intervalele de încredere (pentru 95%) aferente, coeficienții de determinare R^2 pentru dependența liniară.

pacienții cu steatoză hepatică observându-se valori mai mari pentru leptină, insulinemie și HOMA-IR. Leptina a avut valori mai mari la pacienții cu SH atât la bărbați, cât și la femei.

Leptina s-a corelat negativ cu nivelurile receptorilor solubili ai leptinei. Scăderea expresiei receptorilor leptinei sugerează o creștere a rezistenței țesuturilor periferice la acțiunea acesteia. Mecanismele patogenice prin care leptina intervine în obezitate și insulinorezistență sunt legate de concentrația plasmatică a acesteia, dar și de expresia receptorilor la nivelul țesuturilor non-adipoase. Valorile mai mari ale leptinei la pacienții cu steatoză hepatică și diabet zaharat tip 2 sugerează o posibilă contribuție a acesteia în patogeneza SH (12).

Așa cum era de așteptat, am obținut valori ale leptinei semnificativ statistic mai mari la femei

versus bărbați, diferența posibil explicată prin procentul mai mare de țesut adipos la femei. Leptina s-a corelat în studiul nostru cu: IMC, CA, procentul de țesut adipos corporal și de la nivelul trunchiului, fapt comunicat și de alți autori, care subliniază relația complexă dintre distribuția țesutului adipos corporal și leptină (13-15).

Valorile leptinei sunt corelate cu nivelurile insulinemiei și cu masa de țesut adipos, fiind în strânsă corelație cu insulinorezistența la subiecții umani (16-18). La subiecții studiați de noi, leptina s-a corelat cu insulinemia numai la pacienții de sex masculin. Corelația cu indicele HOMA-IR s-a observat atât la femei, cât și la bărbați la pacienții cu SH fără DZ tip 2.

Diferențele între sexe în ceea ce privește valorile leptinei, datorate interacțiunilor hormonale, au fost

confirmate într-un studiu efectuat pe pacienți tineri normoponderali cu steatoză hepatică (19).

Chalasan și col. au arătat că nu există diferențe între nivelul leptinei la pacienții cu steatohepatită non-alcoolică dovedită bioptic versus grupul control. De asemenea, nu s-a observat corelație între leptina și insulinorezistență. Deși este recunoscută relația leptinei cu țesutul adipos visceral, în acest studiu s-a remarcat corelația pozitivă cu țesutul adipos subcutanat (20). În studiul nostru leptina s-a corelat atât cu procentul de țesut adipos corporal, dar și cu țesutul adipos de la nivelul trunchiului.

CONCLUZII

1. Steatoza hepatică non-alcoolică (SH) s-a asociat cu valori crescute ale procentului de țesut adipos corporal și de la nivelul trunchiului, precum și ale visceral fat rating (VFR); acești parametri au atins valori maxime în cazul asocierii SH + DZ tip 2.

2. S-au înregistrat valori semnificativ mai mari ale leptinei la pacienții cu SH, indiferent de prezența DZ tip 2, sugerând existența unei relații directe între leptină și SH.

3. Leptina s-a corelat cu procentul de țesut adipos corporal și de la nivelul trunchiului, atât la pacienții cu SH, cât și la pacienții cu SH + DZ tip 2, dar asocierea diabetului la steatoza hepatică a redus intensitatea dependenței dintre leptină și variabilele menționate.

4. Diferențele între sexe pentru leptină și parametrii antropometrici studiați au fost mai semnificative la lotul pacienților cu SH + DZ tip 2 versus lotul cu SH.

Mențiune. Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat prin contractul nr. POS DRU/107/1.5/S/82839.

BIBLIOGRAFIE

1. G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani, et al., Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome, *Hepatology*, vol. 37, no. 4, pp. 917-923, 2003
2. Poordad, F. Fred MD. The Role of Leptin in NAFLD: Contender or Pretender? *Journal of Clinical Gastroenterology*: November/December 2004, Volume 38 - Issue 10 - pp 841-843
3. Fried S.K., Ricci M.R., Russell C.D., Laferrere B. Regulation of leptin production in humans. *J. Nutr.* 130, 3127S–3131S, 2000
4. Saladin, R., De Vos, P., Guerre-Millo, M., Leturque, A., Girard, J., Staels, B., Auwerx, J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377, 527–529, 1995
5. Russell C.D., Ricci M.R., Brolin R.E., Magill E., Fried S.K. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 280, E399-E404, 2001
6. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L., et al., Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes, *Hepatology*, vol. 44, no. 4, pp. 865-873, 2006.
7. Westertep-Plantenga M.S., Saris W.H., Hukshorn C.J., Campfield L.A. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 426-434, 2001
8. White C.L., Whittington A., Barnes M.J., Wang Z., Bray G.A., Morrison C.D. HF diets increase hypothalamic PTP1B and induce leptin resistance through both leptin-dependent and -independent mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296, E291-E299, 2009
9. Biddinger S.B., Miyazaki M., Boucher J., Ntambi J.M., Kahn C.R. Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase 1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c. *Diabetes*; 55:2032-2041, 2006
10. Wang J., Leclercq I., Brymora J.M., Xu N., Ramezani-Moghadam M., London R.M., Brigstock D., George J. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2009; 137:713–723
11. Huang X.D., Fan Y., Zhang H., Wang P., Yuan J.P., Li M.J., Zhan X.Y. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2008 May 14;14(18):2888-93
12. Timar R., V. Șerban, L. Diaconu, B. Timar, V. Boțea, A. Trăilescu. Leptin to adiponectin ratio in patients with type 2 DM and un-alcoholic fatty liver disease. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Disease*, Volume 16 No. 3, 2009
13. Vettor R., De Pergola G., Pagano C., Englaro P., Laudadio E., Giorgino P., Blum W.F., Giorgino R., Federspil G. Gender differences in serum leptin in obese people: relationship with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997 Dec; 27(12): 1016-24.
14. Licinio J., Negrao A.B., Mantzoros C., et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:4140-4147
15. Reidun Olstad, Jon Florhormen, Johan Svartberg, Jan H. Rosenvinge and Grethe Stoa Birketvedt. Leptin in the general population, differences in sex hormones, blood lipids, gender and life style characteristics, *The Open Behavioral Science Journal*, 2011, 5, 8-15
16. Thomas T., Burguera B., Melton L.J. 3rd, et al. Relationship of serum leptin levels with body composition and sex steroid and insulin levels in men and women. *Metabolism*. 2000; 49:1278-1284
17. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149:331-335
18. Chitturi S., Farrell G., Frost L., et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*. 2002; 36:403-409
19. Nakao K., Nakata K., Ohtsubo N., et al. Association between nonalcoholic fatty liver, markers of obesity and serum leptin level in young adults. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1796-1801
20. Chalasan N., Crabb D.W., Cummings O.W., et al. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2771-2776